

MALFORMAZIONI CONGENITE

Pietro Carbone (a), Marzia Loghi (b), Fabrizio Bianchi (c), Elisa Calzolari (d), Domenica Taruscio (a)

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

(b) *Servizio sanità e assistenza, Istituto Nazionale di Statistica, Roma*

(c) *Registro Toscano Difetti Congeniti, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa*

(d) *Registro Indagine sulle Malformazioni in Emilia-Romagna, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara*

Considerazioni sulla priorità

La base normativa di riferimento per la sorveglianza epidemiologica delle Malformazioni Congenite (MC) è rappresentata dal DPCM (Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri) del 9/7/1999 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22/7/1999. All'articolo 1 comma 4 del decreto viene infatti specificato che:

“Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, con il contributo dell'Osservatorio epidemiologico territoriale, attuano programmi di ricerca epidemiologica sulle malformazioni congenite, afferendo a specifici registri regionali, interregionali e delle province autonome; i relativi dati confluiscono in un registro nazionale sulle malformazioni congenite, tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità”.

Nonostante questa base normativa di riferimento in Italia solo in alcune realtà territoriali sono attivi e operativi dei Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) (1-4): Registro Nord Est Italia (include nel proprio programma di sorveglianza Veneto, Friuli-Venezia Giulia e le Province Autonome di Trento e Bolzano); Toscana; Emilia-Romagna; Campania; Sicilia.

In Lombardia esistono due distinte attività di sorveglianza delle MC: il “Registro delle Malformazioni Congenite della Lombardia” che afferisce alla Fondazione IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e copre le province di Sondrio, Varese e la ASL1 della provincia di Milano; e il Registro istituito dalla ASL Provincia di Mantova.

In altre regioni sono state avviate alcune esperienze pilota (es. Piemonte) o esplorative (es. Sardegna) per l'avvio di un sistema di sorveglianza delle MC.

In Calabria esisteva già da diversi anni un'attività di rilevazione delle MC non a copertura regionale presso l'Università di Catanzaro. Nel 2012 mediante decreto della Giunta Regionale (Decreto n. 6396 del 10 maggio 2012) questa attività è stata formalizzata, assegnando la gestione dello Registro al Dipartimento “Tutela della Salute e Politiche Sanitarie” in collaborazione con la Cattedra di Pediatria dell'Università di Catanzaro.

In Puglia è stato recentemente istituito il Registro delle MC mediante Deliberazione della Giunta Regionale (Deliberazione n. 1409 del 23 luglio 2013 “Costituzione e avvio attività del RMC della Regione Puglia”, Bollettino ufficiale della Regione Puglia 117 del 03/09/2013).

La sorveglianza delle MC rappresenta una priorità sia in considerazione dei dati di prevalenza (che si stima compresa tra 3-5% dei concepiti) sia per le ricadute rilevanti che le MC hanno in campo socio-sanitario (5, 6):

- ruolo predominante delle MC come causa di mortalità infantile;
- incremento percentuale delle MC come causa di morbosità infantile;

- cronicità e gravità clinica di molte MC (infermità, handicap permanente e patologia cronica) con conseguenti alti costi socio-sanitari per la gestione del paziente;
- follow-up per valutare nel tempo la storia clinica della malattia e dei bisogni assistenziali dei pazienti e delle famiglie.

Il Libro bianco sull'invalidità civile in Italia riporta le MC come la seconda causa di patologie prevalenti (20,8%) che comportano una invalidità nei minori (7).

Nel corso dell'ultimo decennio le MC hanno assunto una posizione di primario interesse scientifico e di ricerca anche in relazione alle sempre più numerose indicazioni di sospetto dell'effetto di fattori esogeni (agenti infettivi, prodotti chimici, uso di farmaci e di altri agenti ambientali) sull'eziopatogenesi di molti difetti congeniti (8-14).

Inoltre occorre considerare la potenzialità predittiva che questi esiti alla nascita possono avere come indicatori biologici sentinella per la tossicità di inquinanti ambientali e di nuovi farmaci; rispetto ai tumori che hanno latenza di anni, il controllo delle MC fornisce indicazioni nell'arco di 6-8 mesi dall'esposizione (fatta eccezione per le mutazioni delle cellule germinali e per il passaggio trans-generazionale). Questo rende la sorveglianza delle MC un importante e fondamentale strumento per monitorare e studiare l'andamento della frequenza di questi eventi, per contribuire a formulare ipotesi sui fattori eziologici e di rischio e per fornire dati di incidenza per studi con disegno analitico finalizzati a testare ipotesi solide (15-19).

