

SISTEMA NAZIONALE DI SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO: STATO DELL'ARTE DEL REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE E DEI REGISTRI REGIONALI/INTERREGIONALI

Yllka Kodra, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito con il Decreto Ministeriale 279/2001, lo stesso decreto che ha istituito la Rete Nazionale delle Malattie Rare. L'RNMR è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e risiede all'interno del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR; www.iss.it/cnmr).

La Rete Nazionale è alla base di flussi di informazioni sanitarie che attraverso i Registri regionali (intendendo anche quelli delle province autonome di Trento e Bolzano e quello interregionale del Piemonte e Valle d'Aosta), confluiscono all'RNMR presso il Centro Nazionale Malattie Rare. Infatti i presidi accreditati sono la fonte primaria dei registri regionali, i quali inviano i dati all'RNMR.

La finalità del registro, esplicitata nello stesso DM 279/201 è di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare (MR) e di attuare la sorveglianza epidemiologica delle stesse. Il Decreto prevede anche che il registro nazionale possa raccogliere dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico.

Successivamente alla sua istituzione e al suo avvio e sviluppo sono stati definiti aspetti strategici che tecnici attraverso gli Accordi tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano (2002 e 2007). In particolare venivano definiti i flussi epidemiologici dai registri regionali (o interregionale del Piemonte e Valle d'Aosta) all'RNMR attraverso un set minimo di dati concordato. Mediante l'Accordo Stato, Regioni e Province Autonome del 2007 veniva definito il flusso epidemiologico come segue:

- i Presidi della Rete nazionale delle MR inviano i dati dei pazienti ai Registri regionali e interregionali;
- le Regioni inviano i dati del set minimo al Registro nazionale attraverso i propri Registri regionali e interregionali;
- l'RNMR raccoglie ed elabora i dati provenienti da tutti i Registri regionali e interregionali.

Viene quindi stabilito che i dati dei registri siano rilevati solo dai Presidi identificati dalle Regioni mediante atti formali e siano trasmessi all'ISS dalla Regione o dal Centro di coordinamento delegato o da altra struttura indicata dalla Regione stessa.

Il set minimo di dati, riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara era definito come segue:

- identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
- condizione vivo-morto (nel caso del decesso specificare la data);
- diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);

- regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
- data di esordio della malattia;
- data della diagnosi;
- farmaco orfano erogato.

Altri aspetti dell'accordo fra Stato, Regioni e Province Autonome del 2007 riguardavano la definizione e l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), l'elaborazione di report annuali sui dati nazionali da sottoporre a valutazione sia a livello nazionale che regionale.

Ad oggi in Italia, in seguito al DM 279/2001 e gli Accordi tra Stato, Regioni e Province Autonome, sono stati istituiti 18 registri regionali, 2 provinciali (delle due province autonome di Trento e Bolzano) e uno interregionale (Piemonte e Valle d'Aosta), mediante le Delibere delle Giunte competenti. Otto Regioni e Province Autonome (Veneto, PA di Bolzano, PA di Trento, Emilia-Romagna, Liguria, Umbria, Puglia e più recentemente Sardegna) utilizzano uno stesso sistema informativo alla base del Registro. I primi Registri ad essere attivati hanno iniziato la loro attività nel corso del 2000-2002, altri sono stati attivati negli anni successivi, fino al 2011 (Figura 1).

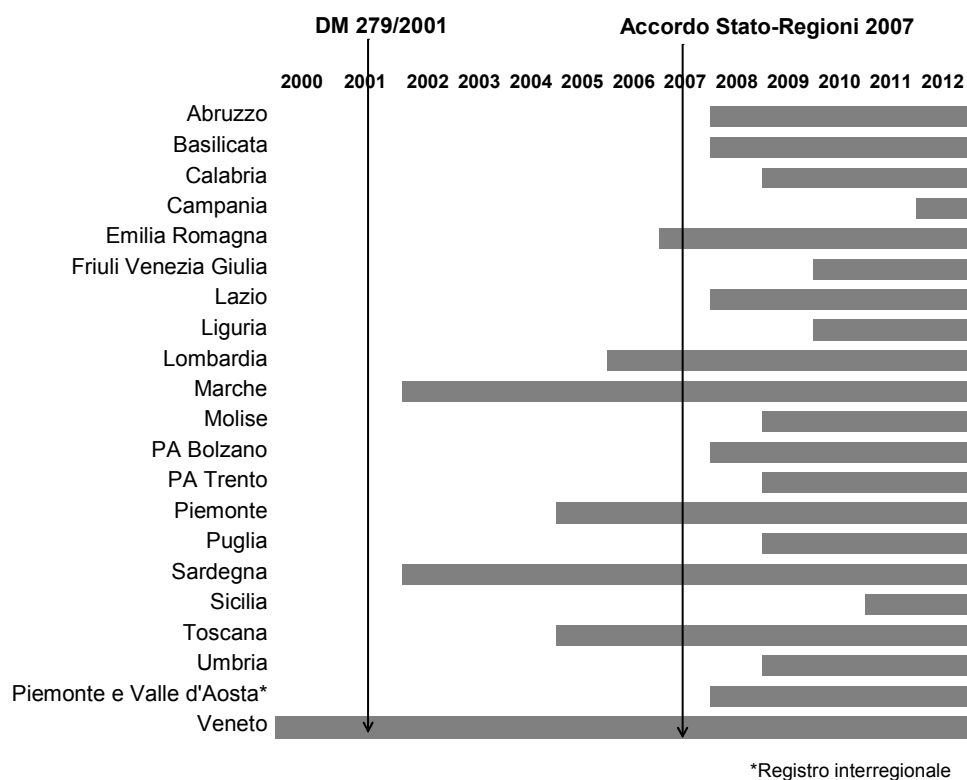


Figura 1. Istituzione dei registri regionali e interregionali per anno

Contemporaneamente, si sono monitorate la completezza e l'accuratezza dei dati inviati dai Registri Regionali all'RNMR al fine di valutare la qualità e la fattibilità della raccolta dei dati del set minimo comunicato dalle Regioni. I risultati di questo monitoraggio (Taruscio *et al.*, 2014) indicano un costante miglioramento della completezza della maggior parte dei dati, mentre è necessario rivedere alcuni aspetti tecnici della raccolta di alcune altre variabili (Tabella 1).

Tabella 1. Completezza e accuratezza del set minimo di dati inviati all'RNMR

Elementi del set minimo	Completezza (% dati mancanti) ^a			Accuratezza
	<i>tutti i record</i> (n. 110841)	<i>pazienti diagnosticati nel 2010-2011</i> (n. 27114)	<i>pazienti diagnosticati nel 2012 (6 mesi)</i> (n. 9913)	
Genere	0	0	0,0	Dati raccolti in modo uniforme da tutte le fonti secondo le procedure usuali di identificazione
Data di nascita	0	0	0,0	Dati raccolti in modo uniforme da tutte le fonti secondo le procedure usuali di identificazione
Regione di residenza	0,1	0,1	0,0	Dati raccolti in modo uniforme da tutte le fonti secondo le procedure usuali di identificazione
Diagnosi	0,0	0,0	0,0	Diagnosi controllate e validate dai RR ^b e la loro accuratezza dipende dai criteri di selezione dei centri per la loro individuazione come Presidi accreditati della Rete Nazionale delle MR
Data di diagnosi	1,04	--	--	Esistono delle incongruenze tra le Regioni sull'individuazione dell'evento diagnostico rilevante e sul Centro di diagnosi.
Centro di diagnosi	11,9	1,2	0,4	Ci sono incongruenze tra le Regioni sull'individuazione dell'evento diagnostico rilevante e sul Centro di diagnosi. I cambiamenti di nome dei centri (es. a seguito di riorganizzazione) non sono storicizzati.
Stato in vita	ND	ND	ND ^c	Le inaccuratezze su questa variabile dipendono dalla difficoltà delle fonti di essere aggiornate sistematicamente sul decesso del paziente. Nel futuro la data di decesso sarà raccolta dai registri di morte. In questo modo si accerterà sistematicamente, sebbene con ritardo, questa condizione.
Data di decesso	ND	ND	ND	Quando viene riportata, si suppone che il dato sia accurato. Nel futuro la data di decesso sarà raccolta dai registri di morte. In questo modo si accerterà sistematicamente, sebbene con ritardo, questa condizione.

segue

continua

Elementi del set minimo	Completezza (% dati mancanti) ^a			Accuratezza
	tutti i record (n. 110841)	pazienti diagnosticati nel 2010-2011 (n. 27114)	pazienti diagnosticati nel 2012 (6 mesi) (n. 9913)	
Data di insorgenza dei sintomi	46,4	57,1	81,4	Le inaccuratezze di questa variabile dipendono da a) incertezza dei ricordi del paziente e dei familiari; b) dalla comparsa graduale di sintomi generici nell'arco di un lungo periodo. I sintomi potrebbero anche non essere comparsi grazie a trattamenti efficaci a seguito di diagnosi precoce, ad es. con lo screening neonatale.
Farmaco orfano erogato ^d	14,9	10,7	4,6	Il nome della sostanza attiva è comunicato mediante testo libero, richiedendo molto lavoro di ripulitura del dato. Non si può distinguere tra dato mancante e trattamento non somministrato.

^a La completezza del dato è misurata come proporzione (%) di record senza indicazione del dato della variabile. Gli anni si riferiscono alla data di diagnosi comunicata; ^b RR: Registri Regionali; ^c ND = non determinato; ^d Il calcolo è stato eseguito solo per le malattie per le quali risultano segnalati trattamenti da almeno un presidio.

È stato così realizzato un modello che prevede un livello territoriale, rappresentato dai Presidi della Rete, un livello regionale, rappresentato dai registri regionali (e interregionale), e il livello Nazionale dell'RNMR, ciascuno con data set diversi, rapportati alle diverse finalità della raccolta dei dati. Le caratteristiche dei singoli registri regionali o interregionali sono descritte in una monografia dei Rapporti ISTISAN (Taruscio, 2011). Per realizzare tutto ciò è stato necessario svolgere negli anni una costante attività di collaborazione tra Centro Nazionale Malattie Rare (ISS) e il Gruppo Tecnico Interregionale Permanente per il Coordinamento e monitoraggio delle Attività Assistenziali per le Malattie Rare nell'ambito della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, anche al fine di armonizzazione il flusso informativo.

Deve essere qui rilevato come le esigenze tecnico-scientifiche di sviluppare l'attività di registrazione delle malattie rare nel contesto rappresentato dal nostro Paese abbia comportato un impegno in diversi settori della ricerca epidemiologica e di sanità pubblica. Ci si riferisce ad esempio all'impegno svolto dal CNMR in collaborazione con le Regioni e il Ministero della Salute le attività di definizione dell'elenco delle malattie rare indicate nell'allegato 1 del DM 279/2001 che rappresenta l'insieme delle malattie rare sottoposte attualmente a sorveglianza, come anche al suo aggiornamento e ampliamento che è stato recentemente approvato. La formazione di operatori dei registri regionali che svolgono attività di registrazione e di invio dei dati all'RNMR è stata anche oggetto di una specifica azione del CNMR al fine di assicurare la corretta utilizzazione dell'applicativo e corretta selezione dei dati, secondo criteri concordati, da inviare dai registri regionali a quello nazionale.

Nel 2013 il Centro Nazionale Malattie Rare ha proposto l'inserimento delle attività dell'RNMR nel Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016. La proposta è stata accettata e prevede l'integrazione dei dati epidemiologici contenuti nell'RNMR con i seguenti due flussi informativi: "Indagine su decessi" e "Cause di morte e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati". L'obiettivo principale è di migliorare il quadro epidemiologico relativamente alla stima

della prevalenza e incidenza ottenuto dall'RNMR, mediante l'integrazione con i dati ricavati da fonti amministrative di Mortalità e Schede di Dimissione Ospedaliera. Nello svolgere queste attività i registri regionali e interregionali risultano parte integrante dell'intero studio. L'inserimento delle attività dell'RNMR nel PSN rappresenta un passaggio organizzativo chiave verso la produzione di informazioni epidemiologiche di migliore qualità e l'avvio del sistema di sorveglianza delle malattie rare verso l'integrazione nella statistica ufficiale.

Attualmente sono in via di sviluppo ulteriori procedure per una migliore definizione delle variabili del set condiviso dei dati.

Risultati e impatto dell'RNMR

Dall'inizio del 2012, con la avvenuta costituzione di registri in tutte le regioni italiane, l'RNMR riceve dati da tutto il territorio nazionale. Prima di questa data, a partire dalla istituzione dell'RNMR nel 2001, la raccolta dei dati è avvenuta con una copertura parziale (vedi Figura 1), del territorio nazionale. Inoltre molti registri di nuova costituzione hanno segnalato per qualche tempo casi diagnosticati in precedenza. Questi fattori hanno determinato una impossibilità di condurre diverse osservazioni epidemiologiche a causa della possibile perdita di segnalazioni a causa della mobilità dei pazienti verso regioni che non avevano attivato il flusso delle segnalazioni e per la incerta attribuzione temporale dei nuovi casi segnalati. I dati attualmente presenti nell'RNMR si riferiscono alle segnalazioni ricevute fino al 30 giugno 2012. In Appendice si riporta la distribuzione di tutte le patologie rare segnalate all'RNMR, in ordine di frequenza. Di seguito vengono presentate alcune elaborazioni dei dati descrittivi del monitoraggio delle malattie rare e dell'attività dei servizi, in base alle segnalazioni ricevute. Nella Tabella 2 è riportata la distribuzione delle diagnosi segnalate per gruppi nosologici.

