

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Registro nazionale delle malattie rare

Domenica Taruscio, Giuliano D'Agnolo e Donato Greco

Introduzione

Le malattie rare (MR), secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono circa 5000, di cui circa l'80-90% riconoscono una base genetica. Le MR sono, oltre che numerose, molto eterogenee fra loro sia nell'eziopatogenesi che nella sintomatologia, in quanto possono interessare tutti gli organi e apparati dell'organismo umano. Esse sono tuttavia accomunate da una caratteristica estremamente importante dal punto di vista socio-sanitario: la bassa prevalenza nella popolazione; a questa spesso si associa (o ne può essere conseguenza) la difficoltà sia nell'effettuare una rapida e corretta diagnosi che una adeguata terapia. Tuttavia, nonostante la bassa prevalenza delle singole patologie, le MR costituiscono un problema sanitario importante in quanto sono spesso croniche e invalidanti oppure costituiscono causa di mortalità precoce; inoltre, essendo molto numerose, nel loro insieme interessano un numero rilevante di cittadini e di famiglie. Infine, le MR spesso sono causa di una certa disuguaglianza fra cittadini nell'accesso ai servizi socio-sanitari, a causa delle disponibilità disomogenee e spesso insufficienti di conoscenze scientifiche e/o di strutture.

Ad oggi, non esiste una definizione uniforme di MR. Il Programma

d'azione comunitaria 1999-2003 della Commissione Europea definisce rare le malattie che hanno una prevalenza non superiore a 5 per 10 000 nell'insieme della popolazione comunitaria. La definizione di MR adottata negli USA è meno restrittiva rispetto a quella europea, in quanto viene definita rara una malattia con una prevalenza inferiore a 7,5 su 10 000; infine, in Giappone una malattia è definita rara quando la prevalenza è inferiore a 4 su 10 000. Appare evidente come le dimensioni del problema e il tipo di strategia adottata dai diversi paesi per affrontare i conseguenti aspetti socio-sanitari possano variare con la soglia di prevalenza selezionata.

La classificazione delle MR è estremamente complessa, sia a causa della loro eterogeneità che per le frequenti difficoltà diagnostiche. Le affezioni che figurano nella classificazione internazionale delle malattie dell'OMS

(*International classification of diseases-X-Clinical modification, ICD-10*) sono raccolte in 23 categorie principali; tali categorie si suddividono in 470 gruppi di malattie. La corretta individuazione delle singole MR incluse in tali gruppi costituisce un problema; ad esempio, il codice di classificazione ICD-10 assegnato alla malattia di Marfan è condiviso con più di altre venti patologie. Tale difficoltà di classificazione delle MR pone ulteriori problemi nella corretta identificazione dei casi, indispensabile per instaurare sistemi di sorveglianza. È evidente, inoltre, come le MR coinvolgano tutte le specialità mediche, nessuna esclusa; in questo ambito troviamo infatti patologie di interesse pediatrico, dermatologico, endocrinologico, neurologico, immunologico, ecc.

Le difficoltà che abbiamo brevemente menzionato fanno sì che solo

SOMMARIO

Registro nazionale delle malattie rare Domenica Taruscio, Giuliano D'Agnolo e Donato Greco	1
Istituto Superiore di Sanità Programma Italia-USA sulla Terapia dei tumori "Call for Proposals" nazionale	6
Rapporti ISTISAN	7

in pochi paesi si possa valutare il reale impatto delle MR in termini di incidenza, prevalenza e costi socio-sanitari. Infatti, non si hanno dati adeguati di prevalenza sulle MR a livello di tutta l'Unione Europea, e in particolare non sono disponibili informazioni esaustive in Italia. Emerge, quindi, la necessità di organizzare registri su base nazionale che raccolgano, coordinino e valutino le informazioni provenienti da fonti diverse (strutture sanitarie, associazioni dei pazienti, ecc.).

Le MR sono state recentemente identificate come una delle aree prioritarie di azione di sanità pubblica dall'Unione Europea; in particolare, viene sottolineata la necessità di ottenere dati affidabili sulla prevalenza e sulla distribuzione spazio-temporale di molte MR, base di informazioni indispensabile per programmare strategie di intervento sanitario coordinate a livello europeo, quali lo sviluppo di metodi per la diagnosi e di farmaci.