La sorveglianza epidemiologica delle MC, come tutti i programmi di sorveglianza epidemiologica del settore sanitario, deve oggi confrontarsi con quanto viene previsto nella recente Legge n. 221/2012 varata dal governo nel dicembre 2012. Questa legge contiene infatti all'art. 12 le norme che istituiscono il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e i sistemi di sorveglianza nel settore sanitario (Registri di mortalità, di tumori, di altre patologie e di trattamenti) ai fini di

“prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, programmazione sanitaria, verifica della qualità delle cure, valutazione dell'assistenza sanitaria e di ricerca scientifica in ambito medico, biomedico ed epidemiologico allo scopo di garantire un sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di rischio per la salute, di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita”.

Decisioni influenzabili dalla conoscenza

Scopo programmatico

I Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) rappresentano un utile strumento per la sorveglianza, prevenzione e programmazione e possono dunque contribuire in modo originale ad ancorare il sistema sanitario allo stato di salute della popolazione e a verificare/valutare l'efficacia delle azioni di sanità pubblica intraprese, con particolare riferimento all'area della prevenzione primaria e secondaria della salute riproduttiva (5).

Gli interventi di prevenzione mirati alla promozione della salute riproduttiva e della prevenzione dei difetti congeniti e delle malattie genetiche che sono già attuati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono:

- campagne condotte per migliorare la consapevolezza e la conoscenza sugli effetti preventivi dell'utilizzo dell'acido folico;
- vaccinazione di massa contro la rosolia;

- corretta gestione medico-assistenziale delle donne con epilessia o con diabete di tipo 1 o altre malattie croniche;
- campagne condotte sui rischi legati al fumo di sigaretta e altri fattori di rischio legati agli stili di vita;
- normativa per la tutela della gestante lavoratrice;
- servizi di consulenza genetica pre- e peri-concezionale;
- diagnostica strumentale e di laboratorio per il monitoraggio dello stato di salute del neonato e della gestante;
- controllo di fattori di rischio ambientali.

Scopo operativo

Gli RMC raccolgono dati individuali anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio (stili di vita, farmaci in gravidanza, esposizione a contaminanti potenzialmente teratogeni, ecc.) di ambedue genitori del neonato/feto con una malformazione congenita, a fini di studio e ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico, biomedico e socio-assistenziale, nonché per contribuire alla programmazione dei servizi sanitari (5).

Gli RMC devono pertanto porre particolare attenzione alle norme stabilite dal Codice in materia di protezione dei dati personali, approvato con DL.vo 196/2003, e dal “Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali a scopi statistici e di ricerca scientifica effettuati nell’ambito del Sistema statistico nazionale”.

Le migliori esperienze internazionali

La *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) è il network europeo per la sorveglianza delle anomalie congenite. È stato fondato nel 1979 ed è attualmente finanziato da DG SANCO *Public Health Program* della Commissione Europea. EUROCAT sorveglia 1,7 milioni di nati per anno (con una copertura del 29% dell’Europa) attraverso 43 registri partecipanti in 23 Paesi europei. EUROCAT ha come obiettivo quello di creare un archivio di informazioni epidemiologiche sulle Malformazioni Congenite in Europa, di monitorare le variazioni di frequenza, di costruire i tassi di prevalenza dei difetti congeniti alla nascita in popolazioni definite, di valutare l’impatto della diagnosi prenatale, dell’Interruzione Volontaria della Gravidanza (IVG) e dei programmi di prevenzione primaria (20). EUROCAT è stato pertanto uno straordinario catalizzatore per lo sviluppo dei registri di anomalie congenite in Europa, attraverso la raccolta di dati standardizzati e comparabili, condividendo le competenze e collaborando con un approccio congiunto alle problematiche della salute pubblica europea.

L’*International Clearinghouse for Birth Defect Surveillance and Research* (ICBDSR) è invece un’organizzazione no profit internazionale che riunisce programmi di sorveglianza e ricerca dei difetti congeniti da tutto il mondo, con l’obiettivo di attuare efficaci interventi di prevenzione e di diminuire l’impatto delle loro conseguenze. È stato fondato nel 1974 a Helsinki (Finlandia), ed è affiliato all’Organizzazione Mondiale della Sanità dal 1986 (21).

Gli RMC di Toscana “Registro Toscano Difetti Congeniti” (RTDC) (22), Emilia-Romagna “Indagine Malformazioni Emilia-Romagna” (IMER) (23), Campania “Registro Campano Difetti Congeniti” (RCDC), “Nord Est Italia” (NEI) e Sicilia, partecipano con profili diversi di adesione al network europeo EUROCAT. Questi stessi registri, unitamente a quello della Lombardia partecipano anche alle attività dell’ICBDSR.