Tabella 2. Diagnosi segnalate per categoria di appartenenza secondo l'ICD9-CM entro il 30/6/2012

Nome del capitolo ICD-9CM	Totale		Età pediatrica (<14 anni)		Età adulta (>=14 anni)	
	n.	%	n.	%	n.	%
Malattie infettive e parassitarie	144	0,1	14	0,08	130	0,14
Tumori	5458	5	1524	8,23	3934	4,34
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	18958	17,4	3791	20,47	15167	16,74
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	18274	16,7	2249	12,15	16025	17,69
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	28263	25,9	1688	9,12	26575	29,34
Malattie del sistema circolatorio	4687	4,3	598	3,23	4089	4,51
Malattie dell'apparato digerente	1460	1,3	46	0,25	1414	1,56
Malattie dell'apparato genito-urinario	618	0,6	12	0,06	606	0,67
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	3620	3,3	50	0,27	3570	3,94
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	6096	5,6	105	0,57	5991	6,61
Malformazioni congenite	21411	19,6	8365	45,18	13046	14,40
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	108	0,1	74	0,40	34	0,04
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	3	0	0	0,00	3	0,00
Totale	109100	100,00	18516	100,00	90584	100,00

La tabella evidenzia che a livello nazionale, il 26% del totale delle malattie segnalate appartengono al capitolo delle Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso, con una ampia variabilità regionale di segnalazione. Seguono le Malformazioni Congenite (19,7%), le Malattie delle Ghiandole Endocrine, Nutrizione, Metabolismo e Disturbi immunitari (17,4%) e le Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici (16,6%). In età pediatrica, il gruppo nosologico più segnalato è rappresentato dalle malformazioni congenite, a cui fanno seguito le malattie metaboliche ereditarie. Queste misure si pongono a sostegno delle attività progettuali del CNMR per il miglioramento delle attività di prevenzione in questi due ambiti.

In Tabella 3 è riportata la distribuzione regionale delle segnalazioni con la variabile residenti/non residenti. Il fenomeno delle segnalazioni tra i non residenti deve essere sottoposto ad ulteriori specifiche analisi, per tenere conto in particolare del diverso periodo di attività dei registri. Si rileva tuttavia come nel totale la segnalazione per pazienti provenienti da una regione diversa da quella di residenza rappresenti un fenomeno rilevante che si attesta su percentuali intorno al 23%.

Tabella 3. Distribuzione geografica delle segnalazioni per Regione di invio al 30/6/2012

Regione	Segnalazioni residenti	Segnalazioni non residenti	Segnalazioni totali
Abruzzo	299	14	313
Basilicata	136	41	177
Calabria	2758	94	2852
Campania	4390	839	5229
Emilia Romagna	9654	2269	11923
Friuli-Venezia Giulia	596	145	741
Lazio	9534	3349	12883
Liguria	1415	681	2096
Lombardia	15191	2915	18106
Marche	1390	6	1396
Molise	125	111	236
PA Bolzano	1507	232	1739
PA Trento	327	95	422
Piemonte e Valle d'Aosta	10140	373	10513
Puglia	610	148	758
Sardegna	2456	17	2473
Sicilia	2623	120	2743
Toscana	9217	5220	14437
Veneto	17864	3906	21770
Totale	90232	20609	110841

La Tabella 4 illustra la distribuzione regionale del numero di codici di esenzione segnalati nel periodo di riferimento. Risulta che il maggior numero di codici esenzione segnalati provengono dalle regioni Lombardia, Emilia Romagna, Lazio, Piemonte e Valle d'Aosta, Toscana e Veneto. È probabile che questa distribuzione dipenda dal fatto che questi registri coprono una area geografica più ampia e che siano stati i primi ad essere stati istituiti. La tabella rappresenta anche una esemplificazione di quanto la completezza sia un fattore rilevante per utilizzare le informazioni ai fini della sanità pubblica, in particolare rispetto alla capacità della rete nazionale di fornire risposte assistenziali ai pazienti le cui malattie sono elencate nel DM 279/2001. Alla raccolta di questi dati hanno contribuito 203 presidi accreditati della Rete Nazionale delle Malattie Rare. Tali presidi appartengono a strutture ospedaliere e rappresentano il 13% del totale delle strutture ospedaliere presenti sul territorio nazionale (Fonte dati: Anagrafiche strutture sanitarie Ministero della Salute 2012).

Tabella 4. Distribuzione regionale dei codici esenzione segnalati al 30/6/2012

Regione d'invio	Codici esenzione segnalati	% sul totale di 331 codici esenzione
Abruzzo	70	21,1
Basilicata	44	13,3
Calabria	144	43,5
Campania	123	37,2
Emilia Romagna	238	71,9
Friuli-Venezia Giulia	122	36,9
Lazio	236	71,3
Liguria	166	50,2
Lombardia	255	77,0
Marche	116	35,0
Molise	33	10,0
PA Bolzano	129	39,0
Piemonte e Valle d'Aosta	220	66,5
Puglia	41	12,4
Sardegna	149	45,0
Sicilia	137	41,4
Toscana	223	67,4
PA Trento	64	19,3
Veneto	254	76,7
Totale	315	95,2

La densità dei presidi accreditati, che hanno fornito dati all'RNMR, corrisponde mediamente, su tutto il territorio nazionale, a 3.5 strutture ogni 1.000.000 abitanti, con un intervallo di variazione regionale compreso fra 0,6 in Marche e 9,6 in Molise (Tabella 5).

Tabella 5. Distribuzione regionale del numero di presidi che alimentano l'RNMR al 30/6/2012

Regione	Numero presidi di invio	Popolazione residente*	Numero presidi di invio/ 1 milione di abitanti
Abruzzo	4	1312507	3,0
Basilicata	5	576194	8,7
Calabria	9	1958238	4,6
Campania	8	5769750	1,4
Emilia Romagna	26	4377487	5,9
Friuli-Venezia Giulia	6	1221860	4,9
Lazio	17	5557276	3,1
Liguria	9	1565127	5,8
Lombardia	31	9794525	3,2
Marche	1	1545155	0,6
Molise	3	313341	9,6
PA Bolzano	1	509626	2,0
PA Trento	1	530308	1,9
Piemonte e Valle D'Aosta	28	4501896	6,2
Puglia	3	4050803	0,7
Sardegna	10	1640379	6,1
Sicilia	8	4999932	1,6
Toscana	20	3692828	5,4
Veneto	13	4881756	2,7
Totale	203	58798988	3,5

*Popolazione residente al 31 Dicembre 2012. Fonte ISTAT

Nella Tabella 6 si riporta la distribuzione regionale delle segnalazioni per presidio della rete regionale. Si evidenzia che i presidi della Rete nazionale appartengono a tutte le tipologie delle strutture ospedaliere operanti nell'SSN: aziende ospedaliere, presidi ospedalieri della ASL, IRCCS, policlinici universitari. È osservabile che, in tutte le regioni, esiste una distribuzione disomogenea delle segnalazioni con dei picchi in alcune strutture d'invio. Un forte contributo a questa eterogeneità è sicuramente dovuto al grado di specializzazione dei centri esistenti nella Regione e alla rarità e varietà delle malattie di competenza. Comunque questo dato deve essere analizzato con maggiore attenzione quando sarà disponibile un insieme di dati che permetta analisi più sofisticate. Questi dati, rigorosamente controllati, potranno fornire importanti informazioni per caratterizzare l'attività dei presidi e potranno contribuire a migliorare l'organizzazione e la pianificazione delle strutture impegnate nella erogazione di servizi e nella raccolta dei dati nell'ambito della Rete Nazionale Malattie Rare.

Tabella 6. Distribuzione regionale delle segnalazioni per presidio accreditato

Regione	Presidio	n.	%
Abruzzo	Ospedale Civile dello Spirito Santo	284	90,73
	Ospedale S.Salvatore	5	1,60
	Ospedali Riuniti Ss. Annunziata	21	6,71
	Presidio Ospedaliero dell' Annunziata	3	0,96
	Totale	313	100,00
Basilicata	Azienda Ospedaliera San Carlo	71	40,11
	Ospedale San Francesco Sede Di Pescopagano	15	8,47
	Ospedale San Francesco Venosa	5	2,82
	Ospedali Unific. del Lagonegrese-Lagonegro Lauria-Maratea	70	39,55
	Presidio Ospedaliero di Matera	16	9,04
	Totale	177	100,00
Calabria	Azienda Ospedaliera A.Pugliese-G.Ciaccio	1156	40,53
	Azienda Ospedaliera di Cosenza Annunziata/M.Santo/S.Barbara	181	6,35
	Azienda Ospedaliera Mater Domini	247	8,66
	Azienda Sanitaria di Locri	4	0,14
	Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	181	6,35
	Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza	3	0,11
	Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone	119	4,17
	Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria	87	3,05
	Ospedale Bianchi/ Melacrino e Morelli	832	29,17
	mancanti	42	1,47
	Totale	2852	100,00
Campania	A.O. A. Cardarelli	567	10,84
	A.O. San Giuseppe Moscati	228	4,36
	A.O. Santobono Pausilipon	5	0,10
	A.O.U. Seconda Università di Napoli	2372	45,36
	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	1943	37,16
	IRCCS Fondazione Giovanni Pascale	53	1,01
	P.O. Monaldi	5	0,10
	P.O. SS. Annunziata	56	1,07
	Totale	5229	100,00
Emilia	Arcispedale S. Anna	1300	10,90
Romagna	Arcispedale S.Maria Nuova	1201	10,07
	Istituti Ortopedici Rizzoli	488	4,09
	Ospedale Bellaria	1063	8,92

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
	Ospedale di Fidenza	14	0,12
	Ospedale di Ravenna	164	1,38
	Ospedale Guglielmo da Saliceto	534	4,48
	Ospedale M. Bufalini	312	2,62
	Ospedale Maggiore	1662	13,94
	Ospedale S. Maria della Scaletta	81	0,68
	Ospedale S. Agostino	457	3,83
	Ospedale S. Orsola-Malpighi	3285	27,55
	Policlinico di Modena	1009	8,46
	Pres. Osp. Provinciale Modena Stabilimento Di Carpi	8	0,07
	Presidio Ospedaliero di Forlì E Forlimpopoli	115	0,96
	Presidio Ospedaliero di Rimini	158	1,33
	Usl - Bologna	4	0,03
	Usl - Cesena	3	0,03
	Usl - Ferrara	5	0,04
	Usl - Imola	1	0,01
	Usl - Modena	8	0,07
	Usl - Parma	2	0,02
	Usl - Piacenza	10	0,08
	Usl - Ravenna	34	0,29
	Usl - Reggio Emilia	4	0,03
	Usl - Rimini	1	0,01
	Totale	11923	100,00
Friuli- Venezia Giulia	Azienda Ospedaliera di Pordenone	42	5,42
	Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Trieste	16	2,06
	Azienda Ospedaliero - Universitaria S. Maria Misericordia di Udine	462	59,61
	IRCCS - IST. PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO	247	31,87
	Ospedale Civile di Tolmezzo	4	0,52
	Ospedale di Gorizia	4	0,52
	Totale	775	100,00
Lazio	AO S. Filippo Neri	110	0,85
	AO San Camillo-Forlanini	1414	10,98
	AU Policlinico Gemelli	712	5,53
	AU Policlinico Tor Vergata	434	3,37
	AU Policlinico Umberto I	5061	39,28
	Az. Usl Roma E - Ospedale Oftalmico	222	1,72
	Az. Usl Viterbo - Ospedale Belcolle	13	0,10
	Fondazione Istituto mediterraneo di Ematologia (IME) - Centro Internazionale per il trapianto nella Talassemia e Anemia a cellule falciformi	2	0,02
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri Istituto Regina Elena	180	1,40
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri Istituto San Gallicano	108	0,84
	Istituto Dermopatico dell'Immacolata	499	3,87
	Istituto nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani	13	0,10
	Ospedale Fatebenefratelli "San Giovanni Calibita" - Isola Tiberina	87	0,68
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	3695	28,68
	Ospedale Roberto Binaghi	9	0,07
	Ospedale S. Eugenio	322	2,50
	Ospedale San Camillo De Lellis - Azienda USL Rieti	2	0,02
	Totale	12883	100,00

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
Liguria	A.O. San Martino	474	22,61
	CED -Chiavarese	2	0,10
	CED-Imperiese	2	0,10
	CED-Spezzino	7	0,33
	E.O. Ospedali Galliera	282	13,45
	IRCCS Giannina Gaslini	1296	61,83
	IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	14	0,67
	Ospedale San Paolo	13	0,62
	Ospedali Riuniti Leonardi e Riboli Lavagna	6	0,29
	Totale	2096	100,00
Lombardia	AO - Polo Universitario Luigi Sacco - Milano	570	3,15
	AO Carlo Poma di Mantova	75	0,41
	AO Guido Salvini di Garbagnate Milanese	15	0,08
	AO Istituti Clinici di Perfezionamento (P.O. Buzzi e C.T.O.) - Milano	142	0,78
	AO Istituti Ospitalieri di Cremona	70	0,39
	AO Istituto Ortopedico Gaetano Pini - Milano	45	0,25
	AO Ospedale Civile di Legnano	218	1,20
	AO Ospedale di Circolo di Busto Arsizio	121	0,67
	AO Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese	127	0,70
	AO Ospedale di Lecco	340	1,88
	AO Ospedale Maggiore di Crema	413	2,28
	AO Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano	825	4,56
	AO Ospedale San Carlo Borromeo - Milano	174	0,96
	AO Ospedali Riuniti di Bergamo	512	2,83
	AO San Gerardo di Monza	1192	6,58
	AO San Paolo - Polo Universitario - Milano	1413	7,80
	AO Sant'Anna di Como	54	0,30
	AO Sant'Antonio Abate di Gallarate	114	0,63
	Centro Clinico Nemo - Fondazione Serena ONLUS - Milano	200	1,10
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	5390	29,77
	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	6	0,03
	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano	1478	8,16
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia	1668	9,21
	IRCCS Eugenio Medea - Associazione La Nostra Famiglia di Bosisio Parini	96	0,53
	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri - Istituto Scientifico di Pavia	125	0,69
	IRCCS Istituto Auxologico Italiano - Milano	104	0,57
	IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano	126	0,70
	IRCCS San Raffaele - Milano	467	2,58
	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino - Pavia	119	0,66
	Ospedale San Giuseppe - Milano	55	0,30
	AO Spedali civili di Brescia	1852	10,23
	Totale	18106	100,00
Marche	A.O. - Osp.Li Riuniti - P.O. "Umberto I"	1396	
	Totale	1396	100,00
Molise	Istituto NEUROMED	67	28,39
	Ospedale Civile G.Vietri	109	46,19
	Presidio Ospedaliero A.Cardarelli	60	25,42
	Totale	236	100,00

