

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Elementi di epidemiologia e malattie rare

A cura di

Paolo Salerno, Elvira Agazio e Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

05/11

Istituto Superiore di Sanità

Elementi di epidemiologia e malattie rare.

A cura di Paolo Salerno, Elvira Agazio e Domenica Taruscio

2005, iii, 35 p. Rapporti ISTISAN 05/11

Lo scopo del presente rapporto è quello di fornire agli operatori sanitari alcuni elementi di base di epidemiologia e un quadro generale degli strumenti epidemiologici realizzati per fornire informazioni sulle malattie rare. In particolare, oltre a riportare le principali misure epidemiologiche e le fonti dei dati, si passano in rassegna alcuni specifici Registri di malattie (come quelli sulle malformazioni congenite) attivi a livello regionale, nazionale e internazionale, illustrandone le caratteristiche fondamentali. La parte finale illustra le caratteristiche del Registro Nazionale delle Malattie Rare, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità dal DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo dalle relative spese sanitarie" ed evidenzia i problemi connessi alla raccolta ed elaborazione di dati epidemiologici. Il rapporto rappresenta il prodotto di un intervento di formazione rivolto ad operatori del Servizio Sanitario Nazionale ed è stato realizzato al duplice scopo di promuovere la raccolta di dati sulle malattie rare e di fornire un supporto informativo per gli operatori sanitari che svolgono attività nell'ambito di Registri epidemiologici, strumenti necessari alla programmazione sanitaria sia regionale che nazionale.

Parole chiave: Registri epidemiologici, Malattie rare, Sanità pubblica

Istituto Superiore di Sanità

Elements of epidemiology and rare diseases.

Edited by Paolo Salerno, Elvira Agazio and Domenica Taruscio

2005, iii, 35 p. Rapporti ISTISAN 05/11 (in Italian)

The purpose of this report is to provide health operators with basic epidemiological elements and tools in order to supply information on rare diseases. Besides an overview of the main epidemiological measures and data sources, the report describes some specific Registers of diseases (such as congenital malformations) activated at regional, national and international level, illustrating their characteristics. The final part illustrates the National Register of Rare Diseases, set up by the Istituto Superiore di Sanità (the Italian National Institute of Health) and established by the Government Decree n. 279/2001 about the institution of the national network of rare diseases, and describes problems related to collection and elaboration of epidemiological data. This report is the outcome of training courses addressed to health operators and has a double aim: to improve epidemiological data collection on rare diseases and to offer a useful informative support to health operators involved in epidemiological Registers, necessary for public health planning at regional and national level.

Key words: Epidemiological registers, Rare diseases, Public health

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

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto, www.iss.it, oppure da www.cnmr.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2005

INDICE

Presentazione	iii
MODULO I	
Elementi di base di epidemiologia	1
Misure epidemiologiche.....	2
Prevalenza e incidenza.....	3
Altre misure epidemiologiche.....	4
Misure epidemiologiche di associazione.....	5
Fonti dei dati statistico-epidemiologici.....	6
Registri di patologia.....	7
Bibliografia.....	8
MODULO II	
Malattie rare	9
Definizione e inquadramento.....	9
Classificazione ICD.....	10
Problemi connessi alle malattie rare.....	11
Strategie di sanità pubblica.....	12
Bibliografia.....	14
MODULO III	
Registri epidemiologici o di patologia	15
Registri regionali delle malformazioni congenite.....	15
Registro Lombardia.....	15
Registro Nord-Est Italia.....	15
Registro Emilia Romagna.....	16
Registro Toscana.....	16
Registro Campania.....	16
Registro Sicilia.....	17
Collaborazione tra i Registro Nazionale Malattie Rare e i Registri Regionali dei Difetti Congeniti	17
Registri regionali delle malattie rare.....	17
Registro Malattie Rare Regione Marche.....	17
Registro Malattie Rare Regione Veneto.....	18
Registri nazionali.....	18
Registro Nazionale delle Malattie Rare.....	18
Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della crescita.....	18
Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti.....	19
Registro Nazionale della Legionellosi.....	20
Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.....	21
Registri internazionali.....	21
<i>European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT)</i>	21
<i>International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems (ICBDMS)</i>	21
Bibliografia.....	23
MODULO IV	
Registro Nazionale delle Malattie Rare	25
Bibliografia.....	27
MODULO V	
Problemi connessi alla raccolta e alla elaborazione di dati epidemiologici	29
Bibliografia.....	32
Appendice	
Scheda di arruolamento del Registro Nazionale delle Malattie Rare.....	33

PRESENTAZIONE

Il presente rapporto costituisce uno dei supporti realizzati per interventi di formazione volti ad aggiornare gli operatori sanitari delle aziende territoriali e ospedaliere su argomenti concernenti l'epidemiologia delle malattie rare.

A questo scopo vengono presentati alcuni moduli didattici a carattere prevalentemente conoscitivo e altri a carattere prevalentemente metodologico finalizzati all'acquisizione di competenze nell'ambito specifico.

Il materiale di seguito presentato ha costituito la base formativa di un corso sull'epidemiologia delle malattie rare. Nell'ambito di questo corso sono stati messi a punto obiettivi, contenuti, strumenti, griglie di valutazione, materiale didattico, impostazione di *problem solving* o *problem based learning* o quant'altro necessario sulla base di una migliore definizione degli obiettivi formativi.

Obiettivo del corso è stato quello di diffondere la cultura delle malattie rare, sviluppare una sorta di "sensibilità" negli operatori sanitari su questo tema e fornire strumenti metodologici per attività di collaborazione con il Registro Nazionale delle Malattie Rare.

Le malattie rare rappresentano un terreno privilegiato sul quale tutte le componenti della società civile devono confrontarsi per la piena realizzazione del principio di equità in sanità pubblica. Infatti una società che si occupa dei propri "malati rari" si occupa di tutti.

Questo documento, sviluppato nell'ambito di attività didattiche e formative, intende contribuire al raggiungimento di questo scopo.

Domenica Taruscio
Responsabile del Centro Nazionale Malattie Rare
Istituto Superiore di Sanità

Modulo I

ELEMENTI DI BASE DI EPIDEMIOLOGIA

Dal punto di vista etimologico, epidemiologia è una parola composta di origine greca, che esprime il concetto di *studio sulla popolazione* (Figura 1).

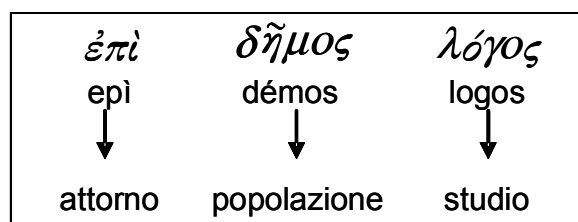


Figura 1. Etimologia della parola “epidemiologia”

L’epidemiologia è la disciplina che studia fenomeni riguardanti la popolazione e in particolare le malattie e i fattori di rischio e protettivi ad esse correlati, inclusi gli aspetti assistenziali.

In particolare, le domande a cui l’epidemiologia cerca di fornire una risposta sono:

- la *frequenza di una determinata malattia* (“quanti” individui si ammalano e “quando” la malattia compare);
- la *distribuzione geografica* (“dove” compare);
- i *fattori* che la determinano e in che misura incidono sulla probabilità di sviluppare la malattia.

Nel linguaggio comune per popolazione si intende generalmente l’insieme delle persone abitanti in un luogo. Nel linguaggio epidemiologico il termine viene usato con un significato diverso, intendendo un insieme di elementi che hanno uno o più attributi in comune. Solitamente gli attributi vengono scelti con criteri arbitrari ma utili allo scopo che si intende perseguire.

Gli strumenti della ricerca epidemiologica sono fondamentalmente di due tipi: *studi sperimentali* e *studi osservazionali*. La distinzione nasce dal fatto che, nei primi, lo sperimentatore compie interventi diretti, mentre nei secondi si limita invece ad osservare. Gli interventi effettuati per la realizzazione di studi clinici rappresentano un’efficace esemplificazione degli studi sperimentali. Al contrario, negli studi osservazionali il ricercatore si limita ad osservare l’andamento dei fenomeni, senza giocare in essi alcun ruolo.

Nell’ambito degli studi osservazionali una ulteriore differenziazione viene posta tra gli *studi descrittivi*, che si basano sull’utilizzo di dati preesistenti (le statistiche correnti) e gli *studi analitici*, in cui vengono raccolti elementi (criteri diagnostici, esami di laboratorio, ecc.) che possono essere utili per definire meglio le caratteristiche del fenomeno in studio. Nell’ambito di questo gruppo di studi si riconoscono: *studi trasversali*, *studi caso-controllo* e *studi longitudinali*. Le caratteristiche di ciascun tipo di studio sono illustrate in Figura 2 (1).

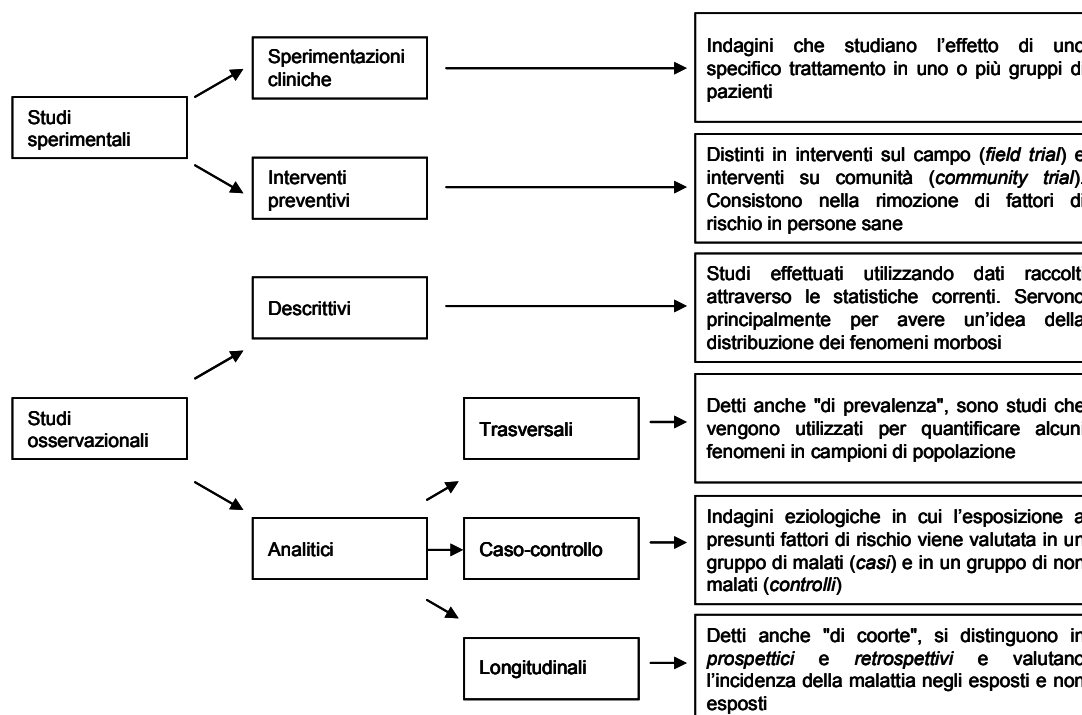


Figura 2. Quadro sinottico delle caratteristiche degli studi epidemiologici

Misure epidemiologiche

L'epidemiologia offre una serie di strumenti e concetti utili per valutare l'importanza relativa di differenti problemi di salute e stabilire in quali sottogruppi della popolazione questi siano più frequenti. Inoltre, in sanità pubblica, le misure epidemiologiche possono essere utili per valutare l'impatto di interventi e impostare nuove strategie tese al miglioramento del sistema. Per far questo è necessario misurare, il più accuratamente possibile, alcuni fenomeni legati alla salute quali ad esempio la frequenza di malattie e di disabilità e i diversi indicatori di attività assistenziali.

Il numero di eventi raramente è sufficiente a descrivere un fenomeno in una popolazione, in quanto lo stesso valore può rappresentare un fenomeno di dimensioni molto diverse in relazione alla numerosità della popolazione a cui si fa riferimento.

I fenomeni, e non solo quelli connessi alla salute, sono meglio rappresentabili considerando il rapporto intercorrente tra il numero di eventi (numeratore) e la popolazione alla quale i casi appartengono (denominatore).

Questa misura è definita *proporzione*.

Al fine di definire ancora meglio gli eventi è necessario tenere presente il fattore "tempo" (T) e, di conseguenza il concetto di *tasso*, quale relazione tra l'entità dell'evento e il periodo in cui questo si verifica.

Nella Figura 3 sono rappresentate le misure principali della frequenza degli eventi.

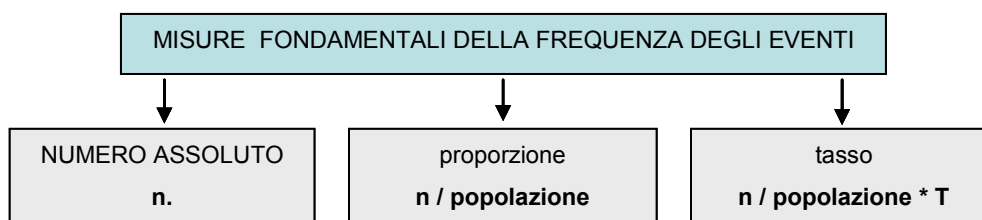


Figura 3. Misure fondamentali della frequenza degli eventi

Prevalenza e incidenza

Tali misure sono quelle più frequentemente usate per descrivere la frequenza degli eventi in epidemiologia. Queste misure sono generalmente riferite a malattie. La *prevalenza* di una malattia può essere definita come il rapporto tra numero di casi e numero dei componenti della popolazione considerata in un determinato istante (prevalenza puntuale) o in un determinato periodo (prevalenza periodale). Schematicamente si può sintetizzare così:

- prevalenza puntuale: numero di casi presenti / popolazione totale (in un determinato istante).
- prevalenza periodale: numero di casi presenti / popolazione totale (in un determinato periodo di tempo).

Il tasso di *incidenza* considera invece il numero dei nuovi eventi in una popolazione in un determinato periodo di tempo (generalmente, per le malattie la base è annua). Il numeratore è costituito dal numero dei nuovi eventi insorti nel periodo di tempo e il denominatore dal numero dei soggetti a rischio, cioè suscettibili di ammalarsi, nella popolazione considerata (e non già ammalati al momento dell'inizio del periodo di osservazione):

- incidenza: numero di nuovi casi / popolazione a rischio (in un determinato periodo di tempo).

I concetti di incidenza e prevalenza di un fenomeno o di una malattia possono essere spiegati facendo riferimento alla Figura 4 laddove l'acqua che fuoriesce dal rubinetto superiore rappresenta l'incidenza, mentre il livello dell'acqua nel contenitore indica la prevalenza. Si può notare come le due misure si adattino a situazioni diverse.

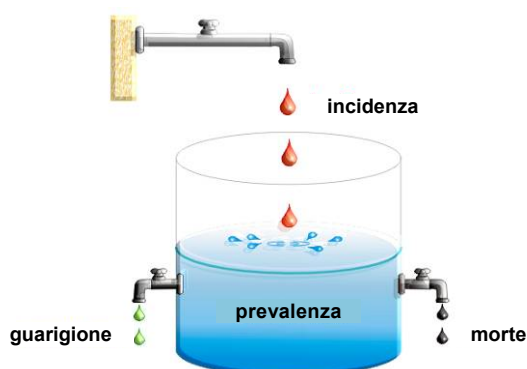


Figura 4. Incidenza e prevalenza

La prevalenza è utile quando si vuole quantificare l'entità della malattia presente in un determinato istante (puntuale) o periodo (periodale). L'incidenza fornisce un'immagine più realistica dell'andamento del fenomeno in studio.

Altre misure epidemiologiche

Oltre alla prevalenza e all'incidenza riteniamo opportuno riportare alcuni tassi che hanno una notevole importanza, soprattutto in funzione del loro ruolo quali indicatori dello stato di salute della popolazione.

Il tasso di *mortalità* è il rapporto tra il numero di morti in un determinato periodo (generalmente un anno) e la popolazione residente (viene solitamente considerato il numero dei residenti a metà anno). Il tasso di *natimortalità* è il rapporto tra il numero annuale di nati morti di età gestazionale superiore alle 28 settimane e il numero di nati nello stesso anno. Il tasso di *mortalità infantile* è il rapporto tra numero annuale di morti in bambini di età inferiore ad un anno e numero di nati vivi nello stesso anno. Il tasso di mortalità infantile rappresenta uno degli indicatori più fedeli del livello igienico sanitario di una popolazione. Il tasso di *mortalità neonatale* è il rapporto tra il numero annuale di morti nei primi 28 giorni di vita e il numero di nati vivi nello stesso anno.

Altri tassi sono meno utilizzati in sanità pubblica, ma rivestono maggiore importanza nella valutazione di aspetti assistenziali, quali il tasso di *mortalità perinatale*, che si riferisce ai morti nella prima settimana di vita e alle morti fetali, in rapporto al totale dei parti e il tasso di *sopravvivenza a 5 anni*, che invece mette in rapporto il numero di pazienti ancora vivi dopo 5 anni dalla diagnosi di una determinata malattia e il numero di casi diagnosticati della stessa malattia.

Riassumendo, i principali tassi utilizzati in epidemiologia sono:

Mortalità:

$$\frac{\text{N. di morti in un anno}}{\text{popolazione residente}}$$

Natimortalità:

$$\frac{\text{N. annuale di nati morti (> 28 settimane di gestazione)}}{\text{N. di nati nello stesso anno}}$$

Mortalità infantile:

$$\frac{\text{N. annuale di morti in bambini di età inferiore ad un anno}}{\text{N. di nati vivi nello stesso anno}}$$

Mortalità neonatale:

$$\frac{\text{N. annuale di morti nei primi 28 giorni di vita}}{\text{N. di nati vivi nello stesso anno}}$$

Mortalità perinatale:

$$\frac{\text{N. annuale di nati morti (>28 settimane) + morti nella 1ª settimana di vita}}{\text{N. di nati nello stesso anno (nati vivi + nati morti)}}$$

Sopravvivenza a 5 anni:

$$\frac{\text{N. di pazienti ancora vivi dopo 5 anni dalla diagnosi di una determinata malattia}}{\text{N. di casi diagnosticati della stessa malattia}}$$

Misure epidemiologiche di associazione

Le misure di associazione rappresentano la dipendenza statistica tra eventi rappresentati comunemente da fattori di rischio e malattia. Se ipotizziamo che un fattore di rischio sia in grado di influire nel determinismo di una patologia, è ragionevole ritenere che la frequenza di questa malattia sia maggiore nel gruppo di soggetti esposti al fattore di rischio rispetto a i non esposti.

L'associazione può essere *causale diretta* quando un fattore di rischio provoca o aumenta il rischio di una determinata malattia, mentre è definita *secondaria* o *indiretta* se due eventi sono in relazione tra loro in quanto esiste un fattore causale comune. A scopo esemplificativo è possibile rilevare che l'associazione tra fumo di sigaretta e malattia cancro del polmone è causale diretta, mentre l'associazione tra bronchite cronica e cancro polmonare è secondaria al fattore di rischio comune fumo di sigaretta che può influire sull'insorgenza di entrambe le patologie.

L'associazione può anche essere *non causale spuria* o *artificiale*. In questo caso è determinata da una circostanza esterna. Ad esempio, l'associazione tra malnutrizione e tetano è non causale spuria in quanto la malattia tetano non è causata dalla malnutrizione ma da caratteristiche ambientali e igienico sanitarie scadenti presenti in aree in via di sviluppo.

L'associazione tra fattore di rischio e malattia può essere misurata calcolando il rischio relativo e il rischio attribuibile.

Il rischio relativo (RR) è rappresentato dal rapporto tra l'incidenza della malattia negli esposti rispetto ai non esposti. Rappresenta la misura in grado di evidenziare in termini relativi l'entità della differenza del rischio di acquisire la malattia nei due gruppi.

$$RR = \text{Incidenza esposti} / \text{Incidenza non esposti}$$

Se il rischio dei soggetti esposti è uguale al rischio dei soggetti non esposti (RR=1) in questo caso il fattore di rischio ipotizzato non influenza la malattia. Quanto più è elevato RR, tanto più l'esposizione influenza la malattia. Se RR ha un valore <1 il fattore considerato esplica un'azione protettiva nei confronti della malattia.

Altra misura di associazione utilizzata di frequente è il rischio attribuibile (RA). Esso rappresenta la quantità di rischio supplementare attribuibile al fattore di rischio o la quota di malati evitabili tra gli esposti se venisse rimosso completamente il fattore di rischio. È definito dalla differenza tra incidenza negli esposti e incidenza tra i non esposti.

$$RA = \text{Incidenza esposti} - \text{Incidenza non esposti}$$

In alcuni casi si fa riferimento al rischio attribuibile negli esposti (RAE) che rappresenta la proporzione di malati che, all'interno di una popolazione esposta, può essere evitata grazie alla rimozione del fattore di rischio.

$$RAE = \text{Incidenza esposti} - \text{Incidenza non esposti} / \text{Incidenza esposti}$$

Per la valutazione dell'impatto di un fattore di rischio sulla popolazione nel suo complesso è necessario fare riferimento al rischio attribuibile di popolazione (RAP) che rappresenta la proporzione di casi che non ammalerebbe se venisse rimosso il fattore di rischio considerato rispetto all'intera popolazione. È rappresentato dal prodotto di RA e prevalenza del fattore di rischio nella popolazione o dalla differenza tra incidenza totale nella popolazione e incidenza nella popolazione tra i non esposti.

$$RAP = \text{Rischio attribuibile} * \text{Prevalenza fattore di rischio}$$

$$RAP = \text{Incidenza totale} - \text{Incidenza non esposti}$$

Altra misura di impatto è la frazione eziologia (FE) che rappresenta la proporzione totale di malati nella popolazione dovuta al fattore di rischio. È definita dal rapporto tra RAP e incidenza totale nella popolazione.

$$FE = \text{Rischio attribuibile di popolazione} / \text{Incidenza totale}$$

Per calcolare correttamente il rischio relativo è necessario valutare l'insorgenza della condizione morbosa nel tempo. Occorre quindi ricorrere a studi longitudinali in grado di rilevare l'incidenza di un determinato fenomeno (Figura 2). Tuttavia una stima del rischio può essere ottenuta anche da studi non longitudinali, quali gli studi caso-controllo, meno lunghi e costosi. La stima del rischio, in questo caso è definita Odds Ratio (OR) o rapporto incrociato. Negli studi caso-controllo, come già accennato, non si considerano prioritariamente gli esposti e i non esposti, bensì i malati e i non malati ovvero i casi e i controlli. Successivamente si effettua la valutazione della presenza o meno dell'esposizione al fattore di rischio nei due gruppi.

Si definiscono quindi quattro gruppi: esposti casi (a), esposti controlli (b), non esposti casi (c) e non esposti controlli (d). La stima del rischio, l'OR, è definita appunto dal rapporto incrociato: $OR = a \times d / b \times c$.

Se la malattia non influenza la probabilità di esposizione, l'OR rappresenta una stima accettabile del rischio relativo. Inoltre se la malattia è molto rara l'OR rappresenta una stima accettabile dell'RR in quanto:

$$\frac{a}{a+b} \approx \frac{a}{b} \quad \text{e} \quad \frac{c}{c+d} \approx \frac{c}{d}$$

Fonti dei dati statistico-epidemiologici

Riportiamo qui di seguito alcune fonti di dati epidemiologici che producono le cosiddette statistiche correnti, così definite in quanto disponibili per il ricercatore perché frutto di una attività di raccolta dati già realizzata e prestabilita.

- *Censimento*

è una rilevazione su scala nazionale effettuata dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) che si svolge ogni dieci anni. Rappresenta una fonte importante di dati in quanto riporta notizie riguardanti non solo la numerosità e la distribuzione della popolazione per sesso ed età, ma anche informazioni di carattere socio-economico, quali l'attività lavorativa, il livello di istruzione, ecc. L'ultimo censimento è stato realizzato nel 2001 (14° censimento della Popolazione e delle Abitazioni). L'operazione censuaria ha riguardato 57 milioni di cittadini.

- *Scheda di morte*

è compilata dal medico che constata il decesso, inviata all'ufficiale di Stato civile del Comune e successivamente all'Azienda Sanitaria Locale del defunto, alla Regione e infine all'ISTAT che ne cura l'elaborazione e la diffusione. Permette di risalire non solo alla causa terminale del decesso, ma anche alla causa iniziale, ovvero, la malattia che attraverso complicanze o condizioni morbose intermedie (cause intermedie) ha determinato la causa terminale del decesso.

- *Scheda di nascita*

viene compilata obbligatoriamente dopo ogni parto, sia per i nati vivi che per i nati morti e permette di dedurre indici come la mortalità neonatale e la mortalità perinatale. Nelle schede di nascita sono riportati dati inerenti sia al padre, sia alla madre (es. residenza, attività lavorativa) sia al parto (es. settimana di gestazione, indice APGAR). Per i nati morti è presente una sezione che rileva le cause di morte.

- *Notificazione delle malattie infettive*

è utile per contribuire alla rilevazione precoce dell'insorgenza delle malattie infettive e per poter adottare efficaci misure di profilassi. La notificazione di 47 malattie infettive da

parte del medico che effettua la diagnosi agli organi centrali del Servizio Sanitario Nazionale – Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità (ISS), ISTAT – ha i caratteri di obbligatorietà. Queste malattie sono suddivise in 5 classi sulla base della frequenza, possibilità di intervento, gravità e rilevanza sociale, con tempi di segnalazione differenziati per le diverse classi.

– *Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO)*

è stata istituita con Decreto del Ministero della Sanità 28 dicembre 1991, è parte integrante della cartella clinica ed è uno strumento per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli ospedali pubblici e privati dell'intero territorio nazionale. Il successivo Decreto 26 luglio 1993 ne ha precisato analiticamente i contenuti e le modalità di trasmissione delle informazioni raccolte. Dal 1° gennaio 1995, la SDO ha sostituito la precedente rilevazione sui ricoveri attuata con il modello ISTAT/D10 (2). Il Decreto Ministeriale del 27 ottobre 2000 n. 380 (3) ha aggiornato i contenuti e il flusso informativo della SDO precedentemente definito e ha fissato regole generali per la codifica delle informazioni di natura clinica (diagnosi, interventi chirurgici e procedure diagnostico-terapeutiche), precisando che per tale operazione di codifica deve essere utilizzato il più aggiornato sistema di codici per la classificazione delle malattie ICD9-CM (4) (*International Classification of Diseases*) in sostituzione dell'ormai datato sistema ICD9 (1975). La SDO è raccolta obbligatoriamente sia in caso di ricovero ordinario sia in caso di day hospital. Le informazioni raccolte descrivono sia aspetti clinici del ricovero (diagnosi e sintomi rilevanti, interventi chirurgici, procedure diagnostico-terapeutiche, impianto di protesi, modalità di dimissione) sia organizzativi (ad esempio: unità operativa di ammissione e di dimissione, trasferimenti interni, soggetto che sostiene i costi del ricovero). Un numero più ristretto di tali informazioni, indispensabile alle attività di indirizzo e monitoraggio nazionale, viene trasmesso dalle Regioni al Ministero della Salute. Dalla SDO sono escluse informazioni relative ai farmaci somministrati durante il ricovero o le reazioni avverse ad essi (oggetto di altri specifici flussi informativi). In ogni caso, le Regioni, oltre al contenuto informativo minimo ed essenziale, possono prevedere informazioni ulteriori di proprio interesse.

– *Certificato di Assistenza al parto (CedAP)*

fornisce informazioni di carattere sanitario, epidemiologico e socio-demografico attraverso la rilevazione degli eventi di nascita, di nati-mortalità e di nati affetti da malformazioni. La rilevazione è prevista dal Programma Statistico Nazionale, costituendo, quindi, un adempimento di legge anche ai sensi del Decreto Legislativo n. 322/1989. A livello nazionale, i criteri generali sono dettati dal Ministero della Salute con Decreto 16 luglio 2001 n. 349 e le modalità di attuazione sono indicate dalla Circolare ministeriale n. 15 del 19/12/2001 del Ministero della Salute. Il flusso dei dati segue un percorso che prevede la raccolta dei dati a livello regionale e la loro trasmissione al livello centrale (al Ministero della Salute e di qui all'ISTAT).

Registri di patologia

Un registro di patologia è un sistema di raccolta di dati. Questa deve essere effettuata in modo regolare e continuo, su pazienti che hanno una caratteristica in comune, rappresentata dalla patologia stessa, e della quale si intendono definire per lo meno alcune misure epidemiologiche quali l'incidenza e/o la prevalenza, oltreché la distribuzione geografica.

L'attività di registrazione, che si configura come continua nel tempo, può portare alla realizzazione di uno strumento di grande rilevanza per la sorveglianza epidemiologica di una patologia.

I dati di morbosità possono essere molto utili per la programmazione e realizzazione di interventi di sanità pubblica, per orientare l'attività di ricerca, per migliorare le attività di formazione degli operatori sanitari.

Si tratta di un investimento a lungo termine, ma che può dare frutti in tutti i settori. L'operatività di un registro rende possibile, inoltre, una verifica della qualità del sistema "diagnosi-terapia" e valuta l'efficienza organizzativa e l'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese.

I Registri possono essere classificati in relazione alla natura degli eventi che intendono rilevare. Nella maggior parte dei casi si tratta di specifiche patologie, ma possono essere rilevati specifici trattamenti (Registro dei soggetti trattati con radioterapia, Registro di effetti avversi da medicinali) o rischi potenziali (Registro dei rischi occupazionali) o infine risorse (Registri di donatori), ecc.

Bibliografia

1. Signorelli C. *Elementi di metodologia epidemiologica*. 4^a ed. Roma: Società Editrice Universo; 1995.
2. Italia. Decreto Ministeriale 28 dicembre 1991. Istituzione della scheda di dimissione ospedaliera. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 13, 17 gennaio 1992.
3. Italia. Decreto Ministeriale 27 ottobre 2000, n. 380. Regolamento recante norme concernenti l'aggiornamento della disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero pubblici e private. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 295, 19 dicembre 2000.
4. Ministero della Sanità, Dipartimento della Programmazione. *Manuale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM, 1997*. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2001.

Modulo II

MALATTIE RARE

Definizione e inquadramento

Le Malattie Rare (MR) sono definite sulla base di una bassa frequenza nella popolazione e il loro numero è stimato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità intorno a 6.000.

Le MR sono, oltre che numerose, molto eterogenee fra loro sia nell'eziopatogenesi sia nel coinvolgimento di organi e apparati dell'organismo umano (1).

Il limite di occorrenza nella popolazione, unico elemento di definizione della condizione di "rarità", risulta diverso nei vari Paesi.

Nella Comunità Europea sono considerate rare le malattie che hanno una prevalenza non superiore a 5 su 10.000 abitanti (2), mentre il Congresso degli Stati Uniti ha fissato la soglia di 200.000 casi nella popolazione totale (quindi una malattia con una prevalenza inferiore a 7,5 su 10.000) (3). Infine, in Giappone una malattia è definita rara quando la prevalenza è inferiore a 4 su 10.000.

Le MR sono condizioni morbose, spesso croniche e/o invalidanti oppure costituiscono causa di mortalità precoce; poco conosciute, poco studiate e spesso mancanti di una terapia adeguata. La malattia può presentarsi già dalla nascita o dall'infanzia, come nel caso dell'amiotrofia spinale infantile, della neurofibromatosi, dell'osteogenesi imperfetta, delle condrodisplasie o della sindrome di Rett. Tuttavia, sono presenti MR anche in età adulta, come la malattia di Huntington, e la sclerosi laterale amiotrofica.

Dalle origini della medicina coloro che si sono confrontati con il fenomeno malattia hanno sentito la necessità di descrivere le singole malattie (nosografia) e di classificarle in forme o sottoforme e quindi di ordinarle secondo affinità di gruppo.

Il fine di questa attività è la realizzazione di un sistema nosologico, un ordine sistematico: la classificazione nosologica.

Gli attuali sistemi classificativi delle malattie hanno la caratteristica di essere condivisi a livello internazionale e utilizzare per la definizione di categorie nosologiche sia criteri eziologici (es. malattie infettive) che topografici (interessamento di organi, apparati e sistemi) (es. malattie del sistema nervoso).

Il sistema di classificazione è ragionevolmente orientato a sviluppare la frazione che utilizza criteri eziologici a discapito di quella che si basa su criteri topografici. Questa direzione è dovuta al progredire delle conoscenze scientifiche sulle cause delle malattie e ai vantaggi della classificazione eziologica che si concretizzano in sintesi in un ruolo attivo e diretto nei processi clinici (dall'eziologia scaturiscono le opzioni terapeutiche in misura sicuramente maggiore di quanto non sia per la topografia).

I rilievi epidemiologici consentono confronti tra loro solo se si utilizzano riferimenti comuni. La codifica delle varie malattie avviene servendosi della ICD (4).

Le MR rappresentano un gruppo trasversale a tutti i sistemi di classificazione nosologica attualmente in uso. Il criterio di definizione non è né eziologico né topografico, bensì epidemiologico. Le MR sono infatti definite sulla base della bassa occorrenza nella popolazione.

Da queste indicazioni scaturiscono due considerazioni:

- la definizione di MR è arbitraria (come è arbitraria la definizione di rarità);

- la definizione sulla base di una misura epidemiologica rende il “contenitore” permeabile: le misure epidemiologiche si modificano; una malattia che oggi è rara può non esserlo domani e viceversa.

Il gruppo quindi è mal definito: può modificarsi, nello spazio e nel tempo, e non solo per ciò che riguarda il contenuto (malattie in esso collocate) ma anche per ciò che riguarda le dimensioni del contenitore (valore soglia).

In generale quanto più una definizione è stabile, condivisa e universalmente utilizzata tanto più risulta vantaggiosa per gli scopi per cui è stata realizzata.

Ciò avrebbe dovuto scoraggiare la definizione del gruppo MR che invece trova le sue motivazioni in caratteristiche comuni dei singoli elementi del gruppo.

Queste caratteristiche si rendono evidenti se si considerano queste malattie dal versante assistenziale e in particolare si fa qui riferimento a:

- difficoltà diagnostiche;
- scarse opzioni terapeutiche;
- andamento spesso cronico;
- esiti spesso invalidanti.

La definizione di un gruppo di MR consente di programmare e realizzare interventi di sanità pubblica indirizzati a queste nel loro insieme, nella convinzione che siffatte iniziative abbiano un rapporto costi/benefici più basso rispetto ad interventi volti alle singole patologie, e in ciò risiede il razionale della costituzione di questo gruppo.

L'entità MR si propone quindi a fini assistenziali, con ciò intendendo non solo gli aspetti diagnostico-terapeutici ma anche quelli inerenti all'attività di prevenzione e riabilitazione e al sostegno socio-economico.

Classificazione ICD

La classificazione ICD è finalizzata a tradurre in codici alfa-numeric i termini medici in cui sono espressi: le diagnosi di malattia, gli altri problemi di salute e le procedure diagnostiche e terapeutiche.

I caratteri fondamentali della ICD sono i seguenti:

- *esaustività*
tutte le entità trovano una loro collocazione, più o meno specifica, entro i raggruppamenti finali della classificazione;
- *mutua esclusività*
ciascuna entità è classificabile soltanto in uno dei raggruppamenti finali della classificazione;
- *numero limitato di raggruppamenti*
circa quindicimila codici consentono la classificazione delle diagnosi, dei problemi di salute e delle principali procedure diagnostiche e terapeutiche;
- *specificità dei raggruppamenti in ragione della rilevanza delle entità nosologiche dal punto di vista della sanità pubblica*
le entità nosologiche di particolare importanza per la sanità pubblica o che si verificano con maggiore frequenza sono individuate da una specifica categoria; tutte le altre entità nosologiche sono raggruppate in categorie non strettamente specifiche, che comprendono condizioni differenti, benché tra loro correlate.

La struttura della classificazione ICD è determinata da due assi principali:

- eziologia;
- sede anatomica.

I capitoli in cui si articola la classificazione riflettono i due assi principali: il criterio eziologico determina i cosiddetti capitoli “speciali” (malattie infettive, traumi); il criterio anatomico determina i cosiddetti capitoli “locali”, ovvero riferiti ad una specifica sede anatomica.

In generale, il criterio eziologico prevale su quello anatomico, per cui le condizioni morbose sono in via prioritaria classificate in uno dei capitoli speciali.

La più recente revisione, la decima, è stata effettuata dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1992 e raccoglie 23 categorie principali; tali categorie si suddividono in 470 gruppi di malattie.

Problemi connessi alle MR

Come riportato in precedenza le MR sono condizioni morbose poco frequenti per definizione, ma anche poco conosciute, poco studiate e spesso mancanti di una terapia adeguata.

L’eziologia di molte MR è sconosciuta, così pure per la gran parte di esse, la presenza di eventuali fattori di predisposizione o di rischio.

La rarità di queste patologie in parte determina la difficoltà dei pazienti a ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva e un trattamento idoneo.

In particolare, i percorsi diagnostico-terapeutici sono complicati dall’esiguo numero di strutture sanitarie e operatori sanitari (e spesso dalla loro non omogenea distribuzione sul territorio nazionale) in grado di fornire risposte soddisfacenti ai bisogni di salute di pazienti affetti da MR. Ciò è dovuto al fatto che la risposta deve essere di alto livello qualitativo: queste malattie necessitano di un’assistenza ultraspecialistica, volendo intendere con ciò il possesso e l’utilizzo di conoscenze che vanno oltre la formazione sul piano teorico (le MR spesso trovano poco spazio nei trattati di patologia e di clinica ed è insufficiente l’esperienza clinica non solo di base ma anche specialistica).

La scarsa disponibilità di conoscenze scientifiche, che scaturisce dalla rarità, determina spesso lunghi tempi tra esordio della patologia e diagnosi e ciò incide negativamente sulla prognosi del paziente. La difficoltà a condividere esperienze cliniche determina invece criteri diagnostici fortemente disomogenei. La rarità incide anche sulle possibilità della ricerca clinica, in quanto la valutazione di nuove terapie è spesso resa difficoltosa dall’esiguo numero di pazienti arruolabili nei trial clinici. Il ricorso a una casistica multicentrica può, inoltre, diminuire la qualità dello studio, in quanto i criteri di reclutamento e trattamento possono essere disomogenei.

Infine i pazienti affetti da MR vivono un’esperienza doppiamente dolorosa rappresentata sia dalla condizione morbosa quasi sempre molto severa, sia dal non essere riconosciuti, diagnosticati e curati per quanto si potrebbe.

La Commissione Nazionale degli USA sulle *Orphan diseases* (istituita nel 1985) ha rilevato che per un terzo dei cittadini americani affetti da MR sono stati necessari da 1 a 5 anni per ricevere una diagnosi corretta, e per il 15% di essi, la diagnosi è stata effettuata dopo 6 o più anni. I dati disponibili a livello europeo confermano tale difficoltà di diagnosi, alla quale contribuiscono diversi fattori, quali ad esempio il mancato riconoscimento da parte degli operatori sanitari, dovuto alla rarità dell’evento, la mancata definizione di percorsi diagnostici

adeguati, la mancanza di test (es. test genetici), oppure la mancata validazione dei test eventualmente disponibili (1).

Strategie di sanità pubblica

Gli USA nel 1983 hanno adottato una legge sui medicinali orfani (*Orphan Drugs Act*) per promuovere lo sviluppo e la commercializzazione di questi prodotti. Nello stesso anno è stata avviata l'attività della *National Organization for Rare Disorders* che riunisce e sostiene tutti gli organismi di volontariato impegnati nel sostegno delle persone affette da MR (5).

In Europa, nell'aprile del 1999, con la Decisione n. 1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, viene adottato un programma d'azione comunitaria sulle MR nel quadro dell'azione della Sanità Pubblica per il quadriennio 1999-2003 (2).

Gli obiettivi di questo programma di azione riguardavano il miglioramento dell'accesso all'informazione, la formazione e l'aggiornamento professionale degli operatori sanitari, la promozione della collaborazione transnazionale tra organizzazioni di volontariato e professionali, il controllo epidemiologico delle MR e la realizzazione di una rete di esperti.

A questo programma di azione segue sempre in ambito comunitario il Regolamento n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani con l'istituzione di una "procedura comunitaria aperta e trasparente" per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano allo scopo di incentivare la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio di farmaci così qualificati.

Vengono definiti i criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano: a) diagnosi, prevenzione o trattamento di "affezioni" a rischio di vita o cronicamente invalidanti; b) la prevalenza deve essere inferiore a 5 casi su 10.000 abitanti nella popolazione europea; c) non devono esistere metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure, se tali metodi esistono, il medicinale in questione dovrà avere effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

Gli incentivi sono rappresentati da dieci anni di esclusività di mercato, assistenza per l'elaborazione di protocolli, facilitazioni nelle procedure e riduzione delle tasse di registrazione, priorità nell'accesso ai programmi di ricerca europea.

Per svolgere questa attività di valutazione è stato istituito nell'ambito dell'*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) il *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP).

Al Regolamento 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio segue il Regolamento n. 847/2000 e della Commissione che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e la definizione dei concetti di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore".

In linea con questo orientamento in ambito Europeo, l'Italia ha individuato nelle MR un ambito di intervento prioritario nelle attività di sanità pubblica come si desume dai contenuti del Piano sanitario nazionale 1998-2000 e 2003-2005 (6, 7).

Attualmente, nel nostro Paese, il substrato legislativo delle azioni indirizzate alle MR è rappresentato dal DM n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete Nazionale delle MR e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" (8). Questo regolamento prevede la realizzazione di una rete clinico-epidemiologica costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle Regioni e che nell'ambito di tali presidi, preferibilmente ospedalieri, siano individuati i centri interregionali, con Decreto del Ministero della Sanità, su proposta della Regione interessata, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano.

Attualmente l'ambito sovraregionale in tutte le sue funzioni è svolto da un gruppo tecnico interregionale permanente, definito sempre nell'ambito della Conferenza Stato-Regioni.

L'obiettivo di questo gruppo interregionale, al quale partecipano il Ministero della Salute e l'ISS, è rappresentato dall'ottimizzazione del funzionamento delle reti regionali e dalla salvaguardia del principio di equità dell'assistenza per tutti i cittadini.

La Rete nazionale delle MR si propone il duplice scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e di realizzare la raccolta di dati epidemiologici utili alla programmazione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica.

Allo scopo di contribuire alla realizzazione e allo sviluppo della rete nazionale è stato attivato, a partire dal 2000, presso l'ISS, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) (9, 10).

Oltre a quelle inerenti al Registro Nazionale delle Malattie Rare, presso il CNMR vengono svolte le seguenti attività:

- Studi sperimentali. Indagini sia su meccanismi di regolazione genica nell'uomo (geni hPER1 e SYB2), sia su analisi di alterazioni genetiche in tumori rari (mesoteliomi, tumori del pancreas, linfomi maligni). Sono in fase di approfondimento ulteriori studi su altre patologie rare selezionate, quali narcolessia, sindrome di Rett, sindrome di Moebius, sindrome di Ondine.
- Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici. Il Progetto è iniziato nel 2001; coinvolge 87 laboratori pubblici distribuiti su tutto il territorio nazionale ed è attualmente incentrato sul controllo esterno di qualità dei seguenti test genetici: test di genetica molecolare per la diagnosi di fibrosi cistica, di sindrome X-fragile, di beta-talassemia e di poliposi adenomatosa familiare e per il controllo esterno di qualità in citogenetica nella diagnosi prenatale, postnatale e oncologica.
- Attività connesse con i farmaci orfani svolte presso il COMP.
- Formazione degli operatori sanitari e rapporti con i cittadini. Il Centro è impegnato in attività di formazione rivolte agli operatori sanitari attraverso la realizzazione di corsi, convegni, congressi e workshop. Inoltre, l'attività in questo ambito viene svolta anche attraverso una presenza attiva in incontri a carattere scientifico e divulgativo organizzati da operatori sanitari e associazioni. Infine, il Centro svolge attività di studio e documentazione finalizzata a rispondere ai quesiti dei cittadini.
- Progetto NEPHIRD (*Network of Public Health Institutions on Rare Diseases*). Il progetto, coordinato dall'ISS, è finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito delle azioni di sanità pubblica intraprese a favore delle MR. Rappresenta un network a cui collaborano 15 Paesi europei, gli obiettivi principali di NEPHIRD sono: studi di prevalenza di selezionate malattie rare, studi sulla qualità di vita e sull'accesso ai servizi socio-sanitari, con particolare attenzione alla identificazione di bisogni percepiti da parte di soggetti con malattie rare e loro famiglie (11, 12).
- Collaborazioni con l'*Office for Rare Diseases* (NIH), i *Centers for Disease Control and Prevention* (Atlanta, USA) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (13).
- Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti, co-coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS che ha come obiettivo fondamentale promuovere, armonizzare e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale, come strategia necessaria per attuare programmi di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti (14).
- Il CNMR dell'ISS è impegnato nell'elaborazione di Linee Guida. In particolare sono in fase di elaborazione Linee Guida multidisciplinari per l'assistenza integrata alle persone con sindrome di Down e alle loro famiglie. Queste Linee Guida sono costituite da un

insieme di raccomandazioni che scaturiscono da una revisione sistematica della letteratura e dal parere sia di operatori sanitari sia di pazienti e loro familiari. Lo scopo è di fornire indicazioni per un'assistenza appropriata attraverso un processo multispecialistico e multidisciplinare.

Bibliografia

1. Taruscio D, Cerbo M. Malattie rare: concetti generali, problemi specifici e interventi sanitari. *Ann Ist Super Sanità* 1999;35(2):237-44.
2. Comunità Europea. Dec. n. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999. Programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica (1999-2003). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 155, 22 giugno 1999.
3. USA. Public Law 97-414. *The Orphan Drugs Act*. Washington DC, January 4, 1983.
4. Ministero della Sanità, Dipartimento della Programmazione. *Manuale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM, 1997*. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2001.
5. The National Organization for Rare Disorders (NORD). [Sito istituzionale] Disponibile all'indirizzo: <http://www.rarediseases.org>; ultima consultazione 15/7/2005.
6. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 23 luglio 1998. Approvazione del Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 288, 10 dicembre 1998.
7. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003. Approvazione del Piano sanitario nazionale 2003-2005. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 139, 18 giugno 2003.
8. Italia. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 160, 12 luglio 2001.
9. Taruscio D, Allegritti A, D'Agnolo G, D'Ippolito C, Falbo V, Floridia G, Greco D, Grilli G, Mancino N, Salerno P, Seyoum Ido M, Salvatore M, Stazi MA, Tosto F. Centro Nazionale Malattie Rare. *Not Ist Super Sanità* 2001;14 (7/8):3-10.
10. Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze. Centro Nazionale Malattie Rare. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo <http://www.cnmr.iss.it>; ultima consultazione 15/7/2005.
11. Taruscio D, Ido MS, Daina E, Schieppati A. Tackling the problem of rare diseases in public health: the Italian approach. *Community Genet* 2003;6(2):123-4.
12. Agazio E, Salerno P, Mirabella F, Gnessi F, Mastroiacovo P, Morosini P, Tarsitani G, Taruscio D, Associazioni Nazionali di Pazienti Malattie Rare. Accessibilità e qualità dei servizi socio-sanitari italiani per i pazienti con malattie rare: il parere delle Associazioni. *Ann Ig* 2005;17:121-8.
13. Taruscio D. *Folic acid: from research to public health practice*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/26).
14. Taruscio D, Agazio E, Salerno P. Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti mediante una vitamina: l'acido folico. *Not Ist Super Sanità* 2000;18(5):11-17.

