

MANUALE

del Registro IMER

(Allegato al rapporto annuale 2004)

Manuale del Registro IMER

1. Introduzione

- 1.1 Premessa
- 1.2 Breve storia del registro
- 1.3 Mission
- 1.4 Obiettivi
- 1.5 Le strutture che concorrono al funzionamento del registro

2. Metodologia di rilevamento

- 2.1 Metodologia di rilevamento delle malformazioni nei nati
- 2.2 Metodologia di rilevamento delle malformazioni nelle interruzioni volontarie di gravidanza
- 2.3 Scheda di rilevamento

3. Definizioni e criteri di inclusione nello studio

- 3.1 Definizioni
- 3.2 Criteri di inclusione nello studio
- 3.3 Anomalie non incluse nella registrazione

4. Registrazione

- 4.1 Registrazione delle schede
- 4.2 Valutazione della completezza dell'informazione
- 4.3 Validazione clinica e qualità dell'informazione

5. Classificazione e codifica delle malformazioni

- 5.1 Classificazione delle malformazioni
- 5.2 Codifica della malformazioni
- 5.3 Codifiche del Registro IMER per una maggior definizione e dettaglio del difetto

6. Codifica variabili della scheda di rilevamento

7. Immissione dei dati su supporto magnetico

7.1 Archiviazione schede

8. Integrazione con i Flussi Informativi Regionali

8.1 Denominatori CedAP

8.2 Schede CedAP

8.3 Interruzioni di gravidanza

8.4 SDO

9. Validazione dei dati

9.1 Validazione codifica variabili

9.2 Validazione codifica delle malformazioni ICD9 e ICD 10

10. Valutazione della qualità del registro e utilizzo di indicatori

10.1 Indicatori di qualità

10.2 Interpretazione degli indicatori di qualità dei dati

11. Elaborazioni

11.1 Produzione tabulati trimestrali

11.2 Elaborazioni statistiche utilizzando il sito IMER

11.3 Elaborazioni statistiche utilizzando EDMP

12. Sorveglianza e valutazione allarmi

13. Aggiornamento dell'archivio storico nel sito IMER

14. Trasmissione dati ai Registri internazionali

14.1 Trasmissione dati al Registro EUROCAT

14.2 Trasmissione dati al Registro ICBDMMS

15. Divulgazione dei risultati

15.1 Tabelle di risultati personalizzati e elaborazioni statistiche utilizzando il sito IMER

16. Attività di ricerca

17. Sicurezza e uso dei dati IMER

17.1 Accesso e uso dei dati IMER

17.2 Sicurezza

18. Produzione e gestione del software

19. Allegati al manuale del Registro IMER

- 19.1 Lettera ai genitori del probando
- 19.2 Rete informativa: Referenti e delle Strutture Assistenziali – Universitarie e del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) coinvolte nelle attività del Registro.
- 19.3 Scheda di rilevamento
- 19.4 Guida alla compilazione e codifica della scheda
- 19.5 Richiesta di supplemento di indagine
- 19.6 Procedura per la ricerca di eventuali errori di codifica o di registrazione
- 19.7 Procedura per la produzione di tabelle standard
- 19.8 Project Proposal IMER

1. Introduzione

1.1 Premessa

Le anomalie congenite sono la conseguenza di errori della morfogenesi riconducibili a fattori genetici o ambientali o alla loro interazione che alterano i processi dello sviluppo embrionico. Se considerate singolarmente, rappresentano per lo più condizioni rare, tuttavia la prevalenza alla nascita di malformazioni congenite, evidenti entro la prima settimana di vita, è circa il 2% (1:50). La loro frequenza varia da un caso su circa 150-200 nati per le cardiopatie congenite nel loro complesso, ad un caso ogni circa 11000-12000 nati per la gastroschisi; nel loro insieme risultano numericamente importanti interessando circa il 5-6% dei bambini entro l'anno di età.

L'impatto delle malformazioni sulla morbilità e sulla mortalità è rilevante: si stima che un quinto dei ricoveri pediatrici e il 39% in reparto di terapia intensiva pediatrica sia dovuto ad anomalie congenite e che esse siano responsabili del 30% della natimortalità e del 48% della mortalità nei bambini nati a termine.

L'identificazione delle malformazioni congenite riveste un significato clinico assistenziale rilevante per i numerosi e multidisciplinari interventi che si rendono spesso necessari. La presenza da molti anni del Registro IMER in Emilia Romagna ha permesso la creazione di competenze mediche e chirurgiche, che hanno reso possibile identificare percorsi assistenziali per anomalie specifiche (cardiopatie, schisi facciali) e la offerta di consulenza genetica per i rischi riproduttivi. L'integrazione delle competenze che coinvolgono neonatologi, pediatri, ostetrici, genetisti e altri operatori della sanità è quindi sempre più necessaria per un'adeguata gestione delle complesse problematiche assistenziali delle malformazioni congenite.

I registri delle anomalie congenite rivestono un ruolo rilevante per l'attività di sorveglianza epidemiologica, di pianificazione e valutazione degli interventi sanitari e di educazione sanitaria in quanto possono realizzare la raccolta, conservazione ed elaborazione di dati relativi a soggetti con anomalie congenite in una identificata area geografica ed in un periodo di tempo definito. L'analisi dei dati raccolti dai registri permette di effettuare stime di prevalenza e incidenza delle anomalie congenite e di valutarne la distribuzione spazio-temporale consentendo l'identificazione di eventuali sottopopolazioni a rischio.

I registri sono stati utilizzati anche per verificare allarmi ecologici da sostanze chimiche disperse nell'ambiente come il Benomyl, un antifungino usato in agricoltura (esperienza dei registri italiani coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità) o da contaminazione da radiazioni, come dopo il disastro di Chernobyl (esperienza europea coordinata dal registro europeo EUROCAT).

La necessità di creare dei "network" sia a livello nazionale (Coordinamento Italiano dei Registri con il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità www.iss.it/publ/rapp/2002/) che a livello internazionale (EUROCAT www.eurocat.ulster.ac.uk/ e ICBDMMS o «Clearinghouse» www.icbd.org/) ha lo scopo di mettere in comune l'esperienza acquisita da ciascun Registