



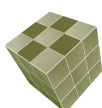
RAPPORTI ISTISAN 15|16

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

Il Registro Nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare

Rapporto 2001-2012

Y. Kodra, G. Ferrari, P. Salerno,
A. Rocchetti, D. Taruscio



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Il Registro Nazionale
e i Registri Regionali e Interregionali
delle malattie rare**

Rapporto 2001-2012

Yllka Kodra, Gianluca Ferrari, Paolo Salerno,
Adele Rocchetti, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare

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

**Rapporti ISTISAN
15/16**

Istituto Superiore di Sanità

Il Registro Nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012.

Yllka Kodra, Gianluca Ferrari, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Domenica Taruscio
2015, iii, 42 p. Rapporti ISTISAN 15/16

Questo rapporto illustra lo stato dell'avanzamento delle attività del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) dal 2001 al 30 giugno 2012. I dati, raccolti da 19 Registri Regionali e Interregionali, forniscono delle informazioni importanti sul funzionamento dell'RNMR e sull'operatività della Rete Nazionale Malattie Rare. Il rapporto è diviso in vari capitoli: descrizione generale dell'RNMR e dei Registri Regionali e Interregionali; procedure di validazione e controllo di qualità; l'attività svolta dalle strutture sanitarie di segnalazione ai Registri Regionali e Interregionali. I risultati di questo rapporto mettono in evidenza l'importanza dell'RNMR come strumento epidemiologico della sorveglianza delle malattie rare a livello nazionale e di monitoraggio della Rete Nazionale Malattie Rare.

Parole chiave: Registro; Malattie Rare; Sorveglianza

Istituto Superiore di Sanità

Italian National Registry and Regional and Interregional Registries for rare diseases. Report 2001-2012.

Yllka Kodra, Gianluca Ferrari, Paolo Salerno, Adele Rocchetti, Domenica Taruscio
2015, iii, 42 p. Rapporti ISTISAN 15/16 (in Italian)

This report presents the state of art and the progress of activities of the National Registry for Rare Diseases from 2001 to 30 June 2012. The epidemiological data included in this report are collected from 19 regional and interregional Registries and provide important information on the functioning of the National Registry for Rare Diseases and on the operation of the National Network for Rare Diseases. The report consists of chapters providing information on: general description of National Registry for Rare Diseases, Regional and Interregional Registries; validation procedures and quality control; activities carried out by the clinical centres identified formally by each Italian regions and dedicated to the diagnosis and treatment of patients with rare diseases. The results highlight the importance of National Registry for Rare Diseases as a valuable instrument of epidemiological surveillance and also as a useful tool for monitoring of the National Network for Rare Diseases.

Key words: Registry; Rare Diseases; Surveillance

Si ringraziano Matteo Macera Zappavigna e Tommaso Salvitti per il contributo offerto alla realizzazione del rapporto.

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

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

Citare questo documento come segue:

Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. *Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/16).

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

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

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



Hanno fornito i dati e contribuito a questo rapporto le seguenti Regioni e Province Autonome:

Abruzzo	Gabriella BOTTONE, Francesco CHIARELLI, Antonella GUALTIERI, Giuliano LOMBARDI, Paolo MORETTI, Giandomenico PALKA
Basilicata	Antonella ANGIONE, Domenico TRIPALDI
Calabria	Rosalba BARONE
Campania	Generoso ANDRIA, Roberto DELLA CASA, Simona FECAROTTA, Iris SCALA
Emilia-Romagna	Elisa ROZZI, Maria VIZIOLI, Matteo VOLTA
Friuli-Venezia Giulia	Bruno BEMBI, Laura DEROMA
Lazio	Esmeralda CASTRONUOVO, Domenico DI LALLO
Liguria	Mirella ROSSI
Lombardia	Gedeone BARALDO, Laura BOTTANELLI, Erica DAINA, Silvio GARATTINI
Marche	Lucia Di Furia, Anna Ficcadenti, Tiziana DE LUCA
Molise	Maria Lucia DI NUNZIO
Bolzano	Francesco BENEDICENTI, Carla MELANI, Paola ZUECH
Trento	Annunziata DI PALMA
Piemonte	Simone BALDOVINO, Salvatore BONGIORNO,
Valle d'Aosta	Maria MASPOLI, Vittorio MODENA, Dario ROCCATELLO
Puglia	Giuseppina ANNICCHIARICO, Ettore ATTOLINI
Sardegna	Antonello ANTONELLI
Sicilia	Lucia BORSELLINO, Gabriella DARDANONI, Salvatore SCODOTTO
Toscana	Cecilia BERNI, Fabrizio BIANCHI, Anna PIERINI, Federica PIERONI
Veneto	Paola FACCHIN, Monica MAZZUCATO

Si ringraziano Silvia ARCÀ e Maria Elena CONGIU della Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, Ministero della Salute per il contributo offerto durante le attività e la realizzazione di questo Rapporto.

INDICE

Introduzione	1
Procedure di validazione e controllo di qualità	5
Analisi dei record duplicati	6
Accuratezza e completezza del <i>data-set</i> condiviso.....	7
Attività svolta dalle strutture sanitarie di segnalazione ai Registri Regionali e Interregionali	10
Descrizione dei casi e delle malattie rare segnalate all’RNMR	22
Casi di malattia rara segnalati all’RNMR.....	22
Patologie rare segnalate all’RNMR.....	23
RNMR e programma statistico nazionale (PSN)	25
Descrizione generale del PSN	25
Inserimento delle attività dell’RNMR nel PSN	26
Conclusioni	27
Bibliografia	31
Appendice	
Distribuzione delle patologie rare/gruppi segnalate all’RNMR nel periodo 2001-2012, in ordine di frequenza.....	33

INTRODUZIONE

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale, è alimentato dall'afflusso delle segnalazioni provenienti dai Registri Regionali e Interregionali. Questo, a regime, consente di avere un quadro aggiornato della frequenza e distribuzione delle notifiche delle MR a livello nazionale, sottolineando l'aspetto dinamico di tale sistema di sorveglianza.

L'RNMR ha una forte base normativa, costituita dal DM del 18 maggio 2001, n. 279 (1) e dagli Accordi tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 2002 (2) e 2007 (3). Nello specifico, l'articolo 3 del DM 279/2001 riporta che:

“Al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro nazionale delle malattie rare” (comma 1)

“Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico” (comma 2);

“Il Registro nazionale è funzionalmente collegato con i registri interregionali e territoriali e, ove esistenti, con i registri internazionali” (comma 3);

“La raccolta dei dati e il loro trattamento, consistente nelle operazioni di validazione, analisi statistico epidemiologica, valutazione delle associazioni tra fattori di rischio e stili di vita correlati all'eziologia e alla prognosi, aggiornamento, rettificazione, integrazione ed eventuale cancellazione, sono effettuati secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali” (comma 4);

“L'accesso e il trattamento dei dati sono consentiti nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di tutela dei dati personali e con l'adozione delle misure di sicurezza di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n.318. L'accesso dei dati è consentito anche dagli operatori dei Centri di riferimento appositamente autorizzati, per le finalità di cui all'articolo 2, comma 3” (comma 5);

(comma 6-9: vedi DM 297/2001).

La Conferenza Stato Regioni (seduta dell'11 luglio 2002) sancisce l'accordo in base al quale le parti convengono:

“sull'istituzione di un Gruppo tecnico interregionale permanente, cui partecipano il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni, che assicura il coordinamento e il monitoraggio delle attività assistenziali per le malattie rare al fine di ottimizzare il funzionamento delle reti regionali e salvaguardare il principio di equità dell'assistenza per tutti i cittadini”.

“Il Gruppo tecnico interregionale permanente svolge, in particolare, le seguenti attività:

- 1) individua gli strumenti e le procedure necessarie per assicurare l'operatività in rete dei presidi individuati dalle Regioni per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare, anche con riferimento all'eventuale attività di rilievo interregionale;
- 2) individua gli strumenti per sviluppare e diffondere percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali, anche in collegamento con le sedi istituzionali scientifiche;
- 3) indica gli strumenti e le procedure per garantire, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, la sorveglianza epidemiologica delle malattie rare e il monitoraggio delle attività assistenziali;

- 4) definisce le forme e le modalità di collaborazione con le istituzioni e le agenzie nazionali, le associazioni dei malati e dei loro familiari;
- 5) propone al Ministro della Salute eventuali aggiornamenti o modifiche al Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279.

La Conferenza Stato Regioni (seduta del 10 maggio 2007) sancisce l'accordo in base al quale le parti convengono:

- “sull’attivazione dei Registri Regionali (o interregionali) delle malattie rare anche al fine di acquisire informazioni utili al riconoscimento dei Presidi della rete, di garantire l’operatività delle reti e incrementare le conoscenze sulle malattie rare;
- “che le Regioni si impegnano a [...] garantire il collegamento con il registro nazionale presso l’ISS”;
- “che il Registro nazionale produca le evidenze epidemiologiche a supporto della definizione e dell’aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, nonché delle politiche e della programmazione nazionale”;
- “che i Registri Regionali siano a supporto del governo e della programmazione a livello locale e della gestione dei servizi e dell’assistenza dei pazienti”;
- “che le Regioni alimentano il Registro nazionale con il seguente set minimo di dati riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell’esenzione per malattia rara:
 1. identificativo univoco dell’utente, corredato dalle restanti informazioni dell’anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
 2. condizione: vivo-morto (specificare la data del decesso);
 3. diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);
 4. Regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
 5. data di esordio della malattia;
 6. data della diagnosi;
 7. farmaco orfano erogato.
- “che i dati dei registri siano rilevati solo dai presidi identificati dalle Regioni mediante atti formali e siano trasmessi all’Istituto Superiore di Sanità dalla Regione o dal Centro di coordinamento delegato o da altra struttura indicata dalla Regione stessa”;
- “che il Ministero della salute, tramite l’Istituto Superiore di Sanità, predisponga e metta a disposizione report annuali sui dati aggregati raccolti dal Registro nazionale”;
- “che i dati raccolti dal Registro nazionale siano annualmente oggetto di una valutazione congiunta da parte del Ministero della salute, dell’Istituto Superiore di Sanità e delle Regioni”.

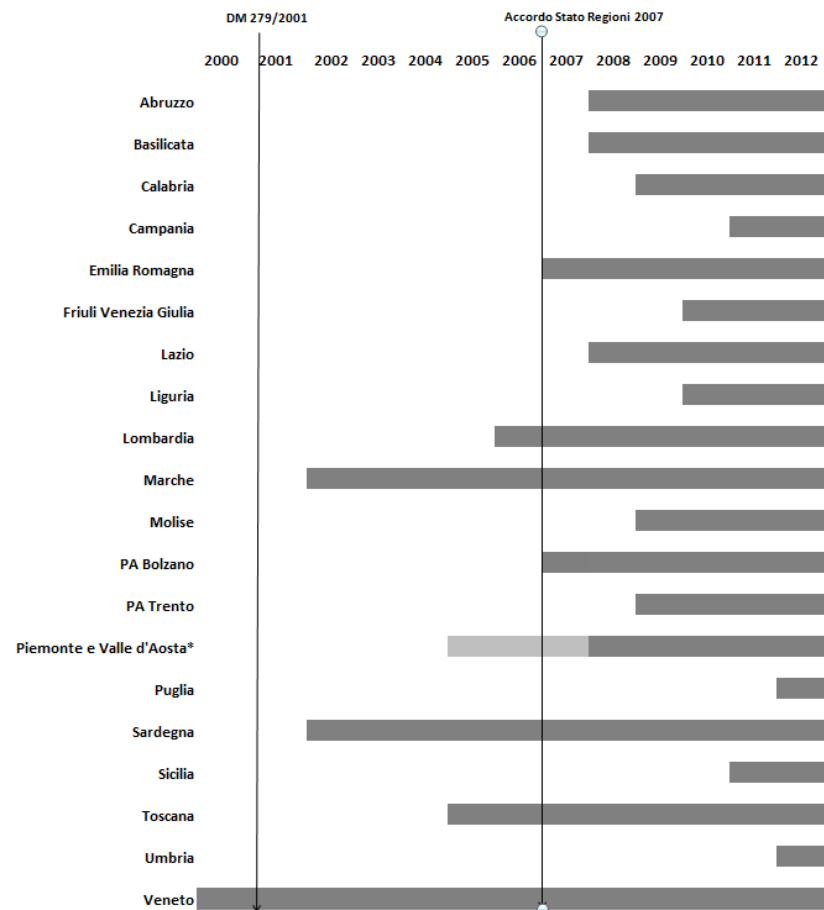
Pertanto, il flusso informativo che alimenta il Registro nazionale è articolato come segue: strutture sanitarie identificate dalle Regioni mediante atti formali che inviano i dati ai Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare; i Registri Regionali e Interregionali alimentano, mediante il *data-set*, il Registro nazionale malattie rare istituito presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Nonostante l’istituzione dell’RNMR a livello nazionale, l’operatività del sistema di sorveglianza è demandata alle singole autorità regionali che hanno, di fatto, attivato i Registri Regionali. Secondo l’Accordo Stato-Regioni del 2007, i Registri Regionali e Interregionali sono a supporto del governo e della programmazione a livello locale e regionale della gestione dei servizi e dell’assistenza dei pazienti, oltre ad acquisire informazioni utili a garantire l’operatività delle reti e incrementare le conoscenze sulle MR.

I Registri Regionali e Interregionali sono stati istituiti con tempi e modalità diverse nelle varie Regioni e adattati alle specifiche esigenze locali attribuite dalle Amministrazioni regionali. I Registri Regionali e Interregionali si differenziano quindi per la loro organizzazione, tipologia di informazioni che raccolgono e processano e per le finalità ad essi attribuite. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente epidemiologiche e di supporto alla programmazione

regionale, oltre che di adempimento al debito informativo che le Regioni hanno verso l'RNMR. Altri sono integrati nel sistema regionale di assistenza e presa in carico delle persone con MR, raccogliendo e rendendo disponibile l'informazione ai servizi e agli operatori via via coinvolti per la realizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici compresi nei percorsi individuali di assistenza. A partire da queste informazioni clinico-assistenziali vengono ricavate informazioni di carattere epidemiologico a supporto delle attività di programmazione, controllo e monitoraggio regionali e per alimentare il flusso informativo nazionale verso l'RNMR.