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
PA Bolzano	Ospedale Centrale di Bolzano	1739	100,00
	Totale	1739	100,00
PA Trento	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento-Ospedale S.Chiera	422	
	Totale	422	100,00
Piemonte e Valle d'Aosta	A.O. S.Giov. Battista - molinette	2829	26,91
	ASO - Ordine Mauriziano Di Torino E Candiolo	515	4,90
	Azienda Ospedaliera C.T.O./ C.R.F./ Ist. Chir.Ortopedico	93	0,88
	Azienda Ospedaliera Ospedale Maggiore della Carita`	520	4,95
	Azienda Ospedaliera S.Croce e Carle	431	4,10
	Azienda Ospedaliera San Luigi Gonzaga	727	6,92
	Azienda Ospedaliera Ss.Antonio e Biagio / Osp.Inf.Arrigo	249	2,37
	Azienda Ospedaliera Sant`Anna - O.I.R.M.	2167	20,61
	Centro Auxologico Italiano di Piancavallo	4	0,04
	Fondazione Clinica del lavoro Salvatore Maugeri	3	0,03
	Ospedale civile E.Agnelli	28	0,27
	Ospedale degli Infermi di Biella	72	0,68
	Ospedale Maria Vittoria	93	0,88
	Ospedale Martini	78	0,74
	Ospedale Mauriziano 'Umberto I' Torino	422	4,01
	Ospedale Oftalmico	39	0,37
	Ospedale Valdese	1	0,01
	Ospedali Riuniti ASL 11	54	0,51
	Ospedali Riuniti ASL 17 Savigliano /Saluzzo e Fossano	88	0,84
	Ospedali Riuniti ASL 19 asti / Nizza e Canelli	28	0,27
	Ospedali Riuniti ASL 4 Torino Nord - S.Giovanni Bosco	1386	13,18
	Ospedali Riuniti ASL 6 Ciriè / Venaria / Mauriziano- Lanzo	2	0,02
	Ospedali Riuniti del Canavese Ivrea/Castellamonte/Courgne`	168	1,60
	Ospedali Riuniti del V.C.O	81	0,77
	Ospedali Riuniti ASL 16 Mondovì e Ceva	31	0,29
	Presidio ospedaliero Alba e Bra	396	3,77
	Presidio ospedaliero di Aosta	2	0,02
	Presidio sanitario Gradenigo	6	0,06
	Totale	10513	100,00
Puglia	A.O.U.Consorziale Policlinico di Bari	614	81,00
	IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – S. Giovanni Rotondo (FG)	110	14,51
	Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Bari	34	4,49
	Totale	758	100,00
Sardegna	AO San Paolo - Polo Universitario - Milano	1	0,04
	Azienda Ospedaliera G.Brotzu	29	1,17
	Ospedale Civile San Giovanni Di Dio - FBN	71	2,87
	Ospedale microcitemico	1843	74,52
	Ospedale San Francesco	135	5,46
	Ospedale San Giovanni Di Dio - Cagliari	5	0,20
	Ospedale San Martino	1	0,04
	Ospedale Ss.Trinità - Cagliari	14	0,57
	Policlinico Universitario di Monserrato	176	7,12
	Policlinico Universitario di Sassari	198	8,01
	Totale	2473	100,00