Il Piano sanitario nazionale (PSN) 1998-2000 (<http://www.sanita.it>) ha per la prima volta individuato tra i suoi obiettivi prioritari la sorveglianza nazionale delle MR. In particolare, il PSN si propone il rafforzamento delle iniziative volte a garantire:

- la diagnosi appropriata e tempestiva;
- il riferimento a centri specialistici per il trattamento;
- la promozione di attività di prevenzione;
- il sostegno alla ricerca scientifica, soprattutto riguardo allo sviluppo di nuove terapie.

In tale contesto, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in quanto struttura centrale del SSN caratterizzata da competenze multidisciplinari e dal ruolo istituzionale di raccordo fra il SSN e le agenzie internazionali, è impegnato in un Progetto nazionale sulle malattie rare che coinvolge il Ministero della Sanità (Dipartimenti della Programmazione, Prevenzione, Valutazione medicinali e farmacovigilanza), numerose competenze spe-

cialistiche esistenti sul territorio nazionale (Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - IRCCS, strutture del SSN, enti di ricerca, centri operanti nel settore), in collaborazione con la Commissione unica del farmaco, la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA (in particolare con il Committee for Orphan Medicinal Products - COMP) e i Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta-USA). Una grande importanza viene data allo sviluppo di collaborazioni con il mondo dell'associazionismo e del volontariato.

Gli obiettivi generali del Progetto sono:

- a) la valorizzazione delle attività esistenti a livello nazionale sulle MR;
- b) la promozione di interventi sanitari sulle MR secondo una chiara valutazione delle priorità.

A tale scopo, il compito istituzionale prioritario del Progetto è la realizzazione del Registro nazionale delle malattie rare, istituito presso l'ISS con Decreto ministeriale del 24 aprile 2000 (*Gazzetta Ufficiale* n. 131 del 7 giugno 2000).

Attività del Registro

La registrazione di tutte le MR dovrà partire da quelle incluse nell'elenco elaborato dal Ministero della Sanità (allegato al Regolamento sulle MR, consultabile sul sito web: http://www.sanita.it/malattie_rare).

Lo scopo del Registro è quello di ottenere informazioni accurate sulla epidemiologia delle MR. In particolare, per la sua realizzazione è necessario risolvere due sostanziali problemi metodologici relativi ai:

- criteri per la definizione di "caso" e del relativo protocollo diagnostico standardizzato per le singole patologie o gruppi di patologie;
- criteri per la definizione dei modelli organizzativi della rete epidemiologica afferente al Registro. A tale proposito è stata già effettuata

dall'ISS un'indagine conoscitiva circa la presenza sul territorio nazionale di registri, reclutamenti e/o archivi di MR. L'indagine, iniziata nel febbraio 1999, è stata effettuata su più di 500 centri italiani mediante una scheda informatizzata; i risultati di questo studio indicano forti disomogeneità a livello sia della qualità dei dati pervenuti che dei criteri e percorsi diagnostici utilizzati.

L'attività del Registro si articolerà nei punti seguenti:

- identificazione dei modelli organizzativi della rete epidemiologica afferente al Registro (Registro dei registri);
- interazione con i centri che forniranno i dati;
- identificazione dei criteri per la definizione di "caso";
- elaborazione di una scheda di arruolamento e follow-up che, accanto a informazioni generali, preveda informazioni specifiche per patologie o gruppi omogenei di patologie (ad es., fattori di rischio ambientali, malattie materne, ecc.);
- analisi della qualità e confrontabilità delle informazioni raccolte; tale analisi riguarderà in primo luogo la diagnosi, sulla base dell'individuazione di alcuni indicatori. Si tratta di una fase delicata perché le definizioni e le procedure utilizzate dalle diverse strutture possono essere alquanto disomogenee.

Ricadute delle attività

L'analisi dei dati raccolti nel Registro permetterà di effettuare la stima della prevalenza e dell'incidenza delle MR: tali informazioni sono tuttora assenti a livello nazionale per la maggior parte delle MR. Un punto particolarmente importante sarà la validazione della sensibilità, specificità e copertura geografica del Registro stesso.

Inoltre, l'analisi della distribuzione spazio-temporale potrà consentire

la identificazione di eventuali "clusters" e/o sottopopolazioni a rischio; da questi dati si potranno derivare priorità sia per intraprendere interventi sanitari mirati che per indirizzare successivi studi eziopatogenetici.