Ad oggi in Italia, in seguito al DM 279/2001 e agli Accordi tra Stato, Regioni e Province Autonome, sono stati istituiti 17 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. Sette Regioni e due Province Autonome (Veneto, PA di Bolzano, PA di Trento, Emilia-Romagna, Liguria, Umbria, Puglia, Campania e più recentemente Sardegna) utilizzano uno stesso sistema informativo alla base del Registro. I primi Registri hanno iniziato la loro attività nel corso del 2001-2, altri sono stati attivati negli anni successivi, fino all'ultimo, implementato nel 2011. L'accordo Stato-Regioni del 2007 ha incoraggiato l'istituzione di un numero consistente di Registri Regionali; infatti il 75% dei Registri Regionali sono stati istituiti dopo il 2007 (Figura 1).



*Il Registro della Regione Piemonte (istituito nel 2005), e della Regione Valle d'Aosta (istituito nel 2008) operano in maniera congiunta dal 2008.

Figura 1. Istituzione dei Registri Regionali e Interregionali per anno

I dati di questo rapporto sono forniti dai seguenti Registri Regionali e Interregionali: Abruzzo (4), Basilicata (5), Calabria (6), Campania (7), Emilia Romagna (8), Friuli Venezia Giulia (9), Lazio (10), Liguria (11), Lombardia (12), Marche (13), Molise (14), PA Bolzano (15), PA Trento (16), Piemonte e Valle d'Aosta (17), Puglia (18), Sardegna (19), Sicilia (20), Toscana (21) e Veneto (22).

Nella sezione della bibliografia, i Registri sono citati secondo la linea guida COBRA (23) in accordo alle raccomandazioni di EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*) (24). Le caratteristiche dei singoli Registri Regionali e Interregionali sono descritte nel Rapporto 2011 pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2011 (25).

PROCEDURE DI VALIDAZIONE E CONTROLLO DI QUALITÀ

La validazione dei dati dell’RNMR viene eseguita prima di iniziare l’analisi statistica. Questo processo ha lo scopo di rimuovere errori e incongruenze, di escludere le schede non valide e di analizzare i record duplicati.

Prima del processo di validazione, sono state escluse dal database 6289 segnalazioni riguardanti la sprue celiaca, che pur essendo identificata da un codice di malattia rara DM 279/2001 non ha una prevalenza nella popolazione minore o uguale a 1 caso ogni 2.000 abitanti. Inoltre è stato effettuato un controllo incrociato sulla data di nascita inviata dai singoli registri con quella estrapolata dal codice fiscale. Le incongruenze evidenziate sulle date sono state considerate valori mancanti nell’analisi successiva dei dati. Inoltre sono state considerate schede non valide, quelle prive dell’indicazione della diagnosi o dei dati anagrafici del paziente. Tali schede sono state in totale 17 e sono state escluse dall’analisi.

Il processo di validazione ha prodotto un *data-set* finale pronto per le analisi statistiche di 112749 record. Questi dati provengono da 19 Registri Regionali e Interregionali, interregionali e si riferiscono al periodo di riferimento dal 2001 (anno di istituzione dell’RNMR) al 30 giugno 2012.

La Tabella 1 riporta la distribuzione delle segnalazioni per Regione di invio dei dati nel periodo di riferimento 2001-2012.

Tabella 1. Segnalazioni per Regione di invio dei dati nel periodo di riferimento 2001-2012

Regione	Segnalazioni
Abruzzo	315
Basilicata	180
Calabria	2861
Campania	5242
Emilia Romagna	11988
Friuli Venezia Giulia	775
Lazio	13533
Liguria	2099
Lombardia	18106
Marche	1396
Molise	238
PA Bolzano	1739
PA di Trento	422
Piemonte e Valle d’Aosta	10513
Puglia	759
Sardegna	2501
Sicilia	2759
Toscana	15553
Veneto	21770
Totale	112749

Analisi dei record duplicati

Sul totale di 112.749 segnalazioni, è stata eseguita l'analisi dei record duplicati.

I record duplicati rappresentano più segnalazioni riferite ad uno stesso paziente e possono essere classificati in 3 tipologie (Tabella 2). Durante la validazione dei record duplicati sono stati evidenziati 8 record con stesso codice identificativo ma anagrafiche diverse. In questo caso i record si riferiscono a pazienti distinti.

La gestione dei record duplicati è stata differenziata in base agli obiettivi di analisi, come indicato in Tabella 3.

Tabella 2. Tipologia e descrizione dei record duplicati

Tipologia	Descrizione
1	Record con stesso codice identificativo, stessa denominazione della patologia e stessa struttura sanitaria di segnalazione: stesso caso segnalato più volte dalla stessa struttura.
2	Record con stesso codice identificativo, stessa denominazione della patologia e struttura sanitaria di segnalazione diversa: stesso caso segnalato da due strutture differenti.
3	Record con stesso codice identificativo e diversa denominazione della patologia: il paziente ha due diagnosi di malattie rare.

Tabella 3. Gestione delle diverse tipologie dei duplicati secondo gli obiettivi di analisi*

Obiettivi di analisi	Tipologia 1	Tipologia 2	Tipologia 3
Analisi delle attività delle strutture di segnalazione	Si considera un solo record	Si considerano entrambi i record	Si considerano entrambi i record
Analisi dei casi segnalati	Si considera un solo record	Si considera un solo record	Si considera un solo record tenendo conto delle comorbidità
Analisi delle MR segnalate	Si considera un solo record	Si considera un solo record	Si considerano entrambi i record

* si scarta il record con data di diagnosi più recente, in quanto la data di diagnosi meno recente si avvicina di più alla data di incidenza.

Il processo di analisi dei duplicati è stato effettuato in due fasi: in una prima fase sono stati individuati e controllati i duplicati regionali attraverso la collaborazione con i singoli Registri Regionali. In una seconda fase, sono stati individuati e gestiti i duplicati nazionali appartenenti al database centrale. I duplicati nazionali sono quelli generati dall'unione dei dati provenienti dai singoli Registri Regionali e Interregionali.

I duplicati regionali sono stati controllati dalle seguenti Regioni o PA: Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, PA Bolzano, PA Trento, Piemonte e Valle d'Aosta, Toscana e Veneto. Per le regioni rimanenti la verifica dei duplicati è stata effettuata a livello nazionale secondo i criteri della Tabella 3. La Tabella 4 riporta la distribuzione regionale dei duplicati per tipologia. Dall'analisi della Tabella 4, si evidenzia che l'entità dei duplicati nazionali ammonta complessivamente a 3539. A questi vanno aggiunti i 2483 record riferiti a pazienti con due o più malattie rare.

Tabella 4. Distribuzione dei duplicati per Regione di invio e tipologia

Regione	Tipologia 1	Tipologia 2	Tipologia 3	Totale
Abruzzo	2	7	22	31
Basilicata	6	11	3	20
Calabria	14	244	129	387
Campania	26	114	142	282
Emilia Romagna	0	243	235	478
Friuli Venezia Giulia	0	45	31	76
Lazio	0	297	335	632
Liguria	6	87	39	132
Lombardia	0	582	248	830
Marche	0	76	44	120
Molise	4	9	0	13
PA Bolzano	0	14	22	36
PA Trento	0	2	5	7
Piemonte e Valle d'Aosta	0	358	206	564
Puglia	2	15	10	27
Sardegna	54	165	64	283
Sicilia	32	85	49	166
Toscana	0	751	540	1291
Veneto	0	288	359	647
Totale	146	3393	2483	6022

In base al tipo di analisi da effettuare sono stati quindi creati tre distinti subset del database generale:

- subset A - Analisi dell'attività delle strutture sanitarie di segnalazione (record totali: 110841);
- subset B - Analisi dei casi segnalati (record totali: 107830);
- subset C - Analisi delle malattie rare segnalate (record totali: 109100).

Accuratezza e completezza del *data-set* condiviso

Il *data-set* condiviso, approvato mediante l'Accordo del maggio 2007, prevede informazioni sia per la parte anagrafica del paziente, sia per la parte relativa alla patologia. Questo *data-set* include le seguenti variabili da registrare al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara:

- *Identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari*

L'identificativo univoco del paziente è costruito criptando automaticamente il Codice Fiscale (CF). Le informazioni anagrafiche includono: sesso, data di nascita, comune/provincia/regione di nascita, comune/provincia/regione di residenza. I record giunti all'RNMR con CF non conforme al formato standard del CF sono risultati complessivamente 0,3%. Questi record non sono stati esclusi ma è stato attribuito loro un codice univoco temporaneo. Anche se le informazioni anagrafiche risultano compilate in maniera completa, alcuni problemi, soprattutto per la compilazione del comune e provincia di nascita e residenza sono connessi all'uso di diversi sistemi di codifica da parte delle Regioni. Un altro problema è correlato alla variabile "Regione di residenza". Infatti, il 3,3% dei record (421 record) rappresentano casi duplicati con residenze diverse.

È probabile che questo errore sia dovuto al fatto che il paziente potrebbe segnalare in maniera erranea il suo domicilio come residenza oppure perché potrebbe modificare la sua residenza nel tempo. Il collegamento dei dati con i sistemi di gestione dell'anagrafica regionale potrebbe migliorare la qualità di compilazione di questa variabile.

– *Condizione vivo-morto (specificare la data del decesso)*

L'informazione sulla condizione vivo-morto è cruciale per l'analisi della prevalenza, in quanto permette di calcolare la proporzione degli individui con MR in vita, e consentirebbe inoltre la stima della mortalità per MR. L'Accordo Stato Regioni del 2007 indica che i dati del paziente da segnalare all'RNMR sono quelli riferiti al momento del riconoscimento dell'esenzione per MR. Tuttavia va sottolineato che lo stesso Accordo prevede la raccolta anche della variabile "Data del decesso", pertanto è necessario raccogliere questa informazione. Al momento la mancata raccolta di questa variabile costituisce una forte criticità del sistema, per superare la quale è necessario un impegno sia a livello regionale che nazionale. A livello nazionale si è provveduto ad inserire le attività dell'RNMR nella programmazione dell'attività statistica di interesse pubblico (PSN, Programma Statistico Nazionale). L'inserimento dell'RNMR nell'ambito del PSN premetterà di effettuare il *linkage* con il flusso informativo della banca dati "Mortalità" e di conseguenza l'aggiornamento di questa variabile.

– *Diagnosi della patologia*

È definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001. Attualmente l'RNMR sorveglia le patologie indicate nell'allegato 1 del DM 279/2001. Tale allegato comprende 576 terminologie: 331 malattie e/o gruppi, 165 malattie afferenti, 80 sinonimi per un totale di 331 codici di esenzione. Questa variabile è compilata in maniera completa da tutte le Regioni.

– *Regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi*

Si riferisce alla Regione e struttura sanitaria che ha effettuato la prima diagnosi di malattia rara. In alcune realtà regionali la struttura che effettua la prima diagnosi può essere diversa dalla struttura sanitaria che segnala il caso e/o certifica la malattia. In alcuni casi nel percorso assistenziale "l'ente di prima diagnosi" può essere distinto "dall'ente di segnalazione" e/o "dall'ente di certificazione", mentre in altri casi, diagnosi e certificazioni sono contestuali, anche secondo quanto previsto dal DM 279/2001. Laddove non coincidenti è necessario raccogliere le due variabili in maniera distinta. Ai fini della redazione del presente rapporto, sono state considerate le strutture sanitarie di segnalazione.

– *Data di esordio della malattia*

Allo stato attuale l'informazione contenuta in tale campo presenta un livello di incompletezza del 56,4%. L'accuratezza di questa informazione può essere influenzata da diversi fattori, come ad esempio: i) assenza del ricordo del paziente; ii) difficoltà di attribuire con chiarezza i primi sintomi dovuta all'assenza di sintomi conclamati, o malattie ad esordio subdolo (es. malattie neurodegenerative) ovvero alla mancata definizione operativa del termine "esordio".

– *Data della diagnosi*

Si riferisce alla data di prima diagnosi. Questa variabile non è compilata in maniera uniforme da tutti i Registri Regionali e Interregionali. Da un lato esiste una difficoltà oggettiva nello stabilire in maniera accurata e omogenea la "data di prima diagnosi", dall'altro lato, alcune regioni inviano la data di certificazione diagnostica che può coincidere con la data di prima diagnosi laddove i sistemi di segnalazione sono a regime.

Le MR hanno un percorso assistenziale complesso, dovuto principalmente alle caratteristiche intrinseche della patologia che spesso richiede un intervento multidisciplinare; quest'ultimo aspetto è influenzato anche dalle modalità organizzative dei servizi sanitari. Nel percorso assistenziale la "data di prima diagnosi" precede la "data di certificazione" e in alcune situazioni potrebbe coincidere. Studiare l'intervallo temporale fra le due variabili è importante per vari motivi, non ultimo per lo studio della funzionalità della Rete delle MR. Per poter calcolare in maniera accurata la data di incidenza è importante raccogliere in modo distinto sia la data di prima diagnosi che la data di certificazione, in quanto non in tutte le realtà regionali queste due date coincidono.

– *Farmaco orfano erogato*

Anche se la completezza di questa variabile sembra soddisfacente, si possono riconoscere delle criticità connesse sia all'aggiornamento del dato (è possibile che pazienti con MR non assumano farmaci orfani al momento dell'invio della segnalazione, ma solo in seguito) sia all'impossibilità di specificare la modalità "dato non rilevato". Inoltre, il nome del farmaco segnalato non è un campo standardizzato. Al fine di migliorare la qualità della raccolta dei dati in relazione a questa variabile, è opportuno valutare la fattibilità di integrazione con altre fonti (es. registri di monitoraggio AIFA, File F).

Nella Tabella 5 sono riportate le frequenze dei valori mancanti per alcune variabili del *data-set*: identificativo univoco, sesso, residenza, patologia, struttura e Regione di segnalazione, data di esordio e data di diagnosi.

Tabella 5. Frequenza (assoluta e %) dei valori mancanti per alcune variabili del *data-set*, per Regione di invio dei dati

Regione	Identificativo univoco		Sesso		Residenza		Patologia		Struttura segnalazione		Data esordio		Data diagnosi	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Abruzzo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	7,3	1	0,3
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	46,7	0	0
Calabria	0	0	0	0	0	0	0	0	436	15,2	541	18,9	3	0,1
Campania	84	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0	1767	33,7	0	0
E. Romagna	288*	2,4	0	0	0	0	0	0	72	0,61	3417	28,5	0	0
Friuli-V. Giulia	0	0	1	0,1	34	4,3	0	0	0	0	775	100	775	100
Lazio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2300	17,0	0	0
Liguria	10	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,1	0	0
Lombardia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Marche	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	300	21,5	144	10,3
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	6,3	0	0
PA Bolzano	2	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	603	34,7	0	0
PA Trento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200	47,5	0	0
Piemonte e Valle d'Aosta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0,3	11	0,1
Puglia	17	2,3	0	0	0	0	0	0	0	0	373	49,1	0	0
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1541	61,6	5	0,2
Sicilia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	461	16,7	3	0,1
Toscana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1291	8,3	47	0,3
Veneto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16676	76,6	0	0

* I record mancanti riferiti a questa variabile sono dovuti ad errori nel codice fiscale; tali record vengono comunque inclusi nell'analisi.

ATTIVITÀ SVOLTA DALLE STRUTTURE SANITARIE DI SEGNALAZIONE AI REGISTRI REGIONALI E INTERREGIONALI

In questa sezione viene descritta l'attività svolta dalle strutture sanitarie che raccolgono e inviano i dati epidemiologici ai Registri Regionali e Interregionali e sono qui denominate strutture sanitarie di segnalazione. Pertanto le strutture sanitarie di segnalazione sono le strutture sanitarie accreditate, identificate dalle Regioni mediante atti formali, che costituiscono i nodi delle reti regionali e, di conseguenza, della Rete nazionale malattie rare.

Tali strutture raccolgono i dati epidemiologici e li inviano ai Registri Regionali e Interregionali; questi a loro volta inviano i dati, contenuti nel *data-set* condiviso, all'RNMR. Va sottolineato quindi che le strutture sanitarie non inviano mai e in nessun modo i dati direttamente all'RNMR. Le segnalazioni pervenute dalle strutture sanitarie, attraverso i Registri Regionali e Interregionali, all'RNMR nel periodo di riferimento 2001-2012, risultano in totale 110841 (subset A).

La Tabella 6 riporta la distribuzione geografica del numero delle segnalazioni per Regione di invio, nel periodo di riferimento 2001-2012.

Tabella 6. Distribuzione geografica delle segnalazioni per Regione di invio, nel periodo di riferimento 2001-2012

Regione	Segnalazioni residenti	%	Segnalazioni non residenti	%	Segnalazioni totale
Abruzzo	299	95,53	14	4,47	313
Basilicata	136	76,84	41	23,16	177
Calabria	2758	96,70	94	3,30	2852
Campania	4390	83,95	839	16,05	5229
Emilia Romagna	9654	80,97	2269	19,03	11923
Friuli Venezia Giulia	596	76,90	145	18,71	741*
Lazio	9534	74,06	3340	25,94	12874
Liguria	1415	67,51	681	32,49	2096
Lombardia	15191	83,90	2915	16,10	18106
Marche	1390	99,57	6	0,43	1396
Molise	125	52,97	111	47,03	236
PA Bolzano	1507	86,66	232	13,34	1739
PA Trento	327	77,49	95	22,51	422
Piemonte e Valle d'Aosta	10140	96,45	373	3,55	10513
Puglia	610	80,47	148	19,53	758
Sardegna	2456	99,31	17	0,69	2473
Sicilia	2623	95,63	120	4,37	2743
Toscana	9217	63,84	5220	36,16	14437
Veneto	17864	82,06	3906	17,94	21770
Totale	90232		20609		110841

* 34 valori mancanti

La Tabella 6 dimostra che tutte le Regioni hanno segnalato sia pazienti residenti che non.

Nella Tabella 7 viene descritto nel dettaglio, per ogni Regione di invio, la distribuzione delle segnalazioni per Regione di residenza. La Tabella 7 dimostra inoltre che il numero di cittadini stranieri segnalati all'RNMR nel periodo di riferimento risulta 165.

Tabella 7a. Distribuzione delle segnalazioni per Regione di invio e Regione di residenza

Regione di invio	Regione di residenza										
	AB	BA	CA	CP	ER	FVG	LA	LI	LO	MA	MO
AB	299	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6
BA	0	136	5	20	1	0	2	0	0	0	0
CA	1	2	2758	7	4	0	7	0	10	0	0
CP	31	67	66	4390	28	5	168	1	41	28	20
ER	100	34	126	149	9654	30	147	39	375	194	24
FVG	0	0	3	7	10	596	2	1	18	5	0
LA	344	114	402	765	73	16	9534	20	97	121	100
LI	7	8	33	62	27	2	17	1415	79	8	1
LO	61	28	108	139	364	60	151	155	15191	109	12
MA	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1390	0
MO	14	0	1	52	1	0	9	0	3	2	125
PAB	0	0	1	1	0	1	0	0	2	1	0
PAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P&VA	9	9	42	24	14	4	9	54	52	9	0
PU	3	23	6	49	1	3	19	0	6	8	6
SA	0	0	1	0	3	1	4	2	0	0	0
SI	0	0	110	1	1	0	3	0	1	0	0
TO	129	73	263	872	375	83	603	273	398	167	47
VE	76	43	141	252	451	518	154	29	558	152	19
Totale	1075	538	4067	6790	11008	1319	10829	1989	16831	2196	360

Tabella 7b. Distribuzione delle segnalazioni per Regione di invio e Regione di residenza

Regione di invio	Regione di residenza											Totale
	PAB	PAT	P&VA	PU	SA	SI	TO	UM	VE	E	M	
AB	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	313
BA	0	0	0	12	0	1	0	0	0	0	0	177
CA	0	0	0	1	0	55	5	0	2	0	0	2852
CP	0	6	23	123	14	151	35	18	14	0	0	5229
ER	8	29	80	244	25	135	182	35	313	0	0	11923
FVG	3	1	1	8	0	4	3	5	74	0	34	775
LA	3	8	37	350	109	315	131	224	65	55	0	12883
LI	2	5	125	68	34	114	75	5	9	0	0	2096
LO	21	55	588	215	68	271	179	35	286	10	0	18106
MA	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1396
MO	0	1	3	20	1	1	1	0	2	0	0	236
PAB	1507	216	0	1	0	1	0	0	8	0	0	1739
PAT	91	327	0	0	0	1	1	0	1	1	0	422
P&VA	1	6	10140	40	16	39	22	5	18	0	0	10513
PU	0	0	4	610	1	15	3	0	1	0	0	758
SA	0	0	1	0	2456	0	2	0	3	0	0	2473
SI	0	0	1	1	1	2623	0	0	1	0	0	2743
TO	22	30	237	390	146	433	9217	399	196	84	0	14437
VE	239	368	75	315	51	292	109	49	17864	15	0	21770
Totale	1897	1052	11315	2406	2922	4451	9965	775	18857	165	34	110841

AB: Abruzzo; BA: Basilicata; CA: Calabria; CP: Campania; ER: Emilia Romagna; FVG: Friuli-Venezia Giulia; LA: Lazio; LI: Liguria; LO: Lombardia; MA: Marche; MO: Molise; PAB: PA Bolzano; PAT: PA Trento; P&VA: Piemonte e Valle D'Aosta; PU: Puglia; SA: Sardegna; SI: Sicilia; TO: Toscana; VE: Veneto; UM: Umbria; E: Estero; M: Missing.

Le segnalazioni presenti nell'RNMR provengono da un totale di 173 strutture sanitarie (Tabella 8).

Tabella 8. Distribuzione regionale del numero delle strutture sanitarie di invio delle segnalazioni all'RNMR, nel periodo di riferimento 2001-2012

Regione	A n. strutture sanitarie di invio	B n. strutture sanitarie individuatae per normativa regionale	C popolazione residente ¹	B-A/C*1 milione di abitanti
Abruzzo	4	6	1312507	1,5
Basilicata	4	4	576194	0,0
Calabria	4	4	1958238	0,0
Campania	8	11	5769750	0,5
Emilia Romagna	16	17	4377487	0,2
Friuli Venezia Giulia	6	7	1221860	0,8
Lazio	17	18	5557276	0,2
Liguria	6	6	1565127	0,0
Lombardia	31	32	9794525	0,1
Marche	1	2	1545155	0,6
Molise	3	4	313341	3,2
PA Bolzano	1	1	509626	0,0
PA Trento	1	1	530308	0,0
Piemonte e Valle D'Aosta ²	20			
Puglia	3	16	4050803	3,2
Sardegna	10	17	1640379	4,3
Sicilia	8	16	4999932	1,6
Toscana	20	22	3692828	0,5
Veneto	10	10	4881756	0,0
Totale	173	194	58798988	

¹Popolazione residente al 31Dicembre 2012. Fonte ISTAT

²La Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta non prevede l'individuazione di strutture sanitarie accreditate. Allo scopo di garantire un'assistenza diffusa su tutto il territorio, la normativa corrente (fin dalla delibera del 2 marzo 2004, n.22 - 11870) ha previsto il coinvolgimento di tutte le Aziende Sanitarie Pubbliche delle due Regioni. Pertanto, nessun Centro di riferimento specifico è stato formalmente individuato.

Per meglio valutare la differenza tra il numero delle strutture sanitarie attive nella raccolta e invio dei dati ai Registri Regionali e Interregionali e il numero delle strutture individuate per normativa regionale, è stato elaborato un indicatore: rapporto tra la differenza tra il numero delle strutture individuate e il numero delle strutture sanitarie che inviano dati (il numeratore) e la popolazione residente nella regione (il denominatore) per 1.000.000 di abitanti.

Il valore dell'indicatore risulta zero nel caso in cui tutti i presidi individuati da delibera regionale abbiano inviato dati ai Registri Regionali e Interregionali (numeratore 0); il suo valore è tanto più elevato quanto maggiore è la differenza al numeratore e minore la numerosità della popolazione di riferimento.

La differenza del numeratore si rapporta alla numerosità della popolazione in quanto in questo modo si ottiene un indicatore che rispecchia più accuratamente la discrepanza tra definizione della rete come indicata dalle delibere e la sua reale attività di registrazione. Questo indicatore può essere utile per monitorare nel tempo (in momenti diversi) e nello spazio (tra realtà regionali diverse) il fenomeno sopradescritto.

La Tabella 9 illustra la distribuzione regionale del numero di codici di esenzione segnalati nel periodo di riferimento. Dalla Tabella 9 si evince che il maggior numero di codici di esenzione utilizzati proviene dai Registri delle seguenti Regioni: Veneto, Emilia Romagna,

Lazio, Lombardia, Toscana, Piemonte e Valle d'Aosta. Possibili spiegazioni potrebbero essere attribuite alla maggior ampiezza geografica e maggior "anzianità" di istituzione di alcuni di questi registri rispetto ad altri.

Tabella 9. Distribuzione regionale dei codici di esenzione utilizzati nel periodo di riferimento 2001-2012

Regione d'invio	Codici esenzione utilizzati	% 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	225	68,0
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

Nella Tabella 10 si riporta la distribuzione regionale delle segnalazioni per strutture sanitarie di invio.

Tabella 10. Distribuzione regionale delle segnalazioni per struttura sanitaria di invio

Regione	Struttura sanitaria	n.	%
Abruzzo	Ospedale Civile dello Spirito Santo	284	90,73
	Ospedale S.Salvatore	5	1,60
	Ospedali Riuniti Ss. Annunziata	21	6,71
	PO dell' Annunziata	3	0,96
	Totale	313	100,00
Basilicata	AO San Carlo e Ospedale San Francesco sede di Pescopagano	86	48,58
	Ospedale San Francesco Venosa	5	2,82
	Ospedali Unific. del Lagonegrese-Lagonegro-Lauria-Maratea	70	39,55
	PO di Matera	16	9,04
	Totale	177	100,00

segue

continua

Regione	Struttura sanitaria	n.	%
Calabria	AO A.Pugliese-G.Ciaccio	1156	40,53
	AO di Cosenza	181	6,35
	AO Mater Domini	247	8,66
	Ospedale Bianchi/ Melacrino e Morelli	832	29,17
	Presidio non segnalato/incompleto	436	15,2
	Totale	2852	100,00
Campania	AO A. Cardarelli	567	10,84
	AO San Giuseppe Moscati	228	4,36
	AO Santobono Pausilipon	5	0,10
	AOU II Università di Napoli	2372	45,36
	AO Universitaria Federico II	1943	37,16
	IRCCS Fondazione Giovanni Pascale	53	1,01
	PO Monaldi	5	0,10
	PO Ss. Annunziata	56	1,07
Totale	5229	100,00	
Emilia Romagna	Arcispedale S. Anna	1300	10,90
	Arcispedale S.Maria Nuova	1201	10,07
	Istituti Ortopedici Rizzoli	488	4,09
	Ospedale Bellaria	1063	8,92
	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
	PO Provinciale Modena Stabilimento Di Carpi	8	0,07
	PO di Forlì e Forlimpopoli	115	0,96
	PO di Rimini	158	1,33
	Presidio non segnalato/incompleto	72	0,61
Totale	11923	100,00	
Friuli- Venezia Giulia	AO di Pordenone	42	5,42
	AO Ospedali Riuniti di Trieste	16	2,06
	AOU S.Maria Misericordia di Udine	462	59,61
	IRCCS - Istituto 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	39,31
	ASL Roma E - Ospedale Oftalmico	222	1,72
	ASL 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
	Totale		

segue

continua

Regione	Struttura sanitaria	n.	%
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri Istituto Regina Elena	180	1,40
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri Istituto San Gallicano	108	0,84
	Istituto Dermopatico dell'Immacolata	499	3,88
	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	28,70
	Ospedale S. Eugenio	322	2,50
	Ospedale San Camillo De Lellis - Azienda USL Rieti	2	0,02
	Totale	12874	100,00
Liguria	AO San Martino	474	22,61
	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
	Presidio non segnalato/incompleto	11	0,53
	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 (PO Buzzi e CTO) - 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 Spedalicivili di Brescia	1852	10,23
	Totale	18106	100,00

segue

continua

Regione	Struttura sanitaria	n.	%
Marche	AO - Ospedali Riuniti - PO "Umberto I"	1396	
	Totale	1396	100,00
Molise	Istituto NEUROMED	67	28,39
	Ospedale Civile G.nVietri	109	46,19
	PO A. Cardarelli	60	25,42
	Totale	236	100,00
PA Bolzano	Ospedale Centrale di Bolzano	1739	100,00
	Totale	1739	100,00
PA Trento	APSS di Trento - Ospedale S. Chiara	422	
	Totale	422	100,00
Piemonte e Valle d'Aosta	ASO Mauriziano "Umberto I" Torino* (sede Hub)	937	8,91
	ASO Ospedale Maggiore della Carità - Torino (sede Hub)	520	4,95
	ASO S.Croce e Carle - Cuneo* (sede Hub)	431	4,10
	ASO SS. Antonio e Biagio / Osp.Inf.Arrigo - Alessandria (sede Hub)	249	2,37
	ASOU Città della Salute e della Scienza - Torino (sede Hub)	5089	48,41
	ASOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)	727	6,92
	ASL Asti	28	0,27
	ASL Biella	72	0,68
	ASL CN1	119	1,13
	ASL CN2	396	3,77
	ASL TO1	118	1,12
	ASL TO2 (Sede Hub Ospedale Giovanni Bosco)	1479	14,07
	ASL TO3	28	0,27
	ASL TO4	170	1,6
	ASL Verbano-Cusio-Ossola	81	0,77
	ASL Vercelli	54	0,51
	Centro Auxologico Italiano di Piancavallo	4	0,04
	Fondazione Clinica del Lavoro Salvatore Maugeri	3	0,03
	PO di Aosta	2	0,02
	Presidio Sanitario Gradenigo	6	0,06
Totale	10513	100,00	
Puglia	AOU Consorziata Policlinico di Bari	614	81,00
	IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (Foggia)	110	14,51
	Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Bari	34	4,49
	Totale	758	100,00
Sardegna	AO 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	Struttura sanitaria	n.	%
Sicilia	Arnas Civico	185	6,74
	Associazione Oasi Maria Santissima	460	16,77
	AO Garibaldi Ospedale Garibaldi	184	6,71
	AO Vittorio Emanuele e Sez. Ferrarotto	114	4,16
	AO PU Giaccone	187	6,82
	AO 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
	AO Careggi-Villa medicea	5015	34,74
	AO Meyer	933	6,46
	AO Senese Spedali Riuniti	3228	22,36
	AOU 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
	PO Area Aretina Nord Ospedale di Arezzo	290	2,01
	PO Valle del Serchio Castelnuovo di Garfagnana e Barga	15	0,10
	PO Fiorentino Sud/est Bagno a Ripoli e Figline Valdarno	3	0,02
	PO San Giuseppe	45	0,31
	PO di Grosseto	32	0,22
	PO di Livorno	45	0,31
	PO di Massa	28	0,19
	PO di Pontedera	1	0,01
	PO di Prato	350	2,42
	PO Fiorentino	328	2,27
	PO Ospedali Riuniti di Pistoia	12	0,08
	PO Zona Piana di Lucca	32	0,22
Totale	14437	100,00	
Veneto	AO di Padova	11973	55,0
	PO Rovigo	384	1,76
	AOU Integrata di Verona	3551	16,31
	Ospedale S. Martino	60	0,28
	PO Camposampiero	962	4,42
	PO Castelfranco Veneto	219	1,01
	PO Conegliano	942	4,33
	Azienda ULSS 12 Veneziana	1023	4,7
	PO Treviso	1191	5,47
	PO Vicenza	1465	6,73
Totale	21770	100,00	
Totale		110841	

AO: Azienda Ospedaliera; PO Presidio Ospedaliero AOU: Azienda Ospedaliero – Universitaria; APSS: Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari

Si evidenzia che le strutture sanitarie della Rete nazionale appartengono a tutte le tipologie di strutture ospedaliere operanti nel SSN: aziende ospedaliere, presidi ospedalieri delle ALS, IRCCS, policlinici universitari. È osservabile che, in tutte le regioni, esiste una distribuzione variabile delle segnalazioni con picchi in alcune strutture di invio, dovuti anche alla numerosità dei casi di patologie per le quali le singole strutture sono accreditate.

Di seguito viene descritta la distribuzione regionale delle segnalazioni (residenti e non residenti) per i 13 capitoli ICD-9-CM:

RA: Malattie infettive-parassitarie

RB: Tumori

RC: Malattie delle Ghiandole Endocrine, Nutrizione, Metabolismo e Disturbi immunitari

RD: Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici

RF: Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso

RG: Malattie del Sistema Circolatorio

RI: Malattie dell'Apparato Digerente

RJ: Malattie dell'Apparato Genito-Urinario

RL: Malattie della Pelle e del Tessuto Sottocutaneo

RM: Malattie del Sistema Osteomuscolare e del Tessuto Connettivo

RN: Malformazioni Congenite

RP: Alcune Condizioni Morbose di Origine Perinatale

RQ: Sintomi, Segni e Stati morbosi mal definiti.

La Tabella 11 (nelle sue sezioni a, b, c, d) 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%). La Figura 2 riporta la distribuzione percentuale delle segnalazioni sul totale delle malattie segnalate per ogni Regione, relativo ai quattro capitoli di patologie più rappresentate: Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso, Malformazioni Congenite, Malattie delle Ghiandole Endocrine, Nutrizione, Metabolismo e Disturbi immunitari, Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici.

Tabella 11a. Segnalazioni per Regione di invio e di residenza dei 13 capitoli ICD-9-CM

Regione	RA			RB			RC		
	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.
Abruzzo	0	0	0	11	0	11	51	1	52
Basilicata	0	0	0	2	0	2	19	32	51
Calabria	0	0	0	84	14	98	350	12	362
Campania	0	0	0	356	17	373	566	57	623
Emilia Romagna	44	2	46	381	58	439	1830	351	2181
Friuli Venezia Giulia	1	0	1	25	3	28	183	83	266
Lazio	9	5	13	818	320	1138	1686	601	2287
Liguria	1	0	1	34	15	49	109	61	170
Lombardia	35	5	40	612	37	649	3169	687	3856
Marche	1	0	1	46	0	46	219	0	219
Molise	0	0	0	5	0	5	30	0	30
PA Bolzano	0	0	0	77	7	84	195	17	212
PA Trento	0	0	0	15	0	15	37	24	61
Piemonte e V. d'Aosta	11	0	11	512	15	527	1824	80	1904
Puglia	0	0	0	27	7	34	222	35	257
Sardegna	1	0	1	167	0	167	290	10	300
Sicilia	0	0	0	68	1	69	362	35	397
Toscana	7	1	8	439	426	865	1517	559	2076
Veneto	18	2	20	799	195	994	3334	614	3948
Totale	128	15	142	4478	1115	5593	15993	3259	19252
%			0,1			5,0			17,4

* 89 valori mancanti

Tabella 11b. Segnalazioni per Regione di invio e di residenza per 13 capitoli ICD-9-CM

Regione	RD			RF			RG		
	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.
Abruzzo	105	11	116	14	0	14	10	0	10
Basilicata	33	3	36	45	3	48	8	0	8
Calabria	1291	24	1315	343	2	345	36	0	36
Campania	357	7	364	1853	717	2570	22	2	24
Emilia Romagna	1313	135	1448	2302	602	2904	377	66	443
Friuli Venezia Giulia	8	0	8	127	13	140	26	2	28
Lazio	2840	331	3171	1479	590	2069	346	53	399
Liguria	512	68	580	214	54	268	44	12	56
Lombardia	3309	361	3670	2575	673	3248	1144	430	1574
Marche	197	0	197	549	5	554	78	0	78
Molise	8	0	8	65	110	175	1	0	1
PA Bolzano	78	3	81	719	154	873	64	3	67
PA Trento	81	21	102	6	0	6	60	0	60
Piemonte e V. d'Aosta	2051	69	2120	2124	150	2274	451	9	460
Puglia	136	7	143	126	4	130	51	94	145
Sardegna	472	4	476	801	1	802	35	0	35
Sicilia	645	2	647	414	44	458	38	0	38
Toscana	1054	173	1227	3292	2257	5549	485	110	595
Veneto	2549	176	2725	4908	1436	6344	631	45	676
Totale	17039	1395	18434	21956	6815	28771	3907	826	4733
%			16,6			26,0			4,3

* 89 valori mancanti

Tabella 11c. Segnalazioni per Regione di invio e di residenza per 13 capitoli ICD-9-CM

Regione	RI			RJ			RL		
	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.
Abruzzo	0	0	0	5	0	5	2	0	2
Basilicata	0	0	0	1	0	1	2	0	2
Calabria	14	0	14	1	0	1	52	4	56
Campania	1	0	1	6	1	7	0	0	0
Emilia Romagna	173	74	247	47	30	77	697	74	771
Friuli Venezia Giulia	13	1	14	25	11	36	13	2	15
Lazio	82	21	103	9	8	17	165	161	326
Liguria	8	8	16	5	1	6	14	2	16
Lombardia	172	9	181	81	41	122	588	10	598
Marche	33	0	33	14	0	14	44	1	45
Molise	0	0	0	1	0	1	0	0	0
PA Bolzano	21	6	27	7	0	7	76	2	78
PA Trento	1	0	1	7	0	7	36	2	38
Piemonte e V. d'Aosta	60	4	64	116	5	121	556	12	568
Puglia	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Sardegna	25	0	25	22	0	22	79	0	79
Sicilia	1	0	1	16	0	16	25	1	26
Toscana	31	2	33	38	9	47	327	30	357
Veneto	631	93	724	110	7	117	668	19	687
Totale	1266	218	1484	514	111	625	3344	320	3664
%			1,3			0,6			3,3

* 89 valori mancanti

Tabella 11d. Segnalazioni per Regione di invio e di residenza per 13 capitoli ICD-9-CM

Regione	RM			RN			RP			RQ		
	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.	res.	non res.	tot.
Abruzzo	42	0	42	59	2	61	0	0	0	0	0	0
Basilicata	10	1	11	16	2	18	0	0	0	0	0	0
Calabria	77	3	80	495	35	530	14	0	14	1	0	1
Campania	50	3	53	1178	35	1213	1	0	1	0	0	0
Emilia Romagna	714	101	815	1765	774	2539	11	2	13	0	0	0
Friuli Venezia Giulia	35	0	35	140	30	170	0	0	0	0	0	0
Lazio	385	86	471	1714	1118	2832	1	1	2	0	0	0
Liguria	169	44	213	303	415	718	2	1	3	0	0	0
Lombardia	1069	35	1104	2426	626	3052	11	1	12	0	0	0
Marche	108	0	108	100	0	100	1	0	1	0	0	0
Molise	2	0	2	13	1	14	0	0	0	0	0	0
PA Bolzano	65	1	66	205	39	244	0	0	0	0	0	0
PA Trento	22	1	23	62	47	109	0	0	0	0	0	0
Piemonte e V. d'Aosta	540	15	555	1812	89	1901	7	0	7	1	0	1
Puglia	0	0	0	17	1	18	30	0	30	0	0	0
Sardegna	27	0	27	536	2	538	1	0	1	0	0	0
Sicilia	86	7	93	966	30	996	2	0	2	0	0	0
Toscana	684	216	900	1340	1437	2777	2	0	2	1	0	1
Veneto	1379	145	1524	3083	908	3991	20	0	20	0	0	0
Totale	5464	658	6122	16230	5591	21821	103	5	108	3	0	3
%			5,5			19,7			0,1			0,0

* 89 valori mancanti

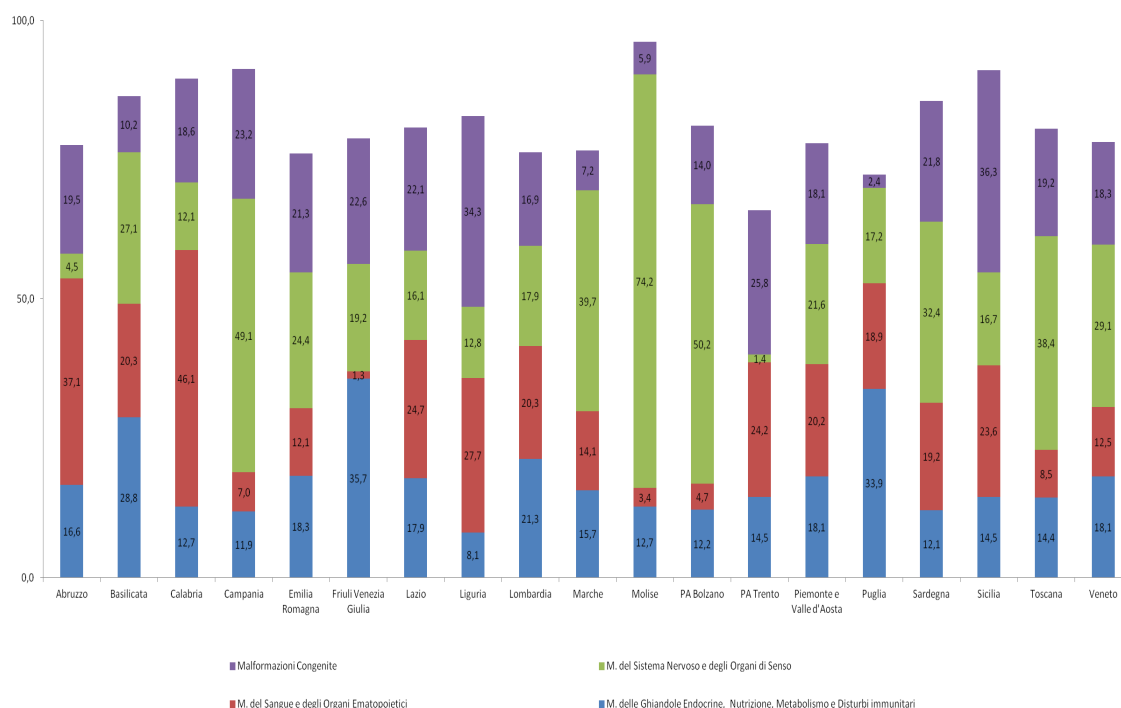


Figura 2. La distribuzione percentuale delle segnalazioni sul totale delle malattie segnalate per i quattro capitoli di patologie più rappresentate

In generale, nel confronto tra le Regioni si osserva una distribuzione variabile delle segnalazioni per specifici gruppi di patologie.

In Abruzzo e Calabria la maggior parte delle segnalazioni appartengono al capitolo delle Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici (valori rispettivi del 37% e 46% sul totale delle segnalazioni); in Basilicata, Friuli Venezia Giulia e Puglia, le segnalazioni più frequenti appartengono al capitolo Malattie delle Ghiandole Endocrine, Nutrizione, Metabolismo e Disturbi immunitari (rispettivamente 29%, 36% e 34% sul totale delle segnalazioni). Mentre nella maggior parte delle Regioni (Campania, Emilia Romagna, Marche, Molise, PA Bolzano, Sardegna Toscana e Veneto) il gruppo di patologie più segnalate è quello delle Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso. In tre Regioni (Sicilia, PA Trento e Liguria) le Malformazioni Congenite sono le patologie più segnalate.

La diversa distribuzione dei gruppi di patologia tra le Regioni merita di essere approfondita. Per alcuni aspetti può dipendere dal carattere interregionale di accreditamento dei Centri in alcune Regioni/PA. Per esempio nell'ambito dell'accREDITAMENTO interregionale di Area Vasta sono stati individuati Centri per le malattie del Sistema Nervoso in PA di Bolzano (n=1) e altri in Regione Veneto. A tali Centri afferiscono i pazienti della PA di Trento. Questo spiega per tale gruppo la diversa distribuzione riportata nel grafico. Viceversa per le malattie ematologiche.

Questo non fornisce una spiegazione esaustiva sulla distribuzione variabile per specifici gruppi di patologie. I fattori possono essere vari e molteplici, ed è quindi necessario effettuare ricerche più approfondite attraverso studi *ad hoc* e un monitoraggio più specifico per meglio comprendere il quadro descritto.

DESCRIZIONE DEI CASI E DELLE MALATTIE RARE SEGNALATE ALL'RNMR

Casi di malattia rara segnalati all'RNMR

Le analisi sviluppate in questa sezione sono state condotte sui record del subset B che corrispondono a 107830 casi segnalati nel periodo di riferimento 2001-2012: 106560 casi con una sola patologia rara e 1270 casi (1,2%) con più di una patologia rara.

L'età media dei casi nel periodo di riferimento 2001-2012 è di 39,8 anni (DS=23,1), con un rapporto femmine/maschi pari a 1,06 (51,5% femmine e 48,4% maschi). Analizzando i dati per classe di età, il 20,5% dei casi sono in età pediatrica (0-14 anni); il 40% dei casi è tra 30-59 anni; circa il 20% è nella fascia di età >60 anni. La distribuzione regionale dei casi in base alla residenza è riportata nella Tabella 12.

Tabella 12. Distribuzione dei casi residenti per Regione di residenza

Regione di Residenza	Casi segnalati dalla stessa Regione di residenza	Casi segnalati da altre Regioni	Totale casi
Abruzzo	282	764	1046
Basilicata	131	391	522
Calabria	2577	1219	3796
Campania	4323	2304	6627
Emilia Romagna	9503	1261	10764
Friuli Venezia Giulia	572	705	1277
Lazio	9389	1198	10587
Liguria	1391	553	1944
Lombardia	15030	1548	16578
Marche	1325	743	2068
Molise	123	226	349
PA Bolzano	1490	376	1866
PA Trento	326	713	1039
Piemonte e Valle d'Aosta	9886	989	10875
Puglia	608	1738	2346
Sardegna	2348	429	2777
Sicilia	2568	1751	4319
Toscana	8899	689	9588
Umbria	0	745	745
Veneto	17641	882	18523
Totale	88412	19224	107636¹

¹ sul totale di 107830 casi sono esclusi 110 casi residenti all'estero e 84 valori mancanti per la variabile "residenza".

Come si evidenzia nella Tabella 12, in ogni Regione vi è una quota di pazienti residenti che si sono rivolti a strutture sanitarie (appartenti alla rete) di una Regione diversa da quella di residenza. Tale fenomeno, che si riscontra dopo l'accorpamento dei dati provenienti dai singoli Registri Regionali, si è verificato per 19224 malati rari, che corrisponde al 18% sul totale dei casi segnalati (107636).

È da considerare che questa stima può essere influenzata dai vari livelli di completezza dei singoli Registri Regionali, in quanto i diversi tempi di avvio della raccolta dei dati conducono ad una variabilità regionale di copertura geografica.

Patologie rare segnalate all'RNMR

In questa sezione vengono riportate le patologie rare censite dall'RNMR nel periodo di riferimento 2001-2012. In questo periodo sono risultate presenti 459 patologie rare (esclusi i sinonimi) per cui è stato segnalato almeno un caso. Sul totale di 496 condizioni rare (esclusi gli 80 sinonimi) individuate dal D.M. 279/2001, il 7,4% di esse non vengono ad oggi segnalate all'RNMR. In Appendice 1 sono riportate rispettivamente in ordine di frequenza le 459 patologie rare con il loro codice di esenzione, segnalate all'RNMR nel periodo di riferimento. Nella Tabella 13 si riporta il numero delle diagnosi di condizioni rare segnalate all'RNMR per categoria di appartenenza ICD-9-CM.

Tabella 13. Distribuzione delle diagnosi segnalate per fasce d'età e per categoria di appartenenza secondo l'ICD-9-CM, 2001-2012

Nome del capitolo ICD-9-CM	Età pediatrica (<14 anni)			Età adulta (≥14 anni)			Totale		
	n.	%C	%R	n.	%C	%R	n.	%C	%R
RA* Malattie infettive e parassitarie	14	0,08	9,72	130	0,14	90,28	144	0,1	100
RB* Tumori	1524	8,23	27,92	3934	4,34	72,08	5458	5	100
RC* Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	3791	20,47	20,00	15167	16,74	80	18958	17,4	100
RD* Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	2249	12,15	12,31	16025	17,69	87,69	18274	16,7	100
RF* Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	1688	9,12	5,97	26575	29,34	94,03	28263	25,9	100
RG* Malattie del sistema circolatorio	598	3,23	12,76	4089	4,51	87,24	4687	4,3	100
RI* Malattie dell'apparato digerente	46	0,25	3,15	1414	1,56	96,85	1460	1,3	100
RJ* Malattie dell'apparato genito-urinario	12	0,06	1,94	606	0,67	98,06	618	0,6	100
RL* Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	50	0,27	1,38	3570	3,94	98,62	3620	3,3	100
RM* Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	105	0,57	1,72	5991	6,61	98,28	6096	5,6	100
RN* Malformazioni congenite	8365	45,18	39,07	13046	14,4	60,93	21411	19,6	100
RP* Alcune condizioni morbose di origine perinatale	74	0,4	68,52	34	0,04	31,48	108	0,1	100
RQ* Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0	0	0,00	3	0	100	3	0	100
Totale	18516	100	16,972	90584	100	83,03	109100	100	100

* prime due lettere del codice esenzione che corrispondono ai 13 capitoli ICD-9-CM.
%C: % colonna: %R: % riga

Come si evidenzia dalla Tabella 13, la classe di patologie maggiormente segnalate su scala nazionale è stata quella delle “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso”, con una percentuale del 25,9% rispetto al totale delle diagnosi di condizioni rare giunte all’RNMR. A seguire vi sono le “Malformazioni congenite” (19,6%), le “Malattie delle ghiandole endocrine, nutrizione, metabolismo e disturbi immunitari” (17,4%) e le “Malattie del sangue e degli organi ematopoietici” (16,7%). Infine, si trovano rappresentate con le più basse percentuali le diagnosi delle “Malattie dell’apparato genito-urinario” (0,6%), delle “Malattie infettive e parassitarie” e delle “Condizioni morbose di origine perinatale” (0,1%) e dei “Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti” (0,01%).

Inoltre, la distribuzione percentuale delle diagnosi segnalate per categoria di appartenenza secondo l’ICD-9-CM è notevolmente variabile in relazione all’età dei casi. Nello specifico, nei pazienti in età pediatrica (<14 anni) le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono rispettivamente: “Malformazioni congenite” (45%) e “Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari” (20 %). Mentre per i pazienti in età adulta, le frequenze più alte appartengono ai gruppi delle “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” (29%) e delle “Malattie del sangue e degli organi ematopoietici” (18%).

La distribuzione delle patologie per tutte le categorie di appartenenza secondo l’ICD-9-CM è maggiore in età adulta, esclusa ovviamente la categoria “Alcune condizioni morbose di origine perinatale”.

RNMR E PROGRAMMA STATISTICO NAZIONALE (PSN)

Descrizione generale del PSN

In Italia, la “statistica ufficiale” è prodotta nell’ambito del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) che, istituito con il DL.vo n. 322 del 6 settembre 1989, è la rete di soggetti pubblici e privati che fornisce al Paese e agli organismi internazionali un’informazione statistica ufficiale che soddisfa i seguenti principi: affidabilità, imparzialità, pertinenza, tempestività, tutela della riservatezza, trasparenza, minimo carico sui rispondenti, efficienza.

La rete è composta da oltre 60 Istituzioni (rappresentate dai loro Uffici di Statistica):

- l’Istituto nazionale di statistica (ISTAT) che lo coordina;
- gli enti e organismi pubblici d’informazione statistica (INEA, ISFOL);
- le amministrazioni dello Stato e di altri enti pubblici (tra questi, ISS);
- le Regioni e Province autonome, Province, Camere di commercio, Comuni – singoli associati;
- altre istituzioni pubbliche e private che svolgono funzioni di interesse pubblico.

Il nucleo centrale della statistica ufficiale è costituito dalle attività inserite nel Programma Statistico Nazionale (PSN). Il PSN è un atto normativo e lo strumento fondamentale del SISTAN, che stabilisce le rilevazioni statistiche di interesse pubblico affidate al SISTAN e i relativi obiettivi informativi.

I requisiti fondamentali che un “lavoro statistico” deve avere per far parte del PSN sono che esso rivesta interesse per l’intera collettività nazionale o per sue componenti significative e che garantisca la qualità statistica.

Ogni anno, nel quadro del PSN, si producono circa 1000 lavori statistici di carattere nazionale e locale in svariati settori, di seguito elencati:

- Ambiente e territorio;
- Popolazione e famiglia, condizioni di vita e partecipazione sociale;
- Salute, sanità e assistenza sociale;
- Istruzione, formazione, cultura e attività ricreativa;
- Lavoro e sistema dei trasferimenti monetari previdenziali e assistenziali;
- Giustizia e sicurezza;
- Agricoltura, foreste e pesca;
- Industria, costruzioni e servizi: statistiche strutturali e trasversali;
- Industria, costruzioni e servizi: statistiche settoriali;
- Conti nazionali e territoriali; statistiche sui prezzi;
- Pubblica Amministrazione e istituzioni.

Il PSN viene coordinato e predisposto dall’ISTAT con la collaborazione dei “Circoli di qualità”; essi sono gruppi permanenti costituiti dai Rappresentanti degli Uffici di Statistica (solitamente si tratta dei Direttori) delle istituzioni che producono informazione statistica nei vari settori. Nello specifico, l’ISS è presente in due circoli: Sanità, Salute e Assistenza Sociale e Territorio e Ambiente.

Una volta approvati dai Circoli di Qualità i vari lavori statistici che vanno a costituire il PSN seguono un articolato percorso istituzionale che comprende il vaglio da parte di:

- Commissione per la garanzia dell’informazione statistica;
- Conferenza unificata Stato-Regioni-Autonomie locali;
- Garante per la protezione dei dati personali.

Infine, il PSN è approvato con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, viene pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* e ha valore di Legge.

I lavori inseriti nel PSN sono classificati in cinque differenti tipologie:

- *Statistiche da indagine (Sdi)*
Processi di produzione di informazioni statistiche attraverso la rilevazione diretta da unità rispondenti.
- *Statistiche da fonti amministrative organizzate (Sda)*
Processi di produzione di informazioni statistiche attraverso un processo di trasformazione condotto su fonti amministrative organizzate, pubbliche o private (registri, archivi, basi di dati).
- *Statistiche derivate o rielaborazioni (Sde)*
Processi di produzione di informazioni statistiche basati sul trattamento di dati statistici già acquisiti.
- *Sistema informativo statistico (Sis)*
Insieme di informazioni statistiche derivanti dall'integrazione concettuale e funzionale di una pluralità di fonti informative.
- *Studio Progettuale (Stu)*
Attività di analisi e ricerca finalizzata all'impostazione o alla ristrutturazione di processi di produzione statistica.

Il PSN ha un orizzonte triennale e viene aggiornato annualmente. Attualmente, il PSN che sta concludendo il suo iter di approvazione è relativo al Triennio 2014-2016; è in corso il processo di aggiornamento relativo al biennio 2015-2016.

Inserimento delle attività dell'RNMR nel PSN

I sistemi di sorveglianza basati su Registri di popolazione, come l'RNMR, necessitano di essere integrati con altre fonti di dati per migliorare la completezza e l'accuratezza delle stime epidemiologiche.

Le attività dell'RNMR sono presenti nel PSN 2014-2016 come studio progettuale (Stu) e prevedono l'integrazione dei dati dell'RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute). L'obiettivo principale di questo lavoro è 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 compartecipanti e parte integrante dell'intero studio.

Il lavoro ha già avuto il vaglio del Garante per la protezione dei dati e manca l'ultimo *step* dell'iter di formalizzazione: l'approvazione con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri e la sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale*.

L'inserimento delle attività dell'RNMR nel PSN è straordinariamente importante in quanto rappresenta un passaggio organizzativo chiave verso la produzione di un'informazione epidemiologica di qualità sulle malattie rare e verso la sua integrazione nella statistica ufficiale. Questo obiettivo sarà motivo di ulteriore impegno del sistema di sorveglianza delle malattie rare per soddisfare sempre meglio le esigenze informative in questo settore.

CONCLUSIONI

Il presente rapporto illustra lo stato di avanzamento delle attività del sistema “Registro nazionale malattie rare e Registri Regionali e Interregionali” nel periodo di riferimento 2001-2012.

Dal 2001 (anno di istituzione dell’RNMR), la copertura geografica è andata sempre migliorando, man mano che le Regioni e le PA hanno istituito i Registri Regionali (26). Dal 2007 la copertura è aumentata in modo più rapido perché l’Accordo Stato Regioni del 2007 prevedeva l’obbligo di istituzione dei Registri Regionali; infatti dal 2001 al 2007 sono stati istituiti 7 Registri Regionali; dal 2008 al 2011 sono stati istituiti altri 13 Registri Regionali e Interregionali, assicurando la completa copertura del territorio nazionale.

I dati di questo Rapporto forniscono la prima mappatura delle strutture sanitarie attive nell’invio dei dati ai Registri Regionali e successivamente all’RNMR. Nel periodo di riferimento 2001-2012 il numero totale delle strutture sanitarie è 173, che corrisponde mediamente, su tutto il territorio nazionale, a 3,5 strutture ogni 1.000.000 abitanti con una differenza tra le regioni compresa nell’intervallo 0,6-8,7. Le strutture sanitarie appartengono a strutture ospedaliere e rappresentano il 13% del totale delle strutture ospedaliere presenti nel territorio nazionale (fonte dati: Anagrafiche strutture sanitarie Ministero della Salute 2012).

Il numero di segnalazioni inviate da ciascuna struttura sanitaria è molto diverso, anche nell’ambito della stessa Regione. Questa osservazione richiede analisi più approfondite sull’organizzazione delle reti regionali, ma può anche dipendere dalla specializzazione propria della struttura e dalla rarità delle malattie segnalate.

Partendo da queste considerazioni si evince l’importanza dell’RNMR come strumento critico del monitoraggio della Rete Nazionale malattie rare, funzionale non solo alla raccolta di dati epidemiologici, ma anche alla valutazione delle attività delle strutture sanitarie accreditate. Il monitoraggio continuo della Rete Nazionale malattie rare, attraverso l’RNMR, permetterà l’armonizzazione dell’offerta sanitaria su tutto il territorio nazionale. Vanno inoltre approfondite le analisi sull’organizzazione delle Reti Regionali, per evidenziare eventuali possibilità di ottimizzazione del sistema.

Ad oggi le stime epidemiologiche sono ancora influenzate dalla qualità dell’informazione raccolta: l’aggiornamento dello stato in vita non è entrato nelle procedure di routine dei Registri Regionali e Interregionali e quindi non giunge in modo completo all’RNMR. La disponibilità di questo dato aggiornato e completo è fondamentale per la stima della prevalenza, in quanto permetterebbe di calcolare la proporzione di soggetti con MR in vita; inoltre consentirebbe la stima della mortalità per MR, due indici epidemiologici importanti per la valutazione dell’impatto delle MR e della programmazione a livello nazionale. Per il raggiungimento di quest’obiettivo a livello nazionale, l’inserimento delle attività dell’RNMR nel Programma Statistico Nazionale permetterà il *linkage* con la base dei dati di mortalità. Sarebbe tuttavia preferibile la realizzazione dell’aggiornamento di questa variabile a livello regionale, rispetto a quello nazionale, in quanto la disponibilità dei dati ufficiali di mortalità a livello nazionale è relativa ai due anni precedenti.

Al momento esistono modalità diverse di denominazione, classificazione e codifica delle strutture sanitarie. Nel futuro sarà importante adeguarsi al nuovo scenario del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) e in particolare al Monitoraggio della Rete di assistenza.

I dati raccolti in questo Rapporto suggeriscono, che la distribuzione per gruppi nosologici varia per fasce d’età. In età pediatrica il gruppo nosologico più segnalato è quello delle malformazioni congenite, per alcune delle quali sono attualmente disponibili efficaci interventi

di prevenzione primaria sostenute da chiare evidenze scientifiche (es: supplementazione periconcezionale di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale); seguono le malattie metaboliche ereditarie, alcune delle quali attraverso gli screening neonatali allargati possono essere diagnosticate precocemente ed essere curate con successo attraverso terapie mirate. In età adulta, il gruppo nosologico più rappresentativo risulta quello delle malattie neurologiche ed ematologiche. Questi dati potrebbero essere utili per orientare l'allocazione delle risorse per rispondere ai bisogni di salute dei pazienti affetti da queste condizioni.

L'RNMR sorveglia ad oggi solo le MR contenute nell'allegato 1 del DM 279/2001 e non le malattie rare nella loro globalità, con conseguente disuguaglianza tra le persone con MR e una sottostima dei dati epidemiologici delle MR nel loro complesso. È da sottolineare che attualmente alcuni Registri Regionali e Interregionali sono strutturati per raccogliere anche patologie rare che non fanno parte dell'Allegato 1 del DM 279/2001. Estendere la sorveglianza a livello nazionale anche alle patologie rare non incluse nel DM 279/2001, assicurerebbe una maggiore equità di trattamento delle persone con MR. Inoltre, il problema della classificazione e della codifica delle MR è un aspetto di fondamentale importanza. È necessario adeguare l'intero sistema di sorveglianza agli sviluppi del sistema di codifica e classificazione internazionale delle MR. Utilizzare un sistema di classificazione più specifico significa contribuire a rendere queste patologie rintracciabili nei sistemi informativi sanitari e a dare loro un riconoscimento adeguato nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali. Inoltre, il miglioramento della specificità del codice di esenzione è importante per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in maniera più appropriata.

Realizzare un sistema di assicurazione di qualità dei dati, sia per i Registri Regionali e Interregionali che per l'RNMR, favorirà una maggiore standardizzazione delle procedure di raccolta dati.

Il disegno generale dell'RNMR resta un punto di forza del sistema nazionale di sorveglianza delle malattie rare, che tuttavia deve essere sostenuto con risorse adeguate e implementato attraverso una strategia comune di cooperazione e di condivisione delle conoscenze. Molte delle azioni correttive vanno svolte attraverso un'opera di collaborazione e coordinamento tra il livello regionale e quello centrale.

Diverse proposte specifiche di miglioramento dell'RNMR, sono state evidenziate anche nel Primo Rapporto italiano sui "Registri e sorveglianze": Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza (27, 28).

Questo rapporto, che nasce nell'ambito del progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute "Analisi delle raccolte dati esistenti e ingegnerizzazione/reingegnerizzazione dei flussi dei dati di interesse sanitario nazionale", propone alcune raccomandazioni rispetto a strategie di miglioramento dei sistemi di sorveglianza e registrazione.

Il Rapporto sopradescritto rappresenta un contributo importante in quanto, avendo realizzato una ricognizione e una revisione dettagliata delle attività esistenti, permette di identificare gli elementi costitutivi di successo per un sistema nazionale rinnovato di registri e sorveglianza, incluso l'RNMR.

L'RNMR potrà certamente fruire di questi suggerimenti e deve configurarsi come un sistema aperto, capace cioè di scambiare informazioni con gli altri sistemi informativi del NSIS e del SISTAN, il registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA, gli altri registri di patologia, la futura piattaforma europea dei registri di MR. Questa caratteristica rappresenta un requisito indispensabile ai fini della ricerca clinica, epidemiologica e per lo studio della storia naturale di queste malattie.

Infine, va sottolineato che un forte incentivo a migliorare l'intero sistema di sorveglianza (regionale e nazionale) proviene dagli obiettivi e indicatori contenuti nel Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 (29).

In particolare, nel PNMR si precisa:

a) 3.1 La Rete

- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente, anche con la partecipazione delle Associazioni e mediante procedure di audit esterni, sul modello di quanto già attuato in diversi paesi della UE;
- utilizzare in maniera integrata i sistemi informativi di monitoraggio regionale (inclusi i Registri Regionali che hanno anche la funzione di supporto all'assistenza) e quelli nazionali (incluso l'RNMR) come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- il funzionamento della rete in relazione a copertura e capacità di attrazione dei Presidi per la diagnosi di malattie o gruppi di malattie;
- la disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nella la presa in carico dei pazienti.

b) 3.2 Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri Regionali, interregionali e flusso informativo

I Registri Regionali e Interregionali e il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni e a produrre analisi utili a supportare gli interventi di sanità pubblica e a migliorare la pratica clinica. In particolare, si dovranno uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai Registri Regionali e Interregionali all'RNMR e le analisi dei dati contenuti nell'RNMR presso l'ISS.

Anche in attesa dell'aggiornamento dell'elenco MR, il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali potranno ampliare la raccolta dei dati contenuti nel *data-set* minimo già concordato ed estendere eventualmente la rilevazione ad altre malattie, tra cui i tumori rari, anche in armonia con quanto avviene nel resto dell'Europa; ciò potrà essere realizzato anche attraverso la predisposizione di un database atto a raccogliere i dati epidemiologici delle malattie rare in fase di inclusione e pertanto non ancora contenute nell'RNMR, nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali.

Infine, si dovranno tenere in considerazione le "Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection" elaborate e adottate da EUCERD (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*) (30). Si potranno inoltre censire i registri di patologia, valutandone qualità, rispondenza rispetto alle disposizioni normative vigenti, sostenibilità economica e opportunità di mantenimento.

Indicatori per il monitoraggio

Sono individuati indicatori per misurare:

- copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati all’RNMR;
- completezza, qualità e affidabilità dell’elaborazione dei dati dell’RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le PA e il Ministero della Salute.

Il raggiungimento degli obiettivi del PNMR 2013-2016 rappresenta una sfida, a livello regionale e nazionale, che dobbiamo saper cogliere per migliorare l’intero sistema, affrontando le criticità ed evidenziando punti di forza.

BIBLIOGRAFIA

1. 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* n. 160 del 12/7/2001 - Suppl. Ordinario N.180/L. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/DM279-2001.1205943575.pdf>; ultima consultazione 9/6/2015.
2. Italia. Conferenza Stato Regioni. Accordo tra Il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sui Criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri Interregionali di Riferimento delle Malattie Rare. *Repertorio Atti* N 1485 dell'11/7/2002). Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/STATOREGIONI2002.1205943700.pdf>; ultima consultazione 9/6/2015.
3. Italia. Conferenza Stato Regioni. Accordo, ai Sensi dell'articolo 4 del Decreto Legislativo 28 agosto 1997, N. 281, tra Il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento dei Centri di Coordinamento Regionali e/o Interregionali, di Presidi assistenziali sovregionali per Patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei Registri Regionali e interregionali delle Malattie Rare. *Repertorio* 103/ CSR del 10/5/2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/STATOREGIONI2007.1205943700.pdf>; ultima consultazione 9/06/2015.
4. Registro delle Malattie Rare della Regione Abruzzo. Abruzzo. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
5. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Basilicata. Basilicata. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
6. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Calabria. Calabria. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
7. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Campania. Campania. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
8. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Emilia-Romagna. Emilia-Romagna. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
9. Registro Regionale Delle Malattie Rare della Regione Friuli-Venezia Giulia. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
10. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Lazio. Lazio. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
11. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Liguria. Liguria. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
12. Registro Lombardo delle Malattie Rare (RLOMR). Lombardia. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
13. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Marche. Marche. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
14. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Molise. Molise. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
15. Registro Provinciale Malattie Rare (RPMR) della Provincia Autonoma di Bolzano. PA Bolzano. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
16. Registro Malattie Rare Provincia Autonoma di Trento. PA Trento. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].

17. Registro Della Rete Interregionale Per Le Malattie Rare del Piemonte e della Valle D'Aosta. Piemonte E della Valle D'Aosta. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
18. Registro Regionale Malattie Rare della Regione Puglia. Puglia. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
19. Registro Malattie Rare Sardegna. Sardegna. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
20. Registro Siciliano Malattie Rare. Sicilia. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
21. Registro Toscano Malattie Rare (RTMR). Toscana. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
22. Registro Regionale delle Malattie Rare - Regione del Veneto. Veneto. Italia; Last Access: June 30, 2012. [Bioresource].
23. Bravo E, Calzolari A, De Castro P, Mabile L, Napolitani F, Rossi AM, Cambon-Thomsen A. Developing A Guideline to Standardize the Citation Of Bioresources in Journal Articles (Cobra). *BMC Medicine* 2015;13:33.
24. EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research). <http://www.Equator-Network.org/>
25. Taruscio D. *Il Registro Nazionale e I Registri Regionali E Interregionali delle Malattie Rare. Rapporto Anno 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/20)
26. 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.
27. Costa G, Salmaso S, Cislighi C (Ed.). *Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/23 Pt. 1).
28. Costa G, Salmaso S, Cislighi C (Ed.). *Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/23 Pt 2).
29. Italia. Piano Sanitario Malattie Rare. Ministero della Salute. Disponibile all'indirizzo: Http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf; ultima consultazione 9/06/2015.
30. European Union Committee of Experts on Rare Diseases Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection. Disponibile all'indirizzo: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_RDRegistryDataCollection_adopted.pdf; ultima consultazione 9/06/2015.

APPENDICE
Distribuzione
delle patologie rare/gruppi segnalate all’RNMR
nel periodo 2001-2012, in ordine di frequenza

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	7748	7,10	7,10
RF0280	Cheratocono	5122	4,69	11,80
RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	4453	4,08	15,88
RBG010	Neurofibromatosi	4236	3,88	19,76
RMG010	Connettiviti indifferenziate	4178	3,83	23,59
RDG010	Anemie ereditarie	4066	3,73	27,32
RFG110	Distrofie retiniche ereditarie	3582	3,28	30,60
RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	2405	2,20	32,80
RC0040	Puberta' precoce idiopatica	2283	2,09	34,90
RCG100	Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	2016	1,85	36,75
RFG080	Distrofie muscolari	1832	1,68	38,42
RDG020	Disordini ereditari trombofilici	1809	1,66	40,08
RN0660	Sindrome di Down	1736	1,59	41,67
RFG040	Malattie spinocerebellari	1355	1,24	42,92
RCG160	Immunodeficienze primarie	1298	1,19	44,11
RFG060	Neuropatie ereditarie	1282	1,18	45,28
RC0210	Malattia di Behçet	1252	1,15	46,43
RL0040	Pemfigoide bolloso	1249	1,14	47,57
RDG010	Talassemie	1157	1,06	48,63
RL0030	Pemfigo	1147	1,05	49,68
RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite	1144	1,05	50,73
RC0110	Crioglobulinemia mista	1138	1,04	51,78
RNG040	Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia	1111	1,02	52,79
RN1320	Sindrome di Marfan	1106	1,01	53,81
RN0690	Sindrome di Klinefelter	1103	1,01	54,82
RNG100	Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	1091	1,00	55,82
RN0680	Sindrome di Turner	1082	0,99	56,81
RFG090	Distrofie miotoniche	1076	0,99	57,80
RNG090	Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	1061	0,97	58,77
RI0010	Acalasia	985	0,90	59,67
RG0100	Teleangectasia emorragica ereditaria/malattia di Rendu-Osler-Weber	920	0,84	60,52
RG0080	Arterite a cellule giganti/malattia di Horton	882	0,81	61,32
RF0180	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante	872	0,80	62,12
RF0190	Sindrome di Eaton-Lambert	870	0,80	62,92
RN0010	Sindrome di Arnold-Chiari	843	0,77	63,69
RL0060	Lichen sclerosus et atrophicus	830	0,76	64,45
RF0080	Corea di huntington	791	0,73	65,18
RNG060	Osteodistrofie congenite	775	0,71	65,89
RCG130	Amiloidosi primarie e familiari	728	0,67	66,56
RNG050	Condrodistrofie congenite	685	0,63	67,19
RN0750	Sclerosi tuberosa/facomatosi	681	0,62	67,81
RG0040	Sindrome di Kawasaki	662	0,61	68,42
RM0010	Dermatomiosite	655	0,60	69,02
RCG030	Poliendocrinopatie autoimmuni	651	0,60	69,61
RCG060	Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati escluso:			
	Diabete mellito	648	0,59	70,21
RM0030	Connettivite mista	618	0,57	70,77
RDG020	Emofilia a	615	0,56	71,34
RN0330	Sindrome di Ehlers-Danlos	591	0,54	71,88
RG0070	Granulomatosi di Wegener	567	0,52	72,40
RG0050	Sindrome di Churg-Strauss	537	0,49	72,89
RFG110	Retinite pigmentosa/distrofia pigmentosa retinica	533	0,49	73,38
RM0020	Polimiosite	526	0,48	73,86
RDG020	Deficienza congenita dei fattori della coagulazione	503	0,46	74,32
RF0090	Distonia di torsione idiopatica	486	0,45	74,77
RB0050	Poliposi familiare	462	0,42	75,19
RF0040	Sindrome di Rett	452	0,41	75,61
RCG010	Iperaldosteronismi primitivi	437	0,40	76,01
RFG050	Atrofie muscolari spinali	435	0,40	76,41
RF0150	Narcolessia	429	0,39	76,80
RCG100	Emacromatosi ereditaria/emocromatosi familiare	424	0,39	77,19
RCG080	Disturbi da accumulo di lipidi	396	0,36	77,55
RC0150	Malattia di wilson/degenerazione epatocerebrale	389	0,36	77,91