segue

continua

Regione	Presidio	n.	%
Sicilia	A.R.N.A.S. CIVICO	185	6,74
	Associazione Oasi Maria Santissima	460	16,77
	Azienda Ospedaliera Garibaldi Ospedale Garibaldi	184	6,71
	Azienda ospedaliera osp. Vitt.emanuele e sez.ferrarotto	114	4,16
	Azienda Ospedaliera P.U. Giaccone	187	6,82
	Azienda Ospedaliera V.Cervello	461	16,81
	Azienda Policlinico Università di Catania	428	15,60
	Azienda Policlinico Università di Messina	724	26,39
	Totale	2743	100,00
Toscana	Azienda ente di ricerca Creas IFC del CNR	41	0,28
	Azienda Ospedaliera Careggi-Villa Medicea	5015	34,74
	Azienda Ospedaliera Meyer	933	6,46
	Azienda Ospedaliera Senese Spedali Riuniti	3228	22,36
	Azienda Ospedaliero - Universitaria Pisana	3588	24,85
	Fondazione Stella Maris	181	1,25
	Nuovo Ospedale Della Versilia	191	1,32
	Nuovo Ospedale San Giovanni Di Dio	79	0,55
	Pres. Osp.ro Area Aretina Nord Ospedale Di Arezzo	290	2,01
	Pres. Osp.ro Valle del Serchio Castelnuovo di Garfagnana e BARGA	15	0,10
	Presidio osp. Fiorentino Sud/Est Bagno a Ripoli e Figline Valdarno	3	0,02
	Presidio Osp.Ro San Giuseppe	45	0,31
	Presidio Ospedaliero Di Grosseto	32	0,22
	Presidio Ospedaliero Di Livorno	45	0,31
	Presidio Ospedaliero Di Massa	28	0,19
	Presidio Ospedaliero Di Pontedera	1	0,01
	Presidio Ospedaliero Di Prato	350	2,42
	Presidio Ospedaliero Fiorentino	328	2,27
	Presidio Ospedaliero Ospedali Riuniti di Pistoia	12	0,08
	Presidio Ospedaliero Zona Piana di Lucca	32	0,22
	Totale	14437	100,00
Veneto	Azienda Ospedaliera di Padova	11703	53,76
	P.O. Rovigo	384	1,76
	O.C. Maggiore Borgo Trento	483	2,22
	Ospedale Policlinico -G.B. Rossi- Borgo Roma	3068	14,09
	Ospedale S. Antonio	270	1,24
	Ospedale S. Martino	60	0,28
	P.O. Camposampiero	962	4,42
	P.O. Castelfranco Veneto	219	1,01
	P.O. Conegliano	942	4,33
	P.O. Mestre	993	4,56
	P.O. Treviso	1191	5,47
	P.O. Venezia	30	0,14
	P.O. Vicenza	1465	6,73
	Totale	21770	100,00
Totale		110841	

Il raccordo tra le attività dell'RNMR e i Registri delle Malformazioni Congenite, che sono attivi in diverse regioni nel nostro Paese, ha portato alla produzione di stime epidemiologiche di alcune di queste patologie, che sono state utilizzate anche per la valutazione di interventi di sanità pubblica (Bianchi *et al.*, 2002), quali la prevenzione dei difetti del tubo neurale, di cui si

parlerà nella sezione dedicata alle attività di prevenzione. L'attività epidemiologica in questo ambito ha permesso di analizzare il trend di incidenza dei difetti del tubo neurale. È stato rilevato un calo dal 2004 al 2008, per poi evidenziare una controtendenza negli anni successivi (Pierini *et al.*, 2006).

I risultati dell'RNMR nella valutazione di interventi di sanità pubblica potranno rivelarsi molto utili anche nel prossimo futuro, come nel caso del monitoraggio e controllo dello screening neonatale esteso, in quanto in esso sono già raccolti i casi di malattie metaboliche congenite oggetto di screening. Le disposizioni indicate nel DM 279/2001 relative alle finalità e contenuti dell'RNMR rivelano quest'ultimo quale strumento centrale per il raggiungimento degli obiettivi indicati nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013 - 2016 (Italia, 2014), benché questo ruolo richieda una revisione degli accordi tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano relativamente al set minimo di dati che deve essere trasmesso dai registri regionali e anche venga prevista la possibilità di raccolta dei dati di salute dei pazienti nel corso del tempo. Infatti, nel Piano Malattie Rare si legge: "Una volta formulata la diagnosi di malattia, è ancora compito del presidio della Rete definire il profilo del danno attuale ed evolutivo presentato dal paziente e il suo potenziale funzionale". Il Presidio ha quindi il compito di formulare il Piano Assistenziale Individuale che può comprendere in regime di gratuità tutte le prestazioni incluse nei LEA nazionali o nei livelli ulteriori eventualmente garantiti in ambito regionale (farmaci, dietetici, presidi, ausili, protesi, trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici programmati, ecc.) e quindi orientare l'intero percorso assistenziale. Tuttavia, la necessità di fondare tali valutazioni su evidenze derivate da un numero sufficiente di pazienti, rende l'RNMR uno strumento indispensabile sia per accedere a tutte le informazioni raccolte sul territorio nazionale, ma anche per promuovere una standardizzazione delle procedure di raccolta dei dati e di cooperazione anche sul piano internazionale.

Bibliografia

- Bianchi F, Minichilli F, Pierini A, Salerno P, Taruscio D. Registro Nazionale Malattie Rare. Epidemiologia di 44 Malformazione Congenite Rare. Rapporto ISTISAN 02/36. 2002.
- Italia (2014): Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf)
- Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D. Rapporto ISTISAN 06/34. 2006.
- Taruscio D (ed.) (2011) Il Registro Nazionale e I Registri regionali / interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità Rapporto ISTISAN 11/20.
- Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L, National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 3:s606-13.