In una fase successiva i dati del Registro potranno, inoltre, essere utilizzati per programmare e indirizzare studi per la identificazione di fattori che condizionano la prognosi di specifiche MR e per l'elaborazione di modelli epidemiologici idonei allo studio delle MR stesse. Si evidenzia, pertanto, come il Registro possa diventare un importante strumento di ricerca scientifica.

Infine, la banca dati costruita sulla base del Registro dovrà collegarsi e collaborare con analoghe banche internazionali sulle MR, anche prevedendo la possibilità di progetti congiunti con trasferimento di esperienze.

Dovrà essere garantita in tutte le fasi la tutela della riservatezza dei dati personali, secondo la normativa vigente (Legge 675/96 e successive integrazioni).

I vantaggi di avere un Registro nazionale delle MR

I registri di patologia assumono particolare importanza nelle azioni di sorveglianza epidemiologica, di prevenzione e di educazione sanitaria, in quanto possono realizzare la continua raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi a soggetti affetti da una data patologia, in una data area geografica e in un periodo di tempo definito. Nello specifico ambito delle MR, inoltre, lo sviluppo di un Registro nazionale offre importanti vantaggi sia per indirizzare al meglio le azioni sanitarie che per coordinare in modo efficiente l'utilizzazione delle risorse; in particolare permette di:

- ampliare la finestra di osservazione delle MR: la singola casistica o aggregazioni parziali di eventi a bassa frequenza assumono di norma

rilievo scientifico inferiore ad una aggregazione nazionale su grande popolazione (quale quella italiana) e con metodologie standardizzate;

- aumentare le conoscenze sulla storia naturale delle MR: un Registro nazionale consente lo sviluppo di studi combinati tra epidemiologia e bio-medicina per evidenziare i determinanti etiologici di malattie rare e i fattori di rischio ad esse associate;

- migliorare le conoscenze sulla diagnosi, trattamento e l'assistenza delle MR: un'aggregazione nazionale di esperienze, con il necessario confronto internazionale, consente di esprimere una massa critica di ricerca sufficiente a superare molti degli ostacoli che contrastano lo sviluppo di approcci diagnostici, terapie e modalità assistenziali indipendenti dagli interessi di mercato;

- realizzare e rafforzare una rete di collaborazione: le attività del Registro permetteranno di operare su casistiche quanto più ampie possibili sulla base della popolazione nazionale e potranno essere un importante sostegno ad ampie iniziative interdisciplinari;

- diffondere l'informazione: i dati del Registro nazionale saranno consultabili sul sito web dell'ISS dedicato alle MR. La disponibilità di dati pubblici e ottenuti a livello nazionale sarà importante per rafforzare la interazione fra le differenti realtà che operano nel campo delle MR e comprendono la comunità scientifica, gli operatori sociosanitari, le associazioni dei pazienti e dei famigliari ed il mondo del volontariato. A questo proposito, va ricordato che la cultura del PSN 1998-2000 è stata informata nel suo complesso a rafforzare la partecipazione dei cittadini. E' quindi importante favorire iniziative che coinvolgano il mondo dell'associazionismo dalle cui molteplici esperienze possano venire stimoli per il mondo degli operatori sanitari e della ricerca.

Per realizzare il Registro nazionale delle MR è stata preparata una *scheda*

di arruolamento; tale scheda, elaborata da un gruppo di esperti dell'ISS per la registrazione dei singoli casi di MR, viene proposta alla comunità scientifica italiana mediante questo *Notiziario*.

In particolare, la scheda prevede la raccolta delle seguenti informazioni:

- nome dell'operatore sanitario ed istituzione (ASL, ospedale, IRCCS, Centro universitario, ecc.) che invia le informazioni;

- dati personali del paziente affetto dalla specifica MR. Per assicurare la riservatezza delle informazioni, i dati personali verranno trattati in accordo con i requisiti della normativa vigente (Legge 675/96 e successive integrazioni);

- diagnosi della MR: denominazione (o sinonimo generalmente accettato), esami utilizzati per effettuare la diagnosi (clinici, strumentali, di laboratorio);

- riguardo al problema cruciale di definizione di "caso", l'estensore della scheda dovrà specificare, come indicato, i criteri utilizzati per definire quella determinata patologia.