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RB0020	Retinoblastoma	386	0,35	78,26
RJ0030	Cistite interstiziale	380	0,35	78,61
RN1310	Sindrome di Prader-Willi	374	0,34	78,95
RDG010	Sferocitosi ereditaria	371	0,34	79,29
RDG020	Malattia di von Willebrand	367	0,34	79,63
RN1360	Sindrome di alport	367	0,34	79,96
RN1010	Sindrome di noonan	363	0,33	80,30
RCG110	Porfirie	358	0,33	80,63
RN0710	Melas sindrome/miopia mitocondriale - encefalopatia - acidosi lattica - ictus	354	0,32	80,95
RN0950	Sindrome di Kartagener	351	0,32	81,27
RFG070	Miopatie congenite ereditarie	346	0,32	81,59
RN0190	Ano imperforato	341	0,31	81,90
RFG060	Malattia di charcot marie tooth/atrofia muscolare peroneale	331	0,30	82,20
RC0190	Angiodema ereditario/edema angioneurotico ereditario	328	0,30	82,51
RCG150	Istiocitosi croniche	321	0,29	82,80
RCG070	Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine escluso: Ipercolesterolemia amiliare eterozigote tipo IIa e IIb; ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III	296	0,27	83,07
RF0300	Atrofia ottica di leber/neuropatia ottica ereditaria	296	0,27	83,34
RN1270	Sindrome di Williams	283	0,26	83,60
RG0020	Poliangioite microscopica/poliarterite microscopica	276	0,25	83,85
RC0020	Sindrome di Kallmann	267	0,24	84,10
RNG070	Ittiosi congenite	263	0,24	84,34
RNG060	Osteogenesi imperfetta	263	0,24	84,58
RDG010	Anemia a cellule falciformi	262	0,24	84,82
RB0010	Sindrome di Wagr/tumore di Wilms, aniridia, anomalie genitourinarie, ritardo mentale	262	0,24	85,06
RF0140	Sindrome di West	262	0,24	85,30
RI0050	Colangite primitiva sclerosante	261	0,24	85,54
RD0030	Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente	258	0,24	85,78
RG0010	Endocardite reumatica	248	0,23	86,00
RD0010	Sindrome emolitico uremica	246	0,23	86,23
RC0200	Carenza congenita di alfa1 antitripsina	244	0,22	86,45
RFG140	Distrofie ereditarie della cornea	239	0,22	86,67
RFG110	Malattia di stargardt	237	0,22	86,89
RN0570	Epidermolisi bollosa	230	0,21	87,10
RFG010	Leucodistrofie	229	0,21	87,31
RL0020	Dermatite erpetiforme	228	0,21	87,52
RN1330	Sindrome da x fragile	226	0,21	87,73
RDG030	Piastrinopatie ereditarie	222	0,20	87,93
RNG080	Sindromi da aneuploidia cromosomica	222	0,20	88,13
RN0020	Microcefalia	213	0,20	88,33
RCG080	Malattia di Fabry	209	0,19	88,52
RF0130	Sindrome di Lennox Gastaut	209	0,19	88,71
RN0430	Sindrome di Poland	209	0,19	88,90
RDG010	Favismo	207	0,19	89,09
RN0550	Malattia di Darier	202	0,19	89,28
RJ0020	Fibrosi retroperitoneale	200	0,18	89,46
RF0230	Ciclite eterocromica di Fuch	198	0,18	89,64
RCG050	Disturbi del ciclo dell'urea	195	0,18	89,82
RG0090	Malattia di Takayasu	195	0,18	90,00
RNG010	Pseudoermafroditismi	184	0,17	90,17
RN0210	Atresia biliare	179	0,16	90,33
RN0160	Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea	179	0,16	90,50
RF0170	Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski/paralisi sopranucleare progressiva	177	0,16	90,66
RN0200	Hirschsprung malattia di	175	0,16	90,82
RCG140	Mucopolisaccaridosi	175	0,16	90,98
RC0170	Rachitismo ipofosfatemico vitamina d resistente	172	0,16	91,14
RGG010	Microangiopatie trombotiche	169	0,15	91,29
RCG150	Istiocitosi x	166	0,15	91,45
RL0050	Pemfigoide benigno delle mucose	165	0,15	91,60

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RFG090	Malattia di Steinert	162	0,15	91,75
RN0820	Sindrome di Beckwith-Wiedemann	161	0,15	91,89
RNG040	Craniosinostosi primaria	153	0,14	92,03
RN1300	Sindrome di Angelman	144	0,13	92,16
RFG080	Distrofia muscolare oculo-gastro-intestinale	139	0,13	92,29
RF0120	Adrenoleucodistrofia/malattia di Schilder	136	0,12	92,42
RN1510	Sindrome di Klippel-Trenaunay	135	0,12	92,54
RN0780	Sindrome di von Hippel-Lindau	135	0,12	92,66
RFG080	Distrofia di Duchenne	131	0,12	92,78
RN0910	Sindrome di Goldenhar	130	0,12	92,90
RN0770	Sindrome di Sturge-Weber	128	0,12	93,02
RN0120	Coloboma congenito del disco ottico	126	0,12	93,14
RF0030	Malattia di Leigh	119	0,11	93,25
RN0050	Lissencefalia	118	0,11	93,35
RF0110	Sclerosi laterale primaria	118	0,11	93,46
RN0630	Pseudoxantoma elastico	113	0,10	93,57
RF0060	Epilessia mioclonica progressiva	110	0,10	93,67
RG0030	Poliarterite nodosa	110	0,10	93,77
RI0040	Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale	108	0,10	93,87
RB0060	Linfoangiomiomatosi/linfoangiomiomatosi polmonare	107	0,10	93,96
RF0020	Sindrome di Kearns-Sayre	107	0,10	94,06
RCG160	Sindrome di di George	106	0,10	94,16
RA0030	Malattia di Lyme	102	0,09	94,25
RFG040	Paraplegia spastica ereditaria/malattia di Strumpel-Lorraine	102	0,09	94,35
RN0250	Rene con midollare a spugna	102	0,09	94,44
RN1650	Sindrome del nevo displastico	99	0,09	94,53
RD0020	Emoglobinuria parossistica notturna	94	0,09	94,62
RDG020	Emofilia b	93	0,09	94,70
RN1410	Sindrome di Cornelia de Lange	91	0,08	94,79
RCG060	Glicogenosi	90	0,08	94,87
RN0940	Sindrome della maschera Kabuki	90	0,08	94,95
RFG080	Distrofia di Landouzy-Dejerine	89	0,08	95,03
RN0850	Charge associazione	88	0,08	95,11
RDG040	Trombocitopenie primarie ereditarie	83	0,08	95,19
RNG070	Ittiosi congenita	81	0,07	95,26
RCG080	Malattia di Gaucher	81	0,07	95,34
RN0040	Sindrome di Joubert	78	0,07	95,41
RCG020	Iperplasia adrenale congenita	76	0,07	95,48
RN1700	Sindrome di Sjögren-Larsson	76	0,07	95,55
RCG040	Acidemie organiche e acidosi lattiche primitive	75	0,07	95,62
RFG110	Distrofia vitelliforme di Best/fundus flavimaculatus	72	0,07	95,68
RI0030	Gastroenterite eosinofila	72	0,07	95,75
RN0510	Incontinentia pigmenti	72	0,07	95,81
RC0010	deficienza di Acth	68	0,06	95,88
RGG010	Porpora trombotica trombocitopenica/sindrome di moschowitz	68	0,06	95,94
RFG100	Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche	67	0,06	96,00
RFG080	Becker distrofia di	65	0,06	96,06
RN0720	Merrf sindrome	64	0,06	96,12
RM0060	Policondrite	64	0,06	96,18
RF0200	Vitreoretinopatia essudativa familiare/malattia di Coats	64	0,06	96,24
RN0880	Eec sindrome/ectrodattilia-displasia ectodermica-palatoschisi	63	0,06	96,29
RN0110	Aniridia	62	0,06	96,35
RNG020	Artrogriposi multiple congenite	61	0,06	96,41
RN1080	Sindrome di Russell-Silver	61	0,06	96,46
RN0170	Atresia del digiuno	60	0,05	96,52
RN1620	Sindrome di Rubinstein-Taybi	57	0,05	96,57
RN1350	Sindrome di Alagille	56	0,05	96,62
RN0700	Sindrome di Wolf-Hirschhorn	56	0,05	96,67
RN1250	Vacterl associazione	56	0,05	96,72
RFG110	Amaurosi congenita di Leber	55	0,05	96,77
RDG010	Anemia di blackfan-diamond/anemia congenita ipoplastica	52	0,05	96,82
RN1220	Sindrome di Stickler	51	0,05	96,87
RN0230	Malattia del fegato policistico	50	0,05	96,91
RP0050	Apnea infantile	49	0,04	96,96
RN0180	Atresia o stenosi duodenale	49	0,04	97,00

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RM0040	Fascite eosinofila	49	0,04	97,05
RFG020	Ceroido-lipofuscinosi	48	0,04	97,09
RCG070	Disturbi del metabolismo intermedio degli acidi grassi e dei mitocondri	47	0,04	97,14
RFG040	Atassia di friedreich	45	0,04	97,18
RFG110	Distrofia dei coni	44	0,04	97,22
RCG070	Xantomatosi cerebrotendinea	43	0,04	97,26
RD0040	Neutropenia ciclica	42	0,04	97,30
RNG060	Osteopetrosi	41	0,04	97,33
RF0270	Sindrome di Cogan	41	0,04	97,37
RN1380	Sindrome di Bardet-Biedl/sindrome di Lawrence- Moon	40	0,04	97,41
RN1720	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada	40	0,04	97,44
RNG060	Displasia fibrosa	39	0,04	97,48
RJ0010	Diabete insipido nefrogenico	38	0,03	97,52
RN0260	Focomelia	38	0,03	97,55
RN0320	Gastroschisi	38	0,03	97,58
RN0990	Sindrome di moebius	38	0,03	97,62
RA0020	Malattia di Whipple/lipodistrofia intestinale	37	0,03	97,65
RNG050	Acondroplasia	36	0,03	97,69
RNG040	Disostosi maxillofacciale	36	0,03	97,72
RFG090	Malattia di Thomsen	36	0,03	97,75
RFG070	Miopia nemalinica	36	0,03	97,79
RN0650	Sindrome di Parry-Romberg/atrofia emifacciale progressiva	36	0,03	97,82
RFG030	Gangliosidosi	35	0,03	97,85
RCG010	Barter sindrome di	34	0,03	97,88
RD0050	Malattia granulomatosa cronica	34	0,03	97,91
RN0310	Sindrome di Klippel-Feil	34	0,03	97,94
RN1210	Sindrome di Smith-Magenis	34	0,03	97,98
RN0060	Oloprosencefalia	33	0,03	98,01
RFG120	Distrofie ereditarie della corioide	32	0,03	98,03
RN0760	Sindrome di Peutz-Jeghers	32	0,03	98,06
RC0030	Sindrome di Reifenstein/sindrome da insensibilità parziale agli androgeni	31	0,03	98,09
RN0860	De morsier sindrome di	30	0,03	98,12
RN0220	Malattia di Caroli	30	0,03	98,15
RNG040	Malattia di Crouzon	30	0,03	98,18
RG0110	Sindrome di Budd-Chiari	30	0,03	98,20
RNG070	Ittiosi lamellare recessiva/eritroderma ittiosiforme congenito non bolloso	29	0,03	98,23
RCG040	Cistinosisi	28	0,03	98,25
RI0080	Linfangectasia intestinale	28	0,03	98,28
RN1200	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, tipo 1	27	0,02	98,31
RN1530	Sindrome Leopard	27	0,02	98,33
RDG010	Anemia di Fanconi	26	0,02	98,35
RN0600	Ipercheratosi epidermolitica/eritroderma ittiosiforme congenito bolloso	26	0,02	98,38
RN1480	Ipomelanosi di Ito/Bloch-Sulzberger malattia di	26	0,02	98,40
RP0040	Sindrome alcolica fetale	26	0,02	98,43
RN0300	Sindrome da regressione caudale	26	0,02	98,45
RP0070	Fibrosi epatica congenita	25	0,02	98,47
RN1610	Poems sindrome	25	0,02	98,49
RN1140	Sindrome branchio-oto-renale	25	0,02	98,52
RN1180	Sindrome trico-rino-falangea	25	0,02	98,54
RN0540	Cute marmorea teleangectasica congenita	23	0,02	98,56
RNG070	Ittiosi x-linked	23	0,02	98,58
RCG040	Omocistinuria	23	0,02	98,60
RFG060	Neuropatia tomaculare/polineuropatia ricorrente familiare	22	0,02	98,62
RN1150	Sindrome cardio-facio-cutanea	22	0,02	98,64
RFG040	Atassia teleangectasica	21	0,02	98,66
RNG050	Esostosi multipla	21	0,02	98,68
RCG090	Mucopolipidosi	21	0,02	98,70
RNG040	Sindrome di Treacher Collins	21	0,02	98,72
RN0090	Anomalia di Axenfeld- Rieger	20	0,02	98,74
RFG130	Degenerazioni della cornea	20	0,02	98,76
RCG160	Agammaglobulinemia	19	0,02	98,78
RCG120	Disordini del metabolismo delle purine e delle pirimidine	19	0,02	98,79
RN1290	Sindrome di Wolfram	19	0,02	98,81