Gli RMC partecipano inoltre, sia direttamente sia mediante EUROCAT, al progetto *European Platform for Rare Disease Registries* (EPIRARE), un progetto europeo triennale (2011-2013) co-finanziato e promosso dalla Commissione Europea (DG SANCO) e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (24). Questo progetto, che rientra nel Programma dell'Unione Europea (UE) sulle azioni comuni nel campo delle malattie rare, intende evidenziarne le migliori pratiche, capire i bisogni comuni e quelli più specifici riguardo le informazioni necessarie agli scopi conoscitivi epidemiologici per le malattie rare. Tutto questo per arrivare a definire, in piena condivisione, quale possa essere l'insieme di voci informative, (*data set*), che costituiranno la base comune di tutti i registri e i database epidemiologici sulle malattie rare in Europa, e ancora come validare i dati e utilizzarli per una *governance* sanitaria e sociale sostenibile a lungo termine.

La distanza della situazione italiana per la sorveglianza delle MC rispetto agli standard europei e internazionali definiti da questi network e che emerge da questi progetti, è breve o addirittura inesistente se si pensa alle situazioni regionali più avanzate del nostro Paese, mentre è più marcata per altre situazioni territoriali. Questo a conferma della classica distribuzione a macchia di leopardo che caratterizza l'Italia su molti temi non solo in ambito sanitario.

Per favorire il processo di crescita e collaborazione tra gli RMC a livello nazionale nel 2008 si è costituito presso l'ISS il Coordinamento Nazionale degli RMC (CNRMC), una collaborazione scientifica coordinata dal CNMR al quale partecipano tutti gli RMC (attivi o in corso di attivazione) presenti nel nostro Paese (3,4) (Tabella 1).

Tabella 1. Partecipazione dei Registri delle Malformazioni Congenite Italiani ai programmi e network internazionali e nazionali per la registrazione, sorveglianza e ricerca dei difetti congeniti

Registri malformazioni congenite	ICBDSR*	EUROCAT**	CNRMC***
Nord Est Italia (NEI)	AM	AM	P
Indagine Malformazioni Emilia-Romagna (IMER)	FM	FM	P
Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC)	FM	FM	P
Registro Campano Difetti Congeniti (RCDC)	FM	AM	P
Registro delle Malformazioni Congenite della Lombardia (Sondrio, Varese e la ASL1 Milano)	AM		P
Sicilia	AM	AM	P
Registro Malformazioni Congenite ASL Mantova (Provincia di Mantova, non coperta dal Registro Lombardia)			P
Calabria			P
Piemonte (progetto pilota)			P
Sardegna (in fase di attivazione)			P
Puglia (in fase di attivazione)			

* ICBDSR: *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*;

** EUROCAT: *European Surveillance of Congenital Anomalies*

*** CNRMC: *Coordinamento Nazionale Registri Malformazioni Congenite*

AM: Associate/Affiliate member; FM: Full member; P: Partecipante

Da tutte queste esperienze internazionali e nazionali sono emersi importanti elementi per la standardizzazione della diagnosi, codifica e registrazione oltre che per la sorveglianza, la cura e la prevenzione delle malformazioni.

Situazione in Italia

Attualmente la situazione italiana relativa alla sorveglianza epidemiologica delle MC presenta una serie di lacune e criticità principalmente dovute a:

- parziale attuazione del DPCM del 9/7/1999 che istituisce la rete di sorveglianza delle MC;
- mancanza di un riconoscimento formale da parte delle Regioni delle attività di sorveglianza delle MC esistenti nel proprio territorio;
- parziale copertura da parte dei registri attivi nel territorio nazionale;
- mancanza di armonizzazione tra i registri attualmente attivi che si presentano come realtà totalmente autonome sia da un punto di vista strutturale/organizzativo sia da un punto di vista metodologico/operativo (modalità di rilevazione, gestione, archiviazione e analisi dei dati);
- incompleta e difficoltosa integrazione dei flussi correnti sanitari utili alla rilevazione di casi con MC, che, sebbene creati per altre finalità, possono essere utili per il recupero di informazioni aggiuntive ai fini del pieno accertamento della casistica target;
- formalizzazione e consolidamento di un network nazionale degli RMC;
- impossibilità di accedere alle cartelle cliniche dei ricoveri avvenuti extra-regione.

I responsabili degli RMC in Italia hanno storicamente cercato di individuare a livello nazionale un soggetto di riferimento dotato di caratteristiche sia organizzative che tecnico-scientifiche per avviare un'attività di coordinamento delle loro attività di sorveglianza epidemiologica e di ricerca. Nel corso degli anni l'ISS in più occasioni ha affrontato e sviluppato attività di ricerca epidemiologica collaborativa finalizzata allo studio delle MC.

L'Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite (IPIMC) ha rappresentato nel 1977 il primo tentativo di sorveglianza multicentrica su base nazionale. Questa attività ha portato alla pubblicazione nel 1987 del Rapporto ISTISAN 87/43 "Sistema di sorveglianza sulle malformazioni congenite attuato dall'IPIMC (Indagine Policentrica sulle Malformazioni Congenite) negli anni 1978-84" (25). Dal 1983 gli RMC, nella necessità di trovare punti di contatto e di confronto per poter ottimizzare le attività di sorveglianza delle MC, hanno cercato una forma di coordinamento stabile nell'allora Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS. Nel 1993 questa collaborazione ha portato alla pubblicazione del Rapporto ISTISAN 93/39 "Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia (1986-90). Revisione e standardizzazione delle metodologie di rilevamento e risultati dell'esperienza collaborativa con i Registri italiani" (26). Queste due esperienze si sono però definitivamente interrotte nel 1995.

Nel 2001 nel contesto nazionale della sorveglianza sanitaria viene istituito presso CNMR dell'ISS il "Registro Nazionale delle Malattie Rare" (RNMR) (DM 18 maggio 2001 n.279, art 3). Tra le malattie incluse in questo programma di sorveglianza rientra anche un consistente gruppo di MC rare. Sono scaturiti pertanto diversi momenti di collaborazione tra il CNMR e gli RMC e la pubblicazione di diversi documenti scientifici sulla sorveglianza delle MC (27, 28).

Queste esperienze di collaborazione sono state la base di partenza per la costituzione del Coordinamento Nazionale stabile degli RMC presso il CNMR (ISS) che si è concretizzato nel gennaio 2008 (3,4). Questa collaborazione scientifica promossa dall'ISS, ha visto l'adesione di tutti i registri attivi o in corso di attivazione sul territorio nazionale unitamente alla partecipazione di rappresentanti dell'Istituto Nazionale di Statistica, "Servizio Sanità e Assistenza" e del Ministero della Salute, "Direzione Generale del sistema informativo e statistico sanitario".

In questo momento storico una delle principali criticità, oggetto di discussione nell'ambito della sorveglianza delle MC da parte del Coordinamento, è la valutazione della capacità degli RMC di interfacciarsi e dialogare con altri flussi sanitari correnti. L'integrazione tra diverse

fonti di dati permetterebbe alla sorveglianza delle MC di fare un salto di qualità e in particolare consentirebbe di:

- valutare la congruenza delle informazioni presenti nel registro e tra le diverse fonti ai fini di un miglioramento delle procedure di rilevazione;
- aumentare e migliorare l'informazione sulle MC già desumibile dagli RMC già attivi;
- recuperare dati epidemiologici sulle MC in regioni che non hanno ancora istituito un registro;
- studiare prevalenza/incidenza di specifiche patologie congenite ed evidenziare variazioni di queste nello spazio e nel tempo (fluttuazioni a breve termine e a lungo termine o cluster geografici);
- valutare l'appropriatezza nella prescrizione di farmaci in gravidanza;
- valutare l'efficacia di azioni/strategie di prevenzione primaria e secondaria delle MC;
- rafforzare la partecipazione degli RMC a network internazionali;
- valutare i percorsi socio-assistenziali.

L'integrazione dei dati rappresenta inoltre un elemento essenziale per adeguare e uniformare la sorveglianza delle MC con i principali sistemi di sorveglianza di patologia in ambito sanitario.

Diversi RMC hanno già a regime dei programmi di integrazione delle loro banche dati con i principali flussi sanitari correnti. Queste procedure sono sostanzialmente finalizzate alla verifica delle informazioni errate, alla integrazione dei dati mancanti nei propri database, alla valutazione della copertura del registro, ad aumentare/recuperare la casistica sfuggita alla rilevazione diretta (29).

Consapevole della rilevanza per la sorveglianza delle MC dell'integrazione dei dati raccolti dai registri con i flussi informativi sanitari correnti, il CNMR dell'ISS ha avviato nel 2008 uno Studio Progettuale inserito nell'ambito del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2018-2010 del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN). Questo lavoro statistico (codice ISS-00030 STU) è stato riconfermato nel PSN 2011-2013. Con l'aggiornamento 2012-2013, previsto nel processo di programmazione triennale delle attività PSN, il lavoro è stato riclassificato come Statistica da Fonti Amministrative con la denominazione "Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite" (codice ISS-00041 SDA). Tale aggiornamento è entrato in vigore con la pubblicazione del DPCM 21 marzo 2013 (*Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 138 del 14 giugno 2013, Suppl. Ord. n. 47). Pertanto dal 2012 questo lavoro si configura nel PSN come produzione di informazioni statistiche attraverso un processo di trasformazione condotto su fonti amministrative organizzate, pubbliche o private (registri, archivi, basi di dati), volto a garantire sia la qualità dell'informazione statistica, sia gli aspetti relativi alla tutela della riservatezza di informazioni raccolte per fini amministrativi. Responsabile di questo lavoro statistico è il CNMR e vede come soggetti partecipanti il Ministero della Salute, l'ISTAT e tutti gli RMC attualmente esistenti in Italia, ciascuno per il trattamento dei dati di propria competenza. I flussi sanitari e le banche dati che saranno considerati in questo lavoro PSN sono le seguenti:

- rilevazione ISTAT "Decessi e cause di morte";
- rilevazione ISTAT "Dimissioni dagli istituti di cura per aborto spontaneo";
- rilevazione ISTAT "Interruzioni volontarie della gravidanza";
- rilevazione Ministero della Salute "Scheda di dimissione ospedaliera (SDO)";
- rilevazione Ministero della Salute "Certificato di assistenza al parto (CedAP)";
- il Registro Nazionale Malattie Rare (istituito con l'art 3 del DM 279/2001 all'ISS).