Modulo III

REGISTRI EPIDEMIOLOGICI O DI PATOLOGIA

I temi della salute, della qualità della vita e dell'ambiente sono strettamente legati tra loro e assumono una collocazione sempre più incisiva all'interno del piano programmatico sanitario elaborato dal governo e dalle istituzioni. Per attuare un piano di intervento concreto e sinergico occorre osservare, seguire e studiare la frequenza e le relazioni di certi fenomeni con le attività svolte nel territorio di riferimento.

I servizi sanitari dovrebbero essere organizzati in modo da poter rispondere adeguatamente e tempestivamente ai bisogni di salute della popolazione. Tuttavia, poiché le risorse sono limitate, le autorità di sanità pubblica, hanno la necessità di definire le priorità di intervento, sulla base della natura ed entità dei problemi. La conoscenza della distribuzione delle malattie nello spazio e nel tempo si configura quale elemento fondamentale nel processo decisionale che porta a definire le priorità, e in quest'ottica i registri di patologia possono apportare notevoli contributi.

Un registro di patologia è una struttura in grado di registrare in maniera continua ed esaustiva una specifica patologia in una determinata regione geografica; questa struttura, associando una attività di routine ad una attività di ricerca, ha l'obiettivo generale di migliorare le conoscenze sulla patologia in oggetto.

Più specificatamente un registro rappresenta una struttura epidemiologica che attraverso la raccolta di dati si propone di produrre stime affidabili sulla prevalenza e/o incidenza della patologia oggetto dell'indagine, di acquisire informazioni relativamente ai percorsi diagnostico-assistenziali e di fornire una base di dati per indagini *ad hoc*.

Quindi i Registri di patologia possono rappresentare strumenti utili per la ricerca sia socio-sanitaria che biomedica.

Nel nostro Paese e a livello internazionale sono attivi diversi registri epidemiologici. Ne riportiamo alcuni.

Registri regionali delle malformazioni congenite

Registro Lombardia

Si tratta di un Registro su base ospedaliera che può garantire una buona copertura delle nascite nelle Province di Como e Lecco, mentre per altre Province vengono riportati i dati solo di alcuni ospedali dove sono attive le collaborazioni dei medici. Il Registro è riferito a circa 30.000 nascite per anno e, pur essendo su base completamente volontaria, è in progressiva espansione. Il Registro lombardo prevede la registrazione dei difetti congeniti alla nascita e nel corso della prima settimana di vita, segnalati da 32 punti nascita.

Registro Nord-Est Italia

Nel gennaio 1981 inizia l'indagine epidemiologica sulle malformazioni congenite nella Regione Veneto, estesa nel 1983 all'ospedale di Bolzano e alla Regione Friuli-Venezia Giulia e, dal 1989, a tutto l'Alto Adige. Il protocollo di indagine del Registro Nord-Est Italia (NEI) prevede la registrazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, e nel corso della

prima settimana di vita, segnalati da 78 ospedali, per un totale di oltre 57.000 nati/anno. La copertura totale delle nascite è di oltre il 95% nella Regione Veneto e di poco inferiore nella Regione Friuli-Venezia Giulia e nelle Province di Trento e Bolzano. Partecipa dal 1980 all'*European Registration of Congenital Anomalies* (EUROCAT) e dal 1985 all'*International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems* (ICBDMS).

Registro Emilia Romagna

L'attività del Registro IMER (Indagine Malformazioni congenite dell'Emilia Romagna) inizia nel 1978, nell'ambito dell'azione concertata di EUROCAT. Il protocollo di indagine IMER prevede la registrazione dei difetti della morfogenesi sospettati o identificati in periodo prenatale, alla nascita e nel corso della prima settimana di vita, segnalati da 56 punti nascita della Regione Emilia Romagna. Il denominatore è costituito dal totale dei nati nei centri partecipanti che coprono circa il 95% di tutti i nati nella Regione che sono circa 26.000 all'anno. Le interruzioni volontarie di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di malformazione sono oggetto di indagine dal 1996 (1). Aderisce all'ICBDMS.

Registro Toscana

L'attività di rilevazione delle malformazioni congenite nella Regione Toscana inizia nel 1979, a seguito della proposta avanzata l'anno precedente da parte del Comitato per la Ricerca Medica della Comunità Economica Europea (CEE) alla Regione Toscana e alla Regione Emilia Romagna per partecipare alla azione concertata europea EUROCAT, quali rappresentanti per l'Italia.

Al fine di realizzare un Registro in un'area ben definita della Regione, venne scelta la Provincia di Firenze in quanto, oltre alla presenza di un importante polo universitario, già alcuni ospedali partecipavano ad attività di registrazione delle malformazioni congenite nell'ambito del progetto finalizzato "Patologia perinatale e sue sequele" del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Nel corso degli anni '80 un numero crescente di ospedali e di Unità Sanitarie Locali aveva attivato sistemi di registrazione dei difetti congeniti, aderendo al protocollo e alla metodologia di indagine EUROCAT. Dal 1992, si è passati dalla sorveglianza nella Provincia di Firenze alla copertura di oltre il 95% delle circa 27.000 nascite che attualmente avvengono nella Regione Toscana. Il protocollo di indagine RTDC (Registro Toscana Difetti Congeniti) prevede la registrazione dei difetti della morfogenesi sospettati o identificati in periodo prenatale, alla nascita e nel corso del primo anno di vita, segnalati da 38 punti nascita della Regione Toscana. Aderisce all'ICBDMS.

Registro Campania

L'attività del Registro Campania Difetti Congeniti (RCDC) inizia nel 1991 con 38 ospedali che partecipano attivamente al protocollo di indagine con una copertura di 38.000 nascite all'anno. Attualmente la copertura è di oltre il 95% dei nati della Regione, pari a circa 62.000 nati all'anno. Il protocollo di indagine dell'RCDC prevede la registrazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, e nel corso della prima settimana di vita. È membro sia di EUROCAT che dell'ICBDMS.

Registro Sicilia

L'attività del Registro ISMAC (Indagine Siciliana Malformazioni Congenite) è iniziata nel 1991 per iniziativa di un gruppo di pediatri, neonatologi e ostetrici riuniti nell'associazione ASMAC (Associazione Siciliana Malformazioni Congenite) di Catania, con il supporto dell'Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia e dei responsabili degli altri RDC già esistenti. Il Registro ISMAC sorveglia più del 66% delle 51.000 nascite l'anno nella Sicilia. Il protocollo di indagine ISMAC prevede la registrazione dei difetti congeniti alla nascita, nel corso della prima settimana di vita e, dal 1999, delle IVG a seguito di diagnosi prenatale di malformazione (2). È membro sia di EUROCAT che dell'ICBDMS.

Collaborazione tra i Registro Nazionale Malattie Rare e i Registri Regionali dei Difetti Congeniti

Nel 2002 è stato pubblicato il *Rapporto ISTISAN* "Il Registro Nazionale Malattie Rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia" frutto di una collaborazione fra il CNMR dell'ISS e i Registri italiani dei Difetti Congeniti (3).

Questo lavoro ha coperto un settore di particolare importanza nell'ambito delle MR quale quello dei difetti congeniti. Vari fattori contribuiscono all'importanza delle malformazioni: la numerosità (che fa sì che queste patologie – rare, se prese singolarmente – abbiano un'incidenza complessiva di 5-6% sulle nascite); la gravità clinica; la complessa eziopatogenesi multifattoriale, spesso tuttora da chiarire. Inoltre, esistono numerosi difetti congeniti su cui i dati epidemiologici sono scarsi o assenti.

L'indagine epidemiologica sopra citata si è focalizzata su 44 malformazioni congenite caratterizzate dalla facilità di diagnosi e quindi dalla possibilità di ottenere dati epidemiologici accurati; inoltre, la gran parte delle patologie selezionate è notevolmente infrequente perciò la disponibilità di dati validi e aggiornati ha richiesto l'attività coordinata di più strutture.

La pubblicazione è il risultato del lavoro congiunto di tutti i sei Registri dei Difetti Congeniti operanti in Italia (Lombardia, Nord-Est Italia, Emilia Romagna, Toscana, Campania e Sicilia) e ha rappresentato un importante sviluppo nel campo dell'epidemiologia delle MR in Italia.

Registri regionali delle MR

Registro Malattie Rare Regione Marche

Il Registro delle Malattie Rare della Regione Marche è stato istituito da Deliberazione della Giunta Regionale (N. 889 ME/SAN del 21/05/2002) presso l'Ospedale Salesi di Ancona e raccoglie dati epidemiologici da tutto il territorio regionale.

Il Registro delle Malattie Rare della Regione Marche sin dalla sua istituzione collabora con il Registro Nazionale Malattie Rare, infatti utilizza la Scheda di Arruolamento dell'ISS (Appendice) e invia regolarmente i dati epidemiologici al Registro Nazionale. L'ospedale Salesi di Ancona è stato identificato sia come sede del registro regionale che come presidio per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle MR in età pediatrica, mentre l'ospedale Umberto I svolge le stesse attività per i pazienti affetti da MR in età adulta.

Le diagnosi di MR, inviate nel biennio 2002-2003 dal Registro delle Malattie Rare della Regione Marche e raccolte nel Registro Nazionale delle Malattie Rare dell'ISS sono 308. Di queste 275 (89,3%) sono state effettuate da 27 strutture sanitarie della Regione Marche, riguardanti complessivamente 12 Aree Territoriali, e 33 (11,7%) sono state diagnosticate fuori Regione.

I risultati evidenziano che un numero consistente di diagnosi è stato effettuato negli ospedali Umberto I e Salesi, presidi accreditati dalla Regione, per un totale di 193 casi (63%); in 11 strutture è stata effettuata diagnosi di MR in un numero di casi compreso tra 2 e 16, mentre nelle rimanenti 14 strutture è stata diagnosticata una sola MR.

In particolare l'ospedale Umberto I contribuisce con 117 diagnosi (38%), mentre l'ospedale Salesi con 76 (24,7%). D'altra parte si evidenzia una notevole frammentazione per ciò che riguarda le altre strutture sanitarie che operano nella Regione. Infatti, le restanti 82 diagnosi nella Regione Marche sono state effettuate da 25 diverse strutture sanitarie (in media 3,3 diagnosi per struttura sanitaria).

Registro Malattie Rare Regione Veneto

Ha utilizzato fonti di rilevazione già disponibili per le statistiche correnti, in particolare le SDO, riadattandole allo studio delle MR.

Questo approccio offre il vantaggio dell'esaustività della rilevazione e della richiesta molto contenuta di nuove risorse, con lo svantaggio di una limitatezza e presumibilmente parzialità dell'informazione disponibile raccolta per altri fini.

Tra tutte le fonti disponibili di rilevazione corrente sono state privilegiate quelle di fonte ospedaliera. Rispetto ai soli dati di mortalità, la fonte ospedaliera permette di rilevare un ventaglio più ampio di malattie, con una latenza certamente più contratta. Le tipologie delle malattie, pure così variabili, contenute negli elenchi di MR è tale da poter presumere con buona approssimazione che gli affetti abbiano, specie nelle fasi di definizione diagnostica o di peggioramento clinico, almeno un ricovero ospedaliero (4).

Registri nazionali

Registro Nazionale delle Malattie Rare

Questo Registro è istituito presso il CNMR dell'ISS con DM 279/2001 (5) che lo individua quale strumento epidemiologico della Rete Nazionale delle Malattie Rare al fine di orientare la programmazione sanitaria sia regionale che nazionale (vedi Modulo IV).

Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita

Il Decreto Ministeriale del 29 novembre 1993 (6) ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo (hGH), al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse possa determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. Il suddetto provvedimento prevede che l'hGH debba essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco possa essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia). Il Registro nazionale degli assuntori di hGH, coordinato dall'ISS, si pone le seguenti finalità:

- a) stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo dipendente nella popolazione italiana;
- b) valutare l'appropriatezza della prescrizione dell'hGH;
- c) condurre il follow-up nell'intento di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento;
- d) valutare gli aspetti epidemiologici e clinici.

Alla fine del 1997 risultavano arruolati nel Registro 2.152 pazienti sottoposti a terapia con ormone somatotropo (7).

Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC) è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito che operano nel nostro Paese.

Come previsto dal Piano sanitario nazionale e dal Decreto Presidenziale 1999 (8), il coordinamento del Registro è affidato all'ISS. L'RNIC è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione e elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo dell'ipotiroidismo congenito e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- il censimento reale di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso;
- l'individuazione di possibili fattori di rischio eziologico dell'IC, in particolare fattori di rischio familiare e ambientale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidi si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del Centro di screening), l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita), l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con IC). I Centri di screening sono responsabili della circolazione delle schede, della loro accurata compilazione e del loro invio all'ISS che provvede alla raccolta, alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti.

L'IC primario è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva: 1 neonato su 3.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni nella embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola stessa (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di abbozzi tiroidei in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente l'IC è provocato da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano

grave ritardo mentale. Un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. In epoca neonatale è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica in quanto la sintomatologia può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4. A tal scopo sono stati messi a punto metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita. È stato, quindi, possibile realizzare lo screening tiroideo su tutti i nati nella prima settimana di vita. In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di Screening regionali o interregionali dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge 5 febbraio 1992, n. 104 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'IC). Ovunque le autorità regionali hanno emanato normative specifiche mirate alla identificazione e alla istituzione dei Centri di screening per la diagnosi precoce dell'IC. L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con IC, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso l'RNIC (9,10).

Registro Nazionale della Legionellosi

Nel 1983 (DM 7 febbraio 1983) il Ministero della Sanità ha incluso la legionellosi tra le malattie infettive e diffusive soggette ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qual volta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS ex Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica. Le schede di segnalazione, inviate dalle Direzioni sanitarie degli ospedali in cui viene posta la diagnosi o dai Servizi di Igiene pubblica delle Regioni, contengono i dati anagrafici dei pazienti, gli aspetti clinici, e le possibili fonti di esposizione all'infezione.

Gli obiettivi del Registro sono:

- monitorare la frequenza di legionellosi diagnosticata in Italia, sia dal punto di vista epidemiologico che clinico-nosologico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia;
- identificare eventuali variazioni nei trend della malattia;
- identificare tempestivamente cluster epidemici di legionellosi dovuti a particolari condizioni ambientali al fine di interrompere il rischio di trasmissione.

Esiste inoltre un programma di sorveglianza internazionale (*European Working Group for Legionella Infections*, EWGLI) che ha preso l'avvio nel 1986, coordinato fino al 1993 dal *National Bacteriology Laboratory* di Stoccolma e successivamente dal *Public Health Laboratory Service* (PHLS), *Communicable Disease Surveillance Centre* (CDSC) di Londra al quale aderisce anche l'Italia.

Tale programma raccoglie informazioni relative ai casi di malattia dei legionari associati ai viaggi internazionali che si verificano nei cittadini di 24 Paesi europei attualmente partecipanti al programma (10).

Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

La sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate ha avuto inizio in Italia nel gennaio 1993 nell'ambito di un progetto europeo teso ad identificare eventuali cambiamenti nell'incidenza e nelle manifestazioni cliniche o neuropatologiche della MCJ in Europa in seguito all'epidemia di Encefalopatia Spongiforme Bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) nel Regno Unito. Il Registro Nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate è stato istituito presso l'ISS, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze. Il suo substrato normativo è rappresentato dal Decreto del Ministero della Salute del 21 Dicembre 2001 che sottopone a sorveglianza obbligatoria la variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob, la malattia di Creutzfeldt-Jakob e le sindromi ad esse correlate (la sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker, l'insonnia fatale familiare) che devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati.

Il Registro comprende i seguenti dati:

- numero di segnalazioni di casi sospetti di MCJ e numero di decessi distribuiti per anno;
- numero di decessi per Regione (1993-2000) (11).

Registri internazionali

European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT)

EUROCAT è una rete europea di registrazione per la sorveglianza epidemiologica delle anomalie congenite. Ha iniziato la sua attività nel 1979 e attualmente effettua la raccolta di dati epidemiologici su più di un milione di nati l'anno in Europa, con una copertura di circa il 25% del totale dei nati. Afferiscono ad Eurocat dati di 39 Registri epidemiologici di 19 Paesi (Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Malta, Norvegia, Olanda, Portogallo, Spagna, Svizzera, Regno Unito). In particolare, per quanto riguarda l'Italia afferiscono a Eurocat 5 Registri regionali e interregionali delle malformazioni congenite (Campania, Emilia Romagna, Nord-Est Italia, Sud-Est Sicilia, Toscana).

Questa rete, fornisce dati epidemiologici utili alla definizione della grandezza del fenomeno anomalie congenite in una finestra ampia quale quella europea.

Inoltre, si propone quale strumento per la valutazione di interventi di sanità pubblica volti a ridurre l'incidenza delle anomalie congenite, quali attività di prevenzione primaria o lo sviluppo della diagnosi prenatale.

Infine, Eurocat fornisce il substrato per attività di ricerca sulle cause, la prevenzione e il trattamento delle anomalie congenite e rappresenta una spinta per la standardizzazione a livello europeo di dati epidemiologici (12).

International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems (ICBDMS)

L'ICBDMS è un network di registri mondiali, più noto come *International Clearinghouse*, fondato nel 1974 in Helsinki, Finlandia, e affiliato all'OMS dal 1986. Il Centro di

Coordinamento delle attività, originariamente istituito a Bergen, in Norvegia, è stato trasferito a Roma nel 1992. Attualmente fanno parte dell'ICBDMS 31 Registri, appartenenti a tutti i continenti:

- *Africa*
 - Sud Africa (SABDSS)
- *America:*
 - Canada-Alberta (ACASS)
 - Canada-National (CCASS)
 - Messico (RYVEMCE)
 - Sud America (ECLAMC)
 - USA-Atlanta (MACDP)
 - USA-California (CBDMP)
- *Asia*
 - Cina-Beijing (BDSS-China)
 - Cina (CBDMN)
 - Emirati Arabi Uniti (CASG)
 - Giappone (JAOG)
 - Israele (IBDMS)
- *Europa*
 - Finlandia (FRCM)
 - Francia-Centrale, Est (CEFRCM)
 - Francia-Parigi (FP)
 - Francia-Strasburgo (SPSCM)
 - Inghilterra e Galles (TNCAS)
 - Irlanda-Dublino (DER)
 - Italia-NordEst (NEI)
 - Italia-E.Romagna (IMER)
 - Italia-Toscana (RT)
 - Italia-Campania (BDRCam)
 - Italia-Sicilia (ISMAC)
 - Norvegia (MBRN)
 - Olanda-Nord (ERNN)
 - Repubblica Ceca (CMMPCR)
 - Spagna (ECEMC)
 - Svezia (SRCM)
 - Ungheria (HCAR)
- *Oceania*
 - Australia (ACMMS)
 - Nuova Zelanda (NZCAMP)

Diversi sono i programmi scientifici e di ricerca dell'ICBDMS sulla prevenzione, classificazione e sulle cause delle malformazioni congenite, e in particolare sull'influenza dell'ambiente nel determinismo dei difetti congeniti. Questa attività scientifica è regolata da vari "Committee" che si occupano di produrre documenti e ricerche su specifici temi riguardanti le malformazioni congenite anche attraverso progetti di ricerca specifici.

Lo scopo e i programmi dell'ICBDMS sono naturalmente quelli della sorveglianza delle malformazioni congenite attraverso il monitoraggio e la copertura di circa 3 milioni di nati ogni anno e contribuire ad identificare e prevenire i difetti congeniti.

La comparazione dei dati dei registri di tutto il mondo avviene mediante uno scambio di informazioni attraverso i meeting annuali e attraverso la pubblicazione delle attività di monitoraggio e degli studi collaborativi, negli “Annual report” dell’*International Clearinghouse*, pubblicati da *The International Centre for Birth Defects* (13).

Bibliografia

1. Sezione di Genetica Medica. *Registro IMER*. Ferrara: Università degli Studi. Disponibile all’indirizzo: <http://web.unife.it/progetti/imer>; ultima consultazione 15/7/2005.
2. Centro di Coordinamento Regionale. *Registro ISMAC*. Catania: Associazione ASMAC. Disponibile all’indirizzo: <http://www.asmac.it/registroismac.html>; ultima consultazione 15/7/2005.
3. Bianchi B, Taruscio D. Registro nazionale malattie rare. *Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/36).
4. Centro delle malattie rare, Regione Veneto. Unità di epidemiologia e medicina di comunità. *Registro delle Malattie Rare*. Padova: Università degli Studi. Disponibile all’indirizzo: <http://malattierare.pediatria.unipd.it/Default.htm>; ultima consultazione 15/7/2005.
5. Italia. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell’articolo 5, comma 1, lettera b), del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 160, 12 luglio 2001.
6. Italia. Decreto Ministeriale 29/11/1993. Disposizioni volte a limitare l’impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290, 11 dicembre 1993.
7. Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze. *Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all’indirizzo: <http://www.iss.it/rnoc>; ultima consultazione 17/12/2004.
8. Italia. DPCM 9/7/1999. Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l’individuazione ed il tempestivo trattamento dell’ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 170, 22 luglio 1999.
9. Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze. *Registro Nazionale Ipotiroidi Congeniti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all’indirizzo: <http://www.iss.it/sitp/rnic>; ultima consultazione 15/7/2005.
10. *Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2003*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/30).
11. Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze. *Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all’indirizzo: <http://progetti.iss.it/rncj/index.php>; ultima consultazione 15/7/2005.
12. *European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT)*. [Sito istituzionale]. Ulster: Disponibile all’indirizzo: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>; ultima consultazione 01/06/2005.
13. *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*. [Sito istituzionale]. Roma: ICBD. Disponibile all’indirizzo: <http://www.icbd.org>; ultima consultazione 15/7/2005.

Modulo IV

REGISTRO NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE

Le caratteristiche proprie della MR, le problematiche connesse agli aspetti preventivi, diagnostici, terapeutici e, più in generale, assistenziali comportano un impegno notevole di risorse umane, tecnologiche e finanziarie. In questo contesto è pertanto, evidente il ruolo dell'approfondimento epidemiologico, in senso descrittivo e analitico, quale indispensabile presupposto per la definizione dei fattori di rischio oltre che come guida alla scelta, programmazione, organizzazione e gestione dei servizi sanitari.

L'istituzione presso l'ISS del Registro Nazionale Malattie Rare (1, 2) ha lo scopo di ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia e relativa distribuzione sul territorio) utili a definire le dimensioni del problema. Il registro è uno strumento che ha lo scopo di definire la prevalenza/incidenza delle MR, identificare i possibili fattori di rischio, supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici. 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 biomedicina per evidenziare i determinanti eziologici di MR e i fattori di rischio ad esse associate.
- *migliorare le conoscenze sulla diagnosi, trattamento e 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 collaborazioni*
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 saranno consultabili sul sito web dell'ISS dedicato alle MR (3); la disponibilità di dati pubblici e ottenuti a livello nazionale sarà importante per rafforzare l'interazione fra le differenti realtà che operano nel campo delle MR e comprendono le istituzioni, la comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari e il mondo del volontariato (4, 5).