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RN1190	Sindrome unghia-rotula/onicoosteodisplasia ereditaria	19	0,02	98,83
RCG040	Albinismo	18	0,02	98,84
RN0240	Ermafroditismo vero	18	0,02	98,86
RN1590	Sindrome di Pallister-Killian	18	0,02	98,88
RNG040	Sindrome di Pierre Robin	18	0,02	98,89
RNG060	Discondrosteosi	17	0,02	98,91
RN0670	Malattia del Cri Du Chat	17	0,02	98,92
RN0930	Sindrome di Holt-Oram	17	0,02	98,94
RCG070	Abetalipoproteinemia	16	0,01	98,96
RN0100	Anomalia di Peter	16	0,01	98,97
RFG040	Degenerazione cerebellare subacuta	16	0,01	98,98
RFG110	Distrofia vitreo retinica/retinoschisi giovanile	16	0,01	99,00
RN0790	Sindrome di Aarskog	16	0,01	99,01
RN1520	Sindrome di Landau-Kleffner	16	0,01	99,03
RN0520	Xeroderma pigmentoso	16	0,01	99,04
RCG060	Galattosemia	15	0,01	99,06
RFG050	Malattia di Kugelberg-Welander	15	0,01	99,07
RFG070	Miopia central core	15	0,01	99,08
RNG030	Sindrome di Apert	15	0,01	99,10
RG0060	Sindrome di Goodpasture	15	0,01	99,11
RCG030	Sindrome di Schmidt/poliendocrinopatia autoimmune di tipo ii	15	0,01	99,13
RN0390	Greig sindrome di, cefalopolisindattilia	14	0,01	99,14
RN1040	Sindrome di Pfeiffer	14	0,01	99,15
RN1100	Sindrome di Seckel	14	0,01	99,16
RN0030	Agnesia cerebellare	13	0,01	99,18
RFG040	Atassia cerebellare ereditaria di marie	13	0,01	99,19
RC0180	Crigler-najjar sindrome di	13	0,01	99,20
RN1450	Displasia spondiloepifisaria congenita	13	0,01	99,21
RCG070	Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo iia	13	0,01	99,22
RF0210	Malattia di Eales	13	0,01	99,24
RN1660	Sindrome del nevo epidermale	13	0,01	99,25
RN0960	Sindrome di Maffucci	13	0,01	99,26
RNG060	Sindrome di mcCune-Albright	13	0,01	99,27
RF0160	Sindrome di Melkersson-Rosenthal	13	0,01	99,28
RB0010	Tumore di Wilms/nefroblastoma	13	0,01	99,30
RFG040	Atassia Friedreich-like/deficienza familiare di vitamina e	12	0,01	99,31
RF0250	Emeralopia congenita	12	0,01	99,32
RN0610	Ipoplasia focale dermica	12	0,01	99,33
RC0090	Malattia di Dercum	12	0,01	99,34
RCG080	Malattia di Niemann Pick	12	0,01	99,35
RN1490	Sindrome di Isaacs	12	0,01	99,36
RN0410	Sindrome di Jarcho-Levin/displasia spondilocostale	12	0,01	99,37
RC0060	Sindrome di Werner	12	0,01	99,38
RN1760	Sindrome di Zellweger	12	0,01	99,39
RN0280	Acrodisostosi	11	0,01	99,40
RCG040	Alcaptonuria	11	0,01	99,41
RCG060	Fruttosemia	11	0,01	99,42
RFG040	Marinesco-Sjogren sindrome di	11	0,01	99,43
RN0490	Sindrome di Weaver	11	0,01	99,44
RNG030	Acrocefalosindattilia	10	0,01	99,45
RCG040	Iperistidinemia	10	0,01	99,46
RN0870	Sindrome di Dubowitz	10	0,01	99,47
RN0890	Sindrome di Freeman-Sheldon	10	0,01	99,48
RDG030	Storage pool deficiency	10	0,01	99,49
RDG030	Tromboastenia	10	0,01	99,50
RN0500	Cutis laxa	9	0,01	99,51
RCG070	Ipertrigliceridemia familiare	9	0,01	99,52
RC0080	Lipodistrofia totale	9	0,01	99,52
RN1570	Neuroacantocitosi	9	0,01	99,53
RN0350	Sindrome di Coffin-Lowry	9	0,01	99,54
RN1020	Sindrome di Opitz	9	0,01	99,55
RN1240	Sindrome di Townes-Brocks	9	0,01	99,56
RN0640	Aplasia congenita della cute	8	0,01	99,56
RGG010	Complesso porpora trombotica; trombocitopenica-sindrome emolitico uremica	8	0,01	99,57

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RCG010	Conn sindrome di	8	0,01	99,58
RN0620	Pachidermoperiostosi	8	0,01	99,59
RN1400	Sindrome di Cockayne	8	0,01	99,59
RN1050	Sindrome Rieger	8	0,01	99,60
RC0120	Aceruloplasminemia congenita	7	0,01	99,61
RN0130	Anomalia di Morning Glory	7	0,01	99,61
RN0290	Camptodattilia familiare	7	0,01	99,62
RCG070	Deficit familiare di lipasi lipoproteica	7	0,01	99,63
RN0080	Disautonomia familiare/sindrome di Riley-Day	7	0,01	99,63
RFG140	Distrofia endoteliale di Fuchs	7	0,01	99,64
RCG040	Malattia delle urine a scioppo di acero	7	0,01	99,65
RFG050	Malattia di Kennedy	7	0,01	99,65
RN1370	Sindrome di Alstrom	7	0,01	99,66
RN0740	Sindrome di Ivemark	7	0,01	99,67
RN0400	Sindrome di Jackson-Weiss/craniosinostosi-ipoplasia mediofacciale-anomalie dei piedi	7	0,01	99,67
RCG100	Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita	7	0,01	99,68
RN0470	Sindrome oto-palato-digitale	7	0,01	99,68
RN0560	Discheratosi congenita	6	0,01	99,69
RFG140	Distrofia di Cogan/distrofia corneale anteriore	6	0,01	99,70
RM0050	Fascite diffusa	6	0,01	99,70
RC0160	Ipfosfatasia	6	0,01	99,71
RI0070	Malattia da inclusione dei microvilli	6	0,01	99,71
RF0070	Mioclono essenziale ereditario	6	0,01	99,72
RFG070	Miopia centronucleare	6	0,01	99,72
RFG070	Miopia desmin storage	6	0,01	99,73
RN1640	Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica	6	0,01	99,73
RNG060	Sindrome di Ellis-Van Creveld	6	0,01	99,74
RNG040	Sindrome di Hallermann-Streiff/disostosi oculomandibolare	6	0,01	99,75
RNG070	Sindrome di netherton	6	0,01	99,75
RN0530	Cheratosi follicolare acuminata	5	0,00	99,76
RC0070	Deficienza congenita di zinco/acrodermatite enteropatica	5	0,00	99,76
RNG060	Displasia craniometafisaria/osteocondroplasia	5	0,00	99,76
RFG140	Distrofia corneale endoteliale posteriore polimorfa	5	0,00	99,77
RFG010	Malattia di Alexander	5	0,00	99,77
RF0010	Malattia di Alpers	5	0,00	99,78
RA0010	Malattia di Hansen	5	0,00	99,78
RN0860	Sindrome di de Morsier/displasia setto-ottica	5	0,00	99,79
RN1740	Sindrome di Walker-Warburg	5	0,00	99,79
RN1170	Sindrome proteo	5	0,00	99,80
RN0830	Bloom sindrome di	4	0,00	99,80
RF0290	Congiuntivite lignea	4	0,00	99,80
RFG140	Cornea guttata	4	0,00	99,81
RCG070	Ipbetalipoproteinemia	4	0,00	99,81
RP0060	Kernittero	4	0,00	99,81
RCG120	Lesch-Nyhan malattia di	4	0,00	99,82
RFG010	Leucodistrofia metacromatica	4	0,00	99,82
RFG010	Malattia di Krabbe	4	0,00	99,83
RN0140	Persistenza della membrana pupillare	4	0,00	99,83
RN0360	Sindrome di Coffin-Siris	4	0,00	99,83
RN1430	Sindrome di Denys-Drash	4	0,00	99,84
RN1120	Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel	4	0,00	99,84
RN1710	Sindrome di Tay	4	0,00	99,84
RN1670	Sindrome pterigio multiplo	4	0,00	99,85
RFG040	Atassia periodica	3	0,00	99,85
RF0050	Atrofia dentato rubropallidoluysiana	3	0,00	99,85
RF0240	Atrofia essenziale dell'iride	3	0,00	99,86
RCG050	Citrullinemia	3	0,00	99,86
RFG040	Degenerazione spinocerebellare di Holmes (atrofia cerebello olivare)	3	0,00	99,86
RN1440	Displasia oculo-digito-dentale	3	0,00	99,86
RFG140	Distrofia corneale reticolare	3	0,00	99,87
RN0590	Eritrocheratodermia variabile	3	0,00	99,87
RC0050	Leprecaunismo	3	0,00	99,87
RN1580	Malattia di norrie	3	0,00	99,88
RFG060	Neuropatia sensoriale ereditaria	3	0,00	99,88

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RN1130	Sindrome branchio-oculo-facciale	3	0,00	99,88
RN0800	Sindrome di Antley-Bixler	3	0,00	99,88
RB0040	Sindrome di Gardner	3	0,00	99,89
RQ0010	Sindrome di Gerstmann	3	0,00	99,89
RCG140	Sindrome di Maroteaux-Lamy	3	0,00	99,89
RN1030	Sindrome di Pallister-Hall	3	0,00	99,89
N1600	Sindrome di Pearson	3	0,00	99,90
RN1070	Sindrome di Robinow	3	0,00	99,90
RN1680	Sindrome trico-dento-ossea	3	0,00	99,90
RN0480	Sindrome trisma pseudocamptodattilia	3	0,00	99,91
RCG120	Xantinuria	3	0,00	99,91
RDG010	Anemie sideroblastiche	2	0,00	99,91
RN0150	Blue rubber bleb nevus	2	0,00	99,91
RN0270	Defornita' di sprengel	2	0,00	99,91
RFG130	Degenerazione marginale	2	0,00	99,92
RNG060	Displasia diastrofica e pseudodiastrofica	2	0,00	99,92
RNG040	Displasia fronto-facio-nasale	2	0,00	99,92
RNG040	Displasia maxillonasale	2	0,00	99,92
RFG140	Distrofia combinata della cornea	2	0,00	99,92
RFG140	Distrofia corneale granulare	2	0,00	99,92
RFG140	Distrofia corneale maculare	2	0,00	99,93
RN0580	Eritrocheratodermia simmetrica progressiva	2	0,00	99,93
RNG070	Ittiosi Hstrix, Curth-Macklin type	2	0,00	99,93
RFG010	Malattia di Canavan	2	0,00	99,93
RNG060	Malattia di Engelmann	2	0,00	99,93
RCG140	Malattia di Morquio	2	0,00	99,94
RC0140	Malattia di Waldmann	2	0,00	99,94
RN1110	Sequenza da ipocinesia fetale	2	0,00	99,94
RN0450	Sindrome cerebro-costomandibolare	2	0,00	99,94
RN0340	Sindrome di Adams-Oliver	2	0,00	99,94
RN0370	Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC)	2	0,00	99,95
RN0900	Sindrome di Fryns	2	0,00	99,95
RN1470	Sindrome di Hay-Wells	2	0,00	99,95
RC0020	Sindrome di Kallmann (ipogonadismo con anosmia)	2	0,00	99,95
RN0980	Sindrome di Meckel	2	0,00	99,95
RN1000	Sindrome di Nager	2	0,00	99,95
RP0020	Sindrome fetale da acido valproico	2	0,00	99,96
RN1160	Sindrome oculo-cerebro-cutanea	2	0,00	99,96
RN1690	Sindrome trombocitopenica con assenza di radio	2	0,00	99,96
RCG040	Alaninemia	1	0,00	99,96
RC0130	Atransferrinemia congenita	1	0,00	99,96
RFG130	Degenerazione nodulare	1	0,00	99,96
RFG040	Degenerazione parenchimatosa corticale cerebellare	1	0,00	99,96
RNG060	Displasia spondiloepifisaria tarda	1	0,00	99,96
RFG080	Distrofia di Erb	1	0,00	99,97
RFG140	Distrofia di Meesmann	1	0,00	99,97
RFG110	Distrofia ialina della retina	1	0,00	99,97
RNG050	Distrofia toracica asfissiante	1	0,00	99,97
RFG140	Distrofie stromali della cornea	1	0,00	99,97
RP0010	Embriofetopatia rubeolica	1	0,00	99,97
RL0010	Eritrocheratolisi hiemalis	1	0,00	99,97
RCG050	Iperammoniemia ereditaria	1	0,00	99,97
RCG070	Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo iib	1	0,00	99,97
RNG070	Ittiosi tipo harlequin	1	0,00	99,97
RNG050	Kniest displasia	1	0,00	99,97
RD0060	Malattia di Chediak-Higashi	1	0,00	99,98
RC0100	Malattia di Farber	1	0,00	99,98
RFG010	Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	1	0,00	99,98
RFG060	Malattia di Refsum	1	0,00	99,98
RCG070	Malattia di Tangier	1	0,00	99,98
RFG090	Malattia di von Eulenburg	1	0,00	99,98
RFG050	Malattia di Werdnig-Hoffman	1	0,00	99,98
RFG060	Neuropatia assonale gigante	1	0,00	99,98
RFG060	Neuropatia congenita ipomielinizzante	1	0,00	99,98
RFG110	Retinite punctata albescens/fundus albinus	1	0,00	99,98

Codice esenzione	Nome della patologia rara	n.	%	% cumulativa
RN0440	Sequenza sirenomelica	1	0,00	99,98
RN0730	Short sindrome	1	0,00	99,99
RN1630	Sindrome acrocallosa	1	0,00	99,99
RN0810	Sindrome di Baller-Gerold	1	0,00	99,99
RF0220	Sindrome di Behr	1	0,00	99,99
RN0920	Sindrome di Hermansky-Pudlak	1	0,00	99,99
RCG140	Sindrome di Hunter	1	0,00	99,99
RCG140	Sindrome di Hurler	1	0,00	99,99
RN0970	Sindrome di Marshall	1	0,00	99,99
RN1550	Sindrome di Marshall-Smith	1	0,00	99,99
RF0260	Sindrome di Oguchi	1	0,00	99,99
RN1060	Sindrome di Roberts	1	0,00	99,99
RN1090	Sindrome di Schinzel-Giedion	1	0,00	100,00
RN1750	Sindrome di Weill-Marchesani	1	0,00	100,00
RN1260	Sindrome di Wildervanck	1	0,00	100,00
RN0460	Sindrome femoro-facciale	1	0,00	100,00
RP0030	Sindrome fetale da idantoina	1	0,00	100,00
RN0720	Sindrome Merrf/epilessia mioclonica e fibre rosse irregolari	1	0,00	100,00
	Totale	109100	100,00	

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di giugno 2015, 3° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di
Sanità Roma, luglio 2015*