Altre utili integrazioni che potrebbero configurarsi in futuro per la sorveglianza delle MC sono quelle con le banche dati relative alle prescrizioni farmaceutiche "File F" e con i dati INPS (Istituto Nazionale della Previdenza Sociale) sulle invalidità.

È utile precisare che le integrazioni tra i flussi considerati nel lavoro PSN si svilupperanno attraverso procedure di *linkage* probabilistico. Per eseguire dei *linkage* deterministici occorrerebbero dati identificativi diretti (es. il codice fiscale) o codici identificativi personali anonimi derivati dal codice fiscale (es. il codice IDUNI usato dall'Osservatorio di epidemiologia della Agenzia Regionale di Sanità della Toscana per le procedure di *record-linkage*). Secondo le regole previste dalla Legge 196/2003 le procedure di *linkage* deterministico possono quindi essere fatte solo ed esclusivamente dai soggetti titolari o dai responsabili, interni o esterni, del trattamento (quindi i Registri e le Regioni).

Possibilità di adeguamento e sostenibilità

Esistono quindi consolidate esperienze nazionali e internazionali che permettono oggi di avere dei modelli di riferimento di altissimo livello organizzativo e qualitativo. In particolare il registro IMER ha messo a punto e pubblicato un Manuale metodologico che descrive la struttura organizzativa, le responsabilità, i processi, le procedure e le risorse messe in atto per controllare le attività svolte per la sorveglianza delle MC che, assieme alle procedure gestionali e ad altri documenti di pianificazione della qualità, costituiscono il riferimento per la verifica delle attività del Registro e per l'identificazione di azioni di miglioramento. Si tratta quindi di un documento informativo finalizzato alla descrizione del sistema di gestione per la qualità, utilizzabile sia come riferimento interno che come strumento di visibilità e trasparenza a favore di organizzazioni e/o soggetti che si rapportano con il Registro. Il Manuale del registro IMER per i principali aspetti metodologici e di sistema si è uniformato agli standard definiti in *EUROCAT Guide 1.3 - Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies*, recentemente revisionato nell'ambito della *EUROCAT Joint Action 2011-2013* (30, 31).

In linea di massima il modello organizzativo descritto nel manuale IMER può essere considerato uno standard di riferimento per le attività gestionali e di carattere scientifico-professionale svolte all'interno di un Registro MC, e rappresentare in tal senso un modello sostenibile ed esportabile per gli altri registri.

Per quanto riguarda invece gli aspetti di formalizzazione della sorveglianza delle MC rispetto alle autorità regionali e di fronte alle norme di legge nazionale sulla sorveglianza sanitaria, l'iter seguito dal RTDC rappresenta il principale modello di riferimento da esportare.

La sorveglianza delle MC da parte del RTDC è stata infatti inclusa nel Programma Statistico Regionale 2006-2008, approvato con deliberazione del Consiglio regionale n. 99/2007, ed è stata inclusa tra le indagini del Programma Statistico Nazionale 2007-2009 (approvato con DPCM 9 maggio 2007) come "Rilevazione" a titolarità della Regione Toscana, con la denominazione "Difetti congeniti alla nascita e in periodo post-natale, gravidanze interrotte per difetti congeniti".

Altro aspetto indispensabile da considerare per un adeguamento dei sistemi di sorveglianza delle MC è rappresentato dal *data set* minimo necessario per assicurare una comparabilità dei dati tra i diversi registri. Attualmente i dati vengono raccolti da quasi tutti gli RMC mediante schede più o meno estese ma tutte contenenti un comune *minimum data set* e con modalità standard minime di rilevazione/registrazione. Questo è vero in particolare per i registri che aderiscono al network europeo EUROCAT. Una rivalutazione del *Minimum Data Set* a scopi di approfondimento su differenti aspetti sarebbe utile a livello centrale (Ministero della Salute e ISS) e dovrebbe tenere in considerazione anche le potenzialità e i limiti degli altri flussi informativi correnti utilizzabili.

Lo sviluppo di un sistema per la sorveglianza delle MC prevede una pianificazione specifica e risorse dedicate, diversificate secondo il tipo di scenario da considerare. Il quesito al quale

oggi occorre dare prioritariamente una risposta è quindi se il sistema italiano si possa “accontentare” di una sorveglianza delle MC con una copertura basata solo su alcuni registri “storici” oppure se vuole darsi l’obiettivo più ambizioso di sviluppare un registro nazionale delle MC.

Nella prima ipotesi, che sostanzialmente rispecchia lo stato attuale della sorveglianza delle MC, alcuni registri esistenti ben strutturati (Emilia-Romagna, Toscana), insieme a registri da consolidare soprattutto per quanto riguarda la copertura della popolazione residente (Campania, Nord Est) e ad altri da sviluppare ulteriormente (Sicilia), possono costituire la rete di sorveglianza e l’ossatura di un sistema di riferimento per altre esperienze che progressivamente potranno inserirsi a scopo di sorveglianza e/o per indagini su temi *ad hoc*. Per questi scopi il CNMR (ISS) può funzionare da nodo centrale e fornire infrastruttura e supporto tecnico-scientifico alla rete. Per il consolidamento e la manutenzione del sistema di sorveglianza delle MC attualmente esistente (costituito da alcune realtà territoriali rappresentative del territorio nazionale) non sarebbero necessari finanziamenti istituzionali particolarmente rilevanti. Di contro occorrerebbe prevedere finanziamenti continui e puntuali nel tempo per poter garantire le attività di routine da parte dei Registri.

Il secondo scenario che vede lo sviluppo di un Registro nazionale delle MC alimentato dai registri regionali (sul modello di quello realizzato – e in fase di sviluppo e miglioramento – per le malattie rare) raffigurerebbe un sistema più rappresentativo del fenomeno sul piano nazionale ma d’altra parte necessiterebbe di un maggiore sforzo economico e di realizzazione, soprattutto in riferimento alla attivazione di registri in regioni caratterizzate da limitate risorse finanziarie e da poca esperienza sul tema delle MC. La programmazione di questo tipo di sviluppo avrebbe bisogno di una fase preparatoria stimabile in un periodo da 3 a 5 anni. Un notevole supporto a questa attività può essere rappresentato dall’uso appropriato dei flussi informativi correnti (in particolare CedAP, SDO, mortalità, farmaci) che non può essere pensato solo come un problema di risorse informatiche, ma ha bisogno di un gruppo di esperti nelle discipline e attività coinvolte per la diagnosi e assistenza del nato malformato e nelle funzioni di codifica e registrazione dei casi.

Nelle regioni dove i registri sono funzionanti in accordo con gli standard internazionali, le decisioni a scopo di cura e organizzazione dei servizi e delle prestazioni tengono conto dei risultati conseguiti, seppure in modo eterogeneo nel tempo e tra regioni. I dati vengono utilizzati in particolare per la definizione dei presidi di riferimento e delle reti dei professionisti e dei servizi per le specialità e branche mediche maggiormente coinvolte (genetica, neonatologia, pediatria, ostetricia-ginecologia, chirurgie pediatriche), e per la definizione delle politiche di screening prenatali e neonatali. Una valutazione puntuale comparata dell’uso dei dati e risultati dei registri da parte dei rispettivi Servizi Sanitari Regionali (SSR) sarebbe di sicuro interesse, ma avrebbe bisogno di uno studio specifico.

Sul versante della prevenzione primaria la situazione si presenta più complessa e con punti di criticità in particolare sull’applicazione delle conoscenze dei rischi ambientali per la salute. A questo scopo è stata recentemente svolta un’indagine nell’ambito della EUROCAT *Joint Action* 2011-2013 (32), a cura del gruppo italiano responsabile del *Work Package 7* (CNMR-ISS, RTDC, IMER e alcuni registri europei) e in collaborazione col progetto *European Project for Rare Diseases National Plans Development* (EUROPLAN), coordinato dal CNMR (33). Nell’ambito di questa attività e a valle di un esame della conoscenza e consapevolezza dei rischi e del loro trasferimento in misure di prevenzione, hanno definito specifiche raccomandazioni: *Primary prevention of congenital anomalies. Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases*. Le Raccomandazioni sono state adottate nel 2013 dal comitato di esperti della Unione

Europea nel campo delle malattie rare (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*, EUCERD) (34).

Aspetti di sistema

Gli RMC devono configurarsi come sistemi aperti, capaci cioè di scambiare informazioni con gli altri strumenti di conoscenza sanitaria: flussi informativi correnti, altri registri di patologia, registri regionali e registro nazionale delle malattie rare, network internazionali.

Questa caratteristica rappresenta un requisito indispensabile nella sorveglianza delle MC, in quanto, solo assicurando l'utilizzo ottimale di tutto il patrimonio informativo esistente sulle MC, si può assicurare un concreto contributo scientifico finalizzato a:

- crescita delle conoscenze cliniche, diagnostiche e terapeutiche delle MC;
- ricerca eziologica (con particolare attenzione all'interazione ambiente-salute) a fini di prevenzione delle MC;
- valutazione e organizzazione dei servizi a fini della programmazione sanitaria nel settore della salute materno-infantile.