Il Registro Nazionale della Malattie Rare si propone di raggiungere i seguenti obiettivi:

- stimare l'incidenza/prevalenza delle MR sul territorio nazionale;
- ipotizzare cause e fattori di rischio associati alle MR;
- rilevare i percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti e l'intervallo di tempo tra esordio della sintomatologia ed effettuazione della diagnosi;
- promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Queste informazioni serviranno ad impostare, in accordo con il Piano sanitario nazionale 2003-2005 (6) iniziative volte a garantire:

- promozione di attività tese al miglioramento delle conoscenze;
- formazione e aggiornamento degli operatori sanitari, al fine di migliorare la diagnosi;
- sostegno del monitoraggio delle MR negli Stati membri dell'Unione Europea;
- promozione di protocolli diagnostici e terapeutici comuni, sviluppo delle attività di ricerca tese al miglioramento delle conoscenze e realizzazione di programmi di prevenzione.

Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 ribadisce il ruolo della Rete Nazionale delle Malattie Rare nello sviluppo di azioni di prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia e nella promozione di attività di informazione e formazione.

Individua tra gli obiettivi l'ottimizzazione del Registro Nazionale delle Malattie Rare, per poter avere a livello nazionale dati sulla prevalenza, incidenza e fattori di rischio delle diverse MR.

Lo stesso Piano cita l'accordo Stato Regioni del 12 luglio 2002, che ha definito l'istituzione di un gruppo tecnico interregionale permanente cui partecipano il Ministero della Salute e l'ISS, che svolge attività di coordinamento della rete regionale e di salvaguardia il principio di equità dell'assistenza di tutti i cittadini.

Per la raccolta dei dati è stata elaborata e diffusa una scheda di arruolamento, riportata in Appendice, che si propone di rilevare i nuovi casi di MR diagnosticati a partire dal gennaio del 2001.

Sono previste tre versioni della scheda di arruolamento: la versione cartacea, quella online e un programma locale. Quest'ultimo consiste in un programma, che viene installato sul disco rigido del computer, che permette lo svolgimento di tutte le fasi della compilazione delle schede senza la necessità di collegarsi ad internet, se non per inviare il file.

La scheda di arruolamento è divisa in due parti: Parte A e Parte B.

La trasmissione della scheda di arruolamento prevede due invii separati: della Parte A, che raccoglie i dati personali e della Parte B, che rileva dati sanitari.

Nella versione cartacea le due parti devono essere inviate in buste diverse, mentre la trasmissione delle versioni inviate via internet è effettuata automaticamente in due file separati.

I dati pervenuti sono raccolti e archiviati ed elaborati secondo le modalità previste dalla normativa vigente sulla privacy.

Nella Parte A sono rilevati dati relativi al compilatore, alla struttura sanitaria che segnala il caso clinico e i "dati paziente".

In particolare, i vengono rilevate le prime due lettere del cognome e le prime due lettere del nome, il sesso e l'anno di nascita, il comune di nascita e di residenza, oltre a dati di interesse socio-economico, come il grado di istruzione e la professione del paziente o dei genitori qualora il paziente abbia un'età inferiore a 25 anni.

Nella Parte B è indicato il nome della MR, che quindi in tutte le fasi del processo non è mai associabile ai dati anagrafici a tutela della riservatezza del paziente.

Nella Parte B sono anche rilevati gli esami effettuati sul paziente: esami clinici (segni e sintomi), esami strumentali ed esami di laboratorio.

Questa sezione potrà fornire elementi sulle risorse utilizzate a fini diagnostici nelle strutture sanitarie coinvolte.

A seguire vengono rilevati: la data di esordio della malattia, la data di diagnosi, la struttura e il reparto che hanno effettuato la diagnosi.

I primi due elementi permettono di definire il tempo che trascorre tra esordio della malattia e diagnosi e quindi di ipotizzare un eventuale ritardo diagnostico.

Il terzo elemento è in grado di identificare la struttura sanitaria e il reparto che ha effettuato la diagnosi, prendendo in considerazione l'ipotesi che la struttura che registra il caso possa essere diversa da quella che lo ha diagnosticato.

Infine, vengono rilevati i criteri diagnostici allo scopo di valutare eventuali differenze tra una struttura sanitaria e l'altra per ciò che riguarda la definizione di caso.

Il Registro Nazionale delle Malattie Rare contiene 2310 schede di arruolamento per circa 540 diverse entità nosologiche comunicate dai centri che collaborano con il registro.

La numerosità delle MR comporta un estremo frazionamento dei dati, per cui il 61% delle patologie presenti nel registro sono rappresentate da una singola scheda di arruolamento, mentre solo il 5% sono rappresentate da un numero superiore alle 10 unità.

Il Registro Nazionale delle Malattie Rare ha elaborato alcuni dati allo scopo di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria, riguardanti singole o gruppi di malattie.

A scopo esemplificativo è stato calcolato il ritardo diagnostico su pazienti affetti dalla sindrome di Prader-Willi e la migrazione sanitaria per ottenere la diagnosi in pazienti affetti da malattie metaboliche.

In particolare, la rilevazione su una casistica di 128 schede di arruolamento ha evidenziato un ritardo diagnostico per la sindrome di Prader-Willi dell'ordine di 14 mesi in pazienti diagnosticati dopo il 1994 e obiettato la necessità di definire criteri di sospetto diagnostico da diffondere presso i centri nascita, in accordo con operatori sanitari che svolgono attività clinica e di ricerca su questa patologia.

L'analisi della migrazione sanitaria in pazienti affetti da malattie metaboliche ha evidenziato che il 40% di questi cambia regione, rispetto a quella di residenza, per ottenere la diagnosi.

Bibliografia

1. Italia. Decreto Ministeriale 24 aprile 2000 Adozione del progetto obiettivo materno-infantile relativo al "Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000". *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 131, 7 giugno 2000.
2. Italia. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 160, 12 luglio 2001.
3. Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze. Centro Nazionale Malattie Rare. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo <http://www.cnmr.iss.it>; ultima consultazione 15/7/2005.
4. Taruscio D, D'Agnolo G, Greco D. Registro Nazionale delle Malattie Rare. *Not Ist Super Sanità* 2000;13(8):1-5.
5. Taruscio D, Allegritti A, D'Agnolo G, D'Ippolito C, Falbo V, Floridia G, Greco D, Grilli G, Mancino N, Salerno P, Seyoum Ido M, Salvatore M, Stazi MA, Tosto F. Centro Nazionale Malattie Rare. *Not Ist Super Sanità* 2001;14 (7/8):3-10.
6. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003. Approvazione del Piano sanitario nazionale 2003-2005. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 139, 18 giugno 2003.

Modulo V

PROBLEMI CONNESSI ALLA RACCOLTA E ALLA ELABORAZIONE DI DATI EPIDEMIOLOGICI

Qualsiasi dato deve avere alcune caratteristiche che lo rendano attendibile e utile per prendere una decisione. Gli elementi che sono comuni a tutti dati, e che indicano la qualità in ogni contesto, potrebbero essere riassunti come segue:

- *Precisione*

Esprime il concetto di quanto dettagliatamente il fenomeno è stato misurato. È un indicatore della qualità dello strumento e di quanto sia raffinata la sua lettura. Ad esempio l'altezza di un individuo può essere misurata in termini di metri o centimetri o anche millimetri; allo stesso modo, il peso corporeo può essere misurato in chilogrammi, o in grammi o in milligrammi.

- *Validità*

Si riferisce alla capacità di misurare il fenomeno che intendiamo studiare. Per esempio, se vogliamo conoscere la massa magra del corpo, invece del peso corporeo grezzo ottenuto utilizzando come strumento di misura la bilancia, dovremo utilizzare tecniche come la misura di spessore della cute (*skinfold thickness*) o il confronto tra il potassio totale del corpo e la massa corporea senza grasso, determinata tramite analisi *dual energy X-ray absorptiometry*. Tuttavia, data la difficoltà di utilizzazione di queste tecniche e la corrispondenza fra il peso corporeo grezzo e la massa magra, si può considerare il peso corporeo grezzo quale misura valida per conoscere la massa magra del corpo.

- *Affidabilità*

Si riferisce alla consistenza dei dati osservati. Qualunque sia lo scopo, è fondamentale che tutti i dati rilevati siano affidabili. Una volta che i dati sono rilevati (prodotti) e riportati dopo una osservazione, se ripetiamo la stessa osservazione dovremo idealmente ottenere un risultato simile al precedente, a meno che le circostanze in cui le osservazioni vengono ripetute siano differenti. Ottenere risultati più o meno simili rende attendibili i dati raccolti.

Tradizionalmente la qualità dei dati si riferisce principalmente ai diversi *data set* (insieme degli elementi informativi) e al processo della raccolta di dati. Riguardo ai risultati attesi (desiderati), gli standard a disposizione oggi per accertare la qualità di dati non sono cambiati, ma semplicemente sono stati ampliati grazie alla tecnologia informatica. Si utilizzano computer per acquisire, revisionare, archiviare e analizzare i dati e scrivere rapporti.

Poiché ciascuno di questi punti può essere automatizzato, l'esigenza dell'intervento umano e della revisione manuale è minimizzata. Di conseguenza, il potenziale dei dati non validi che raggiunge la fase d'analisi aumenta significativamente. Per ridurre questo potenziale, gli sforzi devono essere rivolti all'elaborazione di procedure automatizzate che prevedono ogni possibilità di convalida (1).

In genere, è necessario distinguere fra i due aspetti della raccolta ed elaborazione di dati: l'aspetto informatico e l'attività di routine di raccolta e analisi dei dati. In questo documento verrà trattato soltanto il secondo aspetto.

L'analisi dei problemi connessi alla raccolta ed elaborazione dei dati e il controllo di qualità si indirizzano su due elementi: quello del processo di raccolta dei dati e quello della qualità o validità dei dati raccolti. Per processo si intendono tutte le attività da compiere, dalla generazione dei dati grezzi fino alla diffusione dei risultati ottenuti dal registro: le fonti primarie, il flusso dei dati, l'archiviazione centrale e/o periferica dei dati, l'analisi dei dati raccolti, e la diffusione dei risultati. La qualità dei dati comprende diversi elementi: la validità, la precisione, l'affidabilità (l'attendibilità), la completezza, e la tempestività.

Per garantire la qualità del processo di raccolta dati è necessaria un'attività continua, per la quale bisogna individuare alcuni parametri che indicano l'andamento non ottimale del processo e stabilire un range all'interno del quale, questi indicatori possono oscillare. Quando i valori superano il limite superiore o inferiore è necessario effettuare misure correttive. I limiti sono stabiliti semplicemente con una stima media $\pm$ due o tre volte l'errore standard. Ad esempio, se la proporzione dei *data item* (voce, variabile, elemento informativo) compilati raggiungono una media del 90%, e ogni mese si prevede di registrare 100 casi, stabilendo un errore standard di 3%, ci si potrebbe aspettare un'oscillazione di completezza dei *data item* tra l'84% e il 96%. Perciò, se l'indicatore è inferiore all'84%, bisognerà attivare subito il meccanismo di correzione. Un registro di buona qualità deve avere un elevato livello di completezza durante tutto il periodo di attività.

Ogni dato raccolto con qualsiasi metodo dovrebbe avere le caratteristiche suddette. Pertanto, cerchiamo di esaminare i problemi legati alla raccolta e analisi dei dati di un registro, utilizzando come esempio i dati del Registro Nazionale Malattie Rare.

L'obiettivo principale di un registro è conoscere quanti individui sono affetti dalla malattia. Poiché ci riferiamo al numero di casi, sembra non essere necessario considerare la precisione dell'informazione. Spesso, sono rilevate dai registri variabili quantitative, come ad esempio parametri ematochimici, peso, età, ecc., che saranno analizzati in fasi successive. Se i "record" riportano misure precise solo in parte, saremo obbligati per svolgere l'analisi lavorare su "record limitati", perdendo quindi alcune informazioni.

Tuttavia, l'elemento principale di notevole "peso" è la validità, vale a dire, l'esattezza (l'accuratezza) della diagnosi e indica quanto siamo certi che gli individui che stiamo reclutando siano affetti da quella specifica malattia. Ci si riferisce alla invariabilità della definizione di caso da adottare da tutti coloro che segnalano casi al registro. A seconda dello scopo di un registro, la definizione di caso può essere restrittiva (come nel caso di trial clinici) o inclusiva (studi epidemiologici per scopi di sanità pubblica). Il problema è di difficile soluzione quando non sono disponibili definizioni di caso univoche o quando gli operatori sanitari, che inviano i casi al registro, non riescono ad attenersi alla definizione stabilita. A tale riguardo, i registri che si occupano di molte malattie affrontano un problema di dimensioni amplificate per ciò che riguarda il controllo della qualità. È in pratica impossibile assicurare l'accuratezza di tutte le diagnosi effettuate nei vari centri.

La prima e la più elementare misura da adottare è valutare la capacità tecnica e le risorse anche strumentali disponibili presso le strutture che segnalano i casi. Tuttavia, questo non escluderà le possibilità che si verifichino errori diagnostici. Di conseguenza, diventa essenziale disporre di meccanismi di controllo, anche se è evidente che va oltre la capacità del Registro Nazionale delle Malattie Rare poter effettuare un controllo di qualità in un ambito tanto vasto.

Spesso, si utilizzano indicatori interni che rilevano, in qualche modo, la qualità dell'intera attività di registrazione. Nel caso dei registri di tumori, la percentuale della diagnosi basata sull'istologia, la percentuale di un tipo di cancro fra tutti i tumori (es. linfoma di Burkitt tra la popolazione di età >14 anni); similmente, i registri di malformazioni congenite impiegano la proporzione delle malformazioni sindromiche *vis-à-vis* rispetto a quelle isolate.

Per affidabilità, in questo contesto, s'intende quanto correttamente i dati di ogni *data item* del registro, sono stati registrati e trasferiti dalla fonte primaria al registro. Gli errori possono verificarsi quando la persona che compila la scheda per la raccolta dei dati non interpreta esattamente le informazioni richieste, quando il compilatore è una persona diversa da quella che elabora la cartella clinica o quando chi inserisce i dati nel registro ha difficoltà a leggere quello che è stato segnalato dai centri che inviano i dati. Quindi, le informazioni come l'età, il sesso, residenza ecc. potranno essere diverse dai veri valori, comportando delle discrepanze notevoli fra le informazioni reali e quelle registrate.

Gli altri parametri che dobbiamo considerare sono la completezza e la tempestività. Per completezza di un *data item* s'intende quanto spesso questi dati sono riportati. Per esempio, il 20% dei casi segnalati ad un registro possono non avere informazioni sull'età o sulla data della diagnosi. Nel primo caso, pur mancando di informazioni, si potrà procedere lo stesso all'elaborazione dei dati, ma nella seconda eventualità, i casi saranno automaticamente esclusi dall'analisi. Oltre alla completezza dei *data item* è importante rilevare tutti i casi di malattia. Se non abbiamo informazioni sulla copertura della nostra popolazione o se non siamo sicuri di avere individuato tutti i casi, diventa difficile fornire stime valide della malattia. Di conseguenza è indispensabile la partecipazione di tutte le possibili fonti primarie e se necessario si dovrà prevedere una ricerca attiva dei casi.

Elemento importante per un registro è la tempestività con cui è notificato il caso, e l'intervallo di tempo dipenderà dall'obiettivo del registro. Se questo svolge un ruolo di sorveglianza, è necessario che i dati siano segnalati in tempo utile in relazione alla caratteristica della malattia da osservare. Tuttavia, la tempestività è importante anche quando il registro non ha come obiettivo primario la sorveglianza; diventa impossibile attendere per molto tempo i casi diagnosticati negli anni precedenti. I dati raccolti dovranno essere elaborati contemporaneamente ed è possibile d'altra parte che i dati segnalati in ritardo siano di scarsa qualità.

Secondo il Regolamento di Istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare, il CNMR (2) dovrà ricevere dati da Presidi regionali o dai Centri di coordinamento regionali. Attualmente, i dati primari pervengono al Registro Nazionale direttamente da varie strutture sanitarie. È importante che le strutture periferiche segnalino i casi tempestivamente, al momento dell'accertamento diagnostico e in maniera continua. Tuttavia, le strutture sanitarie possono inviare i casi ad un certo intervallo di tempo, dipendente dal loro programma lavorativo. Le strutture che preferiscono trasmettere i dati via e-mail, sono fornite di un sistema locale che permette di raccogliere le informazioni man mano che sono diagnosticati nuovi casi di MR. Il Registro Nazionale riceve le schede inviate dalle strutture con intervallo predeterminato da queste (*batch processing*).

La numerosità delle strutture che partecipano e delle malattie segnalate al Registro non permettono di stabilire un intervallo fisso per il *batch processing*. Conviene pertanto, per invogliare le strutture a segnalare i casi, definire l'intervallo di tempo nel programma di lavoro. Spesso si delineano i tempi entro i quali la segnalazione di un caso è considerata valida. Diventa cruciale la domanda: qual è il periodo di tempo massimo accettabile che intercorre tra l'accertamento diagnostico e la segnalazione?

Un altro problema che può presentarsi nell'analisi di dati è rappresentato dalla nomenclatura delle malattie e dalla loro classificazione e codifica (3).

La nomenclatura è un sistema di termini usati nell'arte o nella scienza; nel campo della medicina è la procedura di assegnazione dei nomi alle conoscenze nosologiche. Abbiamo la necessità di raccogliere le conoscenze mediche nel contesto locale e di confrontarle a livello internazionale.

Nomenclature o codici limitano la possibilità di esprimere al massimo le conoscenze e i concetti; d'altronde, è difficile utilizzare le informazioni espresse per esteso. Diventa importante perciò trovare il modo di rappresentare concetti complessi con terminologie adatte e specifiche, rispettando sia l'espressività sia la facilità d'impiego.

La classificazione può essere definita come un sistema di categorie al quale sono assegnate, in base ad alcune caratteristiche comuni, dei fenomeni. Indica il bisogno di organizzare e strutturare i concetti complessi e la capacità di misurarli. Spesso la classificazione è utilizzata, all'assegnazione di simboli numerici o alfa numerici ai gruppi di una classificazione.

Non ci sono sistemi specifici per la classificazione e per la codifica di MR, e i sistemi esistenti (inclusi i sistemi ICD10 e ICD9-CM) (4) non sono adeguati per la classificazione delle MR. I problemi derivano dalla mancanza dei termini o codici che esprimono un significato unico e specifico (es. il codice ICD9-CM 759.89 – Altre anomalie specificate – comprende molte malattie come la sindrome di Noonan, la sindrome di Costello, la sindrome di Beckwith-Wiedemann) oppure dalla duplicazione di termini (es. Malattia di Steiner vs Distrofia miotonica) che esprimono lo stesso concetto o fenomeno. Infine, dobbiamo tener conto anche della variabilità individuale nella comprensione e nell'interpretazione delle terminologie e dei codici. Diventa importante perciò, riportare la descrizione del compilatore per esteso prima di raggrupparla in un sistema di classificazione. Questo ci permette di avere un data base con minimi errori ma nello stesso tempo rende difficile l'elaborazione dei dati raccolti.

Bibliografia

1. Weddell JM. Registers and registries: a review. *Int J Epidemiol* 1973;2(3):221-8.
2. Italia. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 160, 12 luglio 2001.
3. Taruscio D, D'Agnolo G, Greco D. Registro Nazionale delle Malattie Rare. *Not Ist Super Sanità* 2000;13(8):1-5.
4. Ministero della Sanità, Dipartimento della Programmazione. *Manuale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM, 1997*. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2001.

APPENDICE

Scheda di arruolamento del Registro Nazionale delle Malattie Rare

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE	
	
SCHEDA DI ARRUOLAMENTO Arruolamento di singoli casi per la realizzazione del Registro Nazionale Malattie Rare in collaborazione con i registri già operanti sul territorio	
PARTE A	
a ₁) DATA DI COMPILAZIONE	
COMPILATORE	
a ₂) COGNOME	a ₃) NOME
a ₄) TELEFONO	a ₅) FAX a ₆) E-MAIL
a ₇) ENTE :	
a ₈) DIVISIONE o REPARTO o U.O.	
a ₉) INDIRIZZO a ₁₀) CAP [][][][] a ₁₁) CITTA'	
DATI PAZIENTE	a ₁₂) [][] (prime due lettere del Cognome) a ₁₃) [][] (prime due lettere del Nome)
a ₁₄) SESSO [] (M/F) a ₁₅) ANNO DI NASCITA [][][][]	
a ₁₆) COMUNE DI NASCITA a ₁₇) PROV. [][] a ₁₈) STATO	
a ₁₉) COMUNE di RESIDENZA a ₂₀) PROV. [][] a ₂₁) CAP [][][][]	
a ₂₂) SCOLARITA' a ₂₃) PROFESSIONE	
SE IL PAZIENTE HA MENO DI 25 ANNI:	
a ₂₄) SCOLARITA' PATERNA a ₂₅) PROFESSIONE PATERNA	
a ₂₆) SCOLARITA' MATERNA a ₂₇) PROFESSIONE MATERNA	
La raccolta e il trattamento dei dati saranno effettuati secondo la normativa vigente (DL.vo 196/2003).	

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE



SCHEDA DI ARRUOLAMENTO
Arruolamento di singoli casi per la realizzazione del Registro Nazionale Malattie Rare
in collaborazione con i registri già operanti sul territorio

PARTE B

b₁) DATA DI COMPILAZIONEb₂) CODICE SCHEDA MR

COMPILATORE

b₃) COGNOME b₄) NOMEb₅) TELEFONO b₆) FAX b₇) E-MAILb₈) ENTE :b₉) DIVISIONE o REPARTO o U.O.b₁₀) INDIRIZZO b₁₁) CAP | | | | | b₁₂) CITTA'

b ₁₃) NOME DELLA "MALATTIA RARA":																
ESAMI EFFETTUATI SUL PAZIENTE																
b ₁₄) ESAME CLINICO (elencare segni e sintomi correlati alla patologia)																
b ₁₅) ESAMI STRUMENTALI	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NEG.</th> <th>POS.</th> <th>DUBBIO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> </tbody> </table>	NEG.	POS.	DUBBIO	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
NEG.	POS.	DUBBIO														
☐	☐	☐														
☐	☐	☐														
☐	☐	☐														
☐	☐	☐														
b ₁₆) ESAMI DI LABORATORIO	<table border="1"> <tbody> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> </tbody> </table>	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐			
☐	☐	☐														
☐	☐	☐														
☐	☐	☐														
☐	☐	☐														
b ₁₇) DATA DI ESORDIO DELLA PATOLOGIA	b ₁₈) DATA DIAGNOSI															
b ₁₉) ENTE E REPARTO CHE HA EFFETTUATO LA DIAGNOSI																

La raccolta e il trattamento dei dati saranno effettuati secondo la normativa vigente (DL.vo 196/2003).

Avvertenza: si rammenta che nella PARTE B della scheda non è consentito riportare alcun elemento identificativo del paziente.

segue

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE



SCHEDA DI ARRUOLAMENTO
Arruolamento di singoli casi per la realizzazione del Registro Nazionale Malattie Rare
in collaborazione con i registri già operanti sul territorio

PARTE B

b₂₀) CODICE SCHEDA MR

b₂₁) NOME DELLA "MALATTIA RARA"

DEFINIZIONE DI CASO (Indicare i criteri clinici e/o strumentali e/o di laboratorio
che sono utilizzati nella sua struttura per formulare la diagnosi della patologia descritta)

b₂₂) Criteri clinici :

b₂₃) Criteri strumentali :

b₂₄) Criteri di laboratorio :

Avvertenza: si rammenta che nella PARTE B della scheda non è consentito riportare alcun elemento identificativo del
La raccolta e il trattamento dei dati saranno effettuati secondo la normativa vigente (DL.vo 196/2003).

Responsabile del Registro Nazionale Malattie Rare
Dott.ssa Domenica Taruscio
Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma.
Tel 06-49904016 Fax 06-49904370 e-mail taruscio@iss.it

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, giugno 2005 (n. 2) 11° Suppl.