Va sottolineato che la scheda è stata elaborata mirando all'*arruolamento* dei casi nel Registro; una volta raccolti dati consistenti, seguirà l'invio di una ulteriore scheda specificamente mirata al follow-up dei casi arruolati.

Presentando questa scheda, invitiamo tutta la comunità scientifica ad inoltrare proposte e suggerimenti per renderne migliore l'utilizzo e la comprensibilità.

Si prega di inviare le proposte e/o suggerimenti alla:

Dr.ssa Domenica Taruscio
Responsabile del Registro nazionale delle malattie rare
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma
Tel.: 06-49902805
Fax: 06-49387140
e-mail: taruscio@iss.it



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Registro Nazionale delle Malattie Rare
SCHEDA DI ARRUOLAMENTO

MEDICO COMPILATORE
 DATA DI COMPILAZIONE _____

SPECIALISTA (Lista selezionabile) _____

COGNOME _____ NOME _____
 TELEFONO _____ FAX _____ E-MAIL _____

ENTE: _____

Indirizzo _____ CAP _____ Città _____

DATI ANAGRAFICI (*criptati)	☐ *COGNOME _____ *NOME _____
	☐ *CODICE FISCALE _____
	☐ SESSO _____
	☐ *DATA DI NASCITA ____/____/____
	☐ LUOGO DI NASCITA (lista selezionabile) _____ PROV. ____ STATO ____
	☐ COMUNE di RESIDENZA (lista selezionabile) _____ PROV. ____ CAP ____
	☐ *INDIRIZZO _____
	☐ SCOLARITA' ____ (lista selezionabile) _____
☐ PROFESSIONE ____ (lista selezionabile) _____	

NOME DELLA PATOLOGIA/SINDROME:

ICD-9 CM _____ OMIM _____ EUROCAT (Difetti congeniti) _____

☐ ESAMI CLINICI	DATA
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
☐ STRUMENTALI	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
☐ DI LABORATORIO	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	
•	

DATA DI ESORDIO _____	DATA DI DIAGNOSI _____	
SINTOMI - All'esordio	SINTOMI - Nel corso della malattia	Data di comparsa
DATA DELL'ULTIMA VISITA _____		



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Registro Nazionale delle Malattie Rare
SCHEDA DI ARRUOLAMENTO

DEFINIZIONE DI CASO (Indicare i criteri clinici e/o strumentali e/o di laboratorio indispensabili per formulare la diagnosi della patologia descritta)

Malattia o sindrome:

Criteri clinici:

Criteri strumentali:

Criteri di laboratorio:

Istituto Superiore di Sanità

Programma Italia-USA sulla Terapia dei tumori "Call for Proposals" nazionale

L'Istituto Superiore di Sanità finanziaria, su base triennale, Progetti di ricerca nell'ambito del Programma Italia-USA sulla Terapia dei tumori (2000-2002), sulla base delle indicazioni espresse dal Comitato scientifico del Programma stesso.

Il tema scientifico generale dei Progetti è "Molecular targeting in cancer therapy", con particolare focalizzazione sugli aspetti immunologici e sulle molecole coinvolte nella genesi e progressione dei tumori.

Saranno considerate le Proposte nell'area della ricerca di base, pre-clinica, e di applicazione clinica *su basi sperimentali innovative*. Un singolo Progetto può essere articolato in più unità operative.

Gli interessati dovranno inviare:

1) il titolo e un riassunto in inglese del Progetto, nell'ambito delle tematiche sopra indicate, specificando altresì il Responsabile scientifico e il relativo Ente di appartenenza, nonché una stima del finanziamento richiesto in termini di Lit/anno/3 anni (max una pagina, 50 righe a spazio singolo);

2) un breve *curriculum vitae* ed elenco delle pubblicazioni (comprendente di Autori e titolo) del Responsabile scientifico [fino a 10 pubblicazioni, considerate le più significative degli ultimi 5-10 anni (2000 incluso), privilegiando quelle su riviste di eccellenza a carattere generale (ad es., *Nature*, *New Engl. J. Med.*) e/o nel

settore specifico (ad es., *Cancer Res.*)] (max una pagina).

Ai Responsabili scientifici dei Progetti selezionati verrà quindi richiesta la stesura di un Progetto dettagliato in inglese, secondo le istruzioni che verranno comunicate. Successivamente, tra i Progetti presentati *per estenso*, verranno selezionati un massimo di 15 Progetti: questi Progetti verranno finanziati per un anno, estensibile fino a tre anni dietro presentazione e valutazione del relativo "Progress Report".

I Progetti verranno selezionati con un meccanismo di *peer-reviewing*, sulla base del potenziale scientifico innovativo del Progetto e della eccellenza scientifica del gruppo proponente, attraverso il referaggio di esperti italiani e statunitensi.

La documentazione dovrà pervenire in 5 copie
entro il 10 ottobre 2000 al seguente indirizzo:

Prof. Cesare Peschle
Responsabile scientifico
Programma Italia-USA Terapia dei tumori
Laboratorio di Ematologia ed Oncologia
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

Per ulteriori delucidazioni rivolgersi
all'indirizzo di posta elettronica: segr.tec@ema.net.iss.it
o alla Segreteria tecnica - Laboratorio di Ematologia ed Oncologia
Istituto Superiore di Sanità
Tel. e fax 06-49387086/7

Convegno nazionale
Sponsorizzare la sanità

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 25 settembre 2000

Corso di formazione di base
Cosmeticosorveglianza
organizzato dall'Istituto Superiore
di Sanità in collaborazione
con il Ministero della Sanità

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 27-29 settembre 2000

Giornata di studio
**La radioattività nei materiali
da costruzione**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 3 ottobre 2000

Corso di perfezionamento
**Epidemiologia e prevenzione
delle patologie e dei problemi
alcol-correlati. Gli strumenti
per la diagnosi precoce
del danno da alcol
nella popolazione generale**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 9 ottobre 2000

Per informazioni su convegni, congressi,
corsi e seminari rivolgersi
alla Segreteria per le attività culturali

Rapporti ISTISAN

A cura del Servizio per le attività editoriali

99/30

Introduzione allo studio di stent coronarici

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Maria Abbate e Vincenzo Barbaro

1999, iii, 105 p.

Lo stent è un dispositivo innovativo che permette di trattare in modo non invasivo le stenosi arteriose dovute alla presenza di placche ateromatose nei casi in cui non è sufficiente un semplice intervento di angioplastica. Lo stent viene descritto in maniera approfondita soffermandosi sulle tecniche di impianto e sui possibili rischi per il paziente, mettendo in evidenza le caratteristiche geometriche e meccaniche che deve possedere per svolgere al meglio la funzione di sostegno della parete arteriosa. Facendo riferimento al caso di stent coronarici vengono introdotti i modelli attualmente esistenti sul mercato, fornendo i dati tecnici e descrivendo in maniera critica le caratteristiche. Sono infine presentati i modelli sperimentali su cui i ricercatori stanno lavorando per cercare di superare alcuni limiti intrinseci del dispositivo.

99/31

**X Convegno. Recenti acquisizioni
in tema di gravidanza a rischio.
Istituto Superiore di Sanità.
Roma, 21 maggio 1999**

Atti a cura di Domenica Taruscio
1999, 46 p.

Contiene relazioni sui seguenti argomenti: ecografia morfologica nel primo trimestre di gravidanza; markers ecografici di cromosomopatie nel primo trimestre di gravidanza; eziologia delle malformazioni cardiache; valutazione morfologica del cuore fetale in corso di screening ultrasonografico; infezioni virali in gravidanza; standardizzazione ed assicurazione di qualità dei test genetici; la consulenza genetica per la diagnosi delle cromosomopatie; prevenzione delle malattie genetiche; terapia genica.

99/32

**Acque di falda:
stato dell'arte delle conoscenze in Italia**

A cura di Laura Volterra e Francesca Anna Aulicino
1999, ii, 193 p.

In considerazione dei fenomeni sempre più frequenti di contaminazione delle acque destinate al consumo umano, molte delle quali, in Italia, derivate da falde, si sente la necessità di approfondire la conoscenza della qualità della risorsa idrica all'origine, conoscenza caratterizzata da una grande carenza e settorialità. Poiché questo è un argomento che interessa tutto il territorio nazionale è stato impiantato un progetto di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità sulle acque di falda che prevede la partecipazione di unità periferiche diversamente rappresentate e distribuite in varie realtà geografiche. Sono inclusi alcuni contributi presentati durante un workshop organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità (26-27 ottobre 1998) in cui sono state considerate le più diverse problematiche (microbiologiche, biologiche, chimiche, geologiche, etc.) connesse alle acque di falda.