L'attuale debito informativo degli RMC è rappresentato a livello extranazionale dall'invio su base annuale a EUROCAT dei record individuali dei casi rilevati (in diagnosi prenatale, alla nascita e entro il primo anno di vita) da parte dei registri partecipanti al network secondo gli schemi e gli standard definiti a livello centrale. L'ICBDSR prevede l'invio annuale di dati aggregati da parte dei registri aderenti.

A livello nazionale il DPCM del 9/7/1999 (pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n.170 del 22/7/1999) prevede all'articolo 1 comma 4 che i dati sulle MC raccolti dalle regioni e dalle province autonome, con il contributo dell'Osservatorio epidemiologico territoriale, confluiscono in un registro nazionale sulle malformazioni congenite, tenuto presso l'ISS.

Il CNRMC ha tra i suoi obiettivi quello di avviare un piano di diffusione delle informazioni raccolte dagli RMC al fine di produrre proposte di sanità pubblica atte a definire valide ed efficaci strategie di prevenzione dei difetti congeniti per le istituzioni locali, regionali e nazionali (3,4).

In conclusione il CNRMC, assumendo un ruolo di riferimento nazionale sia organizzativo che metodologico, intende sostenere una politica di sviluppo e crescita degli RMC e promuovere un'attività di sorveglianza integrata e valutazione epidemiologica delle MC e al fine di assicurare, un monitoraggio continuo ed completo di dati di morbosità e di mortalità relativi alle MC in tutto il territorio nazionale.

Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato elaborato grazie al contributo di tutti i colleghi che dal 2008 ad oggi hanno partecipato (in vario modo e a diverso titolo) alle attività e riunioni tecniche del Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite (CNRMC):

Maurizio Clementi, Patrizia Ardenghi, Matteo Cassina, Romano Tenconi (Registro NEI), Donatella Tiberti (Registro Piemonte), Paolo Contiero, Giovanna Tagliabue, (Registro Lombardo), Paolo Ricci, Annalaura Bozzeda, Vanda Pironi (Registro ASL Mantova), Gianni Astolfi, Amanda Neville, Francesca Rivieri (Registro Emilia-Romagna), Fabrizio Minichilli, Anna Pierini, (Registro Toscana), Gioacchino Scarano (Registro Campania), Giuseppe Andrea De Biase, Salvatore Lopresti, Daniela Concolino (Registro Calabria), Salvatore Scondotto, Gabriella Dardanoni, Sebastiano Bianca (Registro Sicilia), Giuseppe Masnata (Registro Sardegna), Cristina Tamburini, Rosaria Boldrini, Miriam Di Cesare

(Ministero della Salute), Alessia D'Errico (ISTAT), Orietta Granata, Yllka Kodra, Maria Masocco, Daniela Pierannunzio, Paolo Salerno, Monica Vichi (Istituto Superiore di Sanità).

Bibliografia

1. Bianchi F, Taruscio D. *Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/36)
2. Bianchi F, Salerno P, Taruscio D. *Registro Nazionale Malattie Rare malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).
3. Carbone P, Taruscio D, Bianchi F, Calzolari E, Scarano G. Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Congenital malformations in Italy. A network to monitor the phenomenon. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6 Suppl 2):90-1.
4. Carbone P, Granata O, Loghi M, Neville A, Taruscio D. Congenital anomaly surveillance in Italy: a record linkage project. In: Gainotti S., Greco M, Mollo E, Vittozzi L, Taruscio D (Ed.). *Rare Disease and Orphan Drug Registries. EPIRARE International Workshop. Abstract Book*. Rome, October 8-9, 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2000. p. 29. Disponibile all'indirizzo: http://www.epirare.eu/_meet/20121008/AbstractBook.pdf; ultima consultazione 17/12/14.
5. Ministero della Sanità, Dipartimento della Prevenzione, Ufficio V. *Rapporto del gruppo di lavoro per le malformazioni congenite all'On.le Ministro della Sanità* (istituito con DM 29 aprile 1998). Roma: Ministero della Salute; 1999. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_122_allegato.pdf; ultima consultazione 17/12/14.
6. Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, Camera G, Lungarotti MS. *Difetti congeniti e sindromi malformative*. Milano: McGraw-Hill Libri Italia; 1990.
7. Leonardi M (Ed.). *Libro bianco sull'invalidità civile in Italia. Uno studio nelle Regioni del Nord e del Centro*. Milano: Franco Angeli Editore; 2008.
8. Figà-Talamanca I, Mantovani A (Ed.). *Ambiente e infanzia in Italia*. Roma: Verducci Editore; 2004.
9. Taruscio D. *Folic acid: from research to public health practice*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/26).
10. Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occup Med (Lond)* 2006;56(8):516-20.
11. Rice HR., Baker B. Workplace hazards to women's reproductive health. *Minn Med* 2007;90(9):44-7.
12. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, Krewski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11(5-6):373-517.
13. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, Nieuwenhuijsen M. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011;119(5):598-606.
14. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(10):952-8.
15. Brender JD, Maantay JA, Chakraborty J. Residential proximity to environmental hazards and adverse health outcomes. *Am J Public Health* 2011;101 Suppl:S37-52.
16. Källén B. Population surveillance of congenital malformations. Possibilities and limitations. *Acta Paediatr Scand* 1989;78(5):657-63. Review.

17. Kogevinas M, Sala M. Pesticides and congenital malformations - how many studies will it take to reach a conclusion? *Scand J Work Environ Health* 1998;24(6): 445-7.
18. Mantovani A, Stazi AV, Taruscio D. *Interazioni geni e ambiente: folati e malformazioni congenite*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/26).
19. Bianchi F. Studio delle malformazioni congenite nei siti di interesse nazionale per le bonifiche di SENTIERI. *Epidemiol Prev* 2011;35 (5-6) Suppl. 4:199-204.
20. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011 Mar;91 Suppl 1:S2-15.
21. Botto LD, Robert-Gnansia E, Siffel C, Harris J, Borman B, Mastroiacovo P. Fostering international collaboration in birth defects research and prevention: a perspective from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Public Health* 2006;96(5):774-80.
22. Pierini A, Bianchi F, Minichilli F. *Rilevazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto 2002 (Registro toscano difetti congeniti)*. Pisa: Edizioni Regione Toscana; 2004.
23. Calzolari E, Cavazzuti GB, Cocchi G, Contrino C, Magnani C, Moretti M, Roncarati E, Salvioli GP, Volpato S. Congenital malformations in 100,000 consecutive births in Emilia Romagna region, northern Italy: comparison with the EUROCAT data. *Eur J Epidemiol* 1987; 3(4):423-30.
24. Taruscio D, Gainotti S, Mollo E, Vittozzi L, Bianchi F, Ensini M, Posada M. The current situation and needs of rare disease registries in Europe. *Public Health Genomics* 2013;16(6):288-98.
25. Mastroiacovo P, Spagnolo A. *Sistema di sorveglianza sulle malformazioni congenite attuato dall'IPIMC (Indagine Policentrica sulle Malformazioni Congenite) negli anni 1978-84*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1987. (Rapporti ISTISAN 87/43).
26. Meli P, Spagnolo A, Gruppo collaborativo dei registri Italiani sulle malformazioni congenite. *Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia (1986-1993)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1993. (Rapporti ISTISAN 93/39).
27. Bianchi F, Taruscio D. *Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/36).
28. Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D. *Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).
29. Astolfi G, Bianchi F, Lupi C, Napoli N, Neville A, Verdini E, Verzola A, Calzolari E. Using hospital discharge records, birth certificates and a birth defects registry for epidemiological and public health purposes: experience in Emilia-Romagna region (northern Italy). *Epidemiol Prev* 2013;37(4-5):279-88.
30. Taruscio D, Carbone P. Sviluppo di strategie trans-nazionali per la sorveglianza e la prevenzione delle malformazioni congenite: la Joint Action EUROCAT. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 Novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 3-6.
31. Barisic I, Loane M, Curran R, Garne E, Vrijheid M, Taruscio D, Morris J, Bakker M, Irgens L, Calzolari E, Khoshnood B, Wellesley D and Dolk H (2012). Joint Action EUROCAT 2011-2013 funded by the Public Health Programme 2008-2013 of the European Commission. *Croatian Journal of Public Health* 2012;8(31):25-32. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hcjz.hr/index.php/hcjz/article/download/70/62>; ultima consultazione 17/12/14.
32. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). *EUROCAT Special Report: primary prevention of congenital anomalies in European countries*. Northern Ireland: EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Primary-Preventions-of-CA.pdf>; ultima consultazione 17/12/14.

33. Taruscio D, Gentile AE, De Santis M, Ferrelli RM, Posada de la Paz M, Hens M, Huizer J, Fregonese L, Stefanov R, Bottarelli V, Weinman A, Le Cam Y, Gavhed D, Mincarone P, Bushby K, Frazzica RG, Donati C, Vittozzi L, Jessop E. EUROPLAN: a project to support the development of national plans on rare diseases in Europe. *Public Health Genomics* 2013;16(6):278-87.
34. Taruscio D, Arriola L, Baldi F, Barisic I, Bermejo E, Bianchi F, Calzolari E, Carbone P, Curran R, Garne E, Gatt M, Latos- Bielenska A, Khoshnood B, Irgens L, Mantovani A, Martinez-Frias M-L, Neville A, Rissmann A, Ruggeri S, Wellesley D, Dolk H. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the national rare diseases plans. *Public Health Genomics* 2014;17:115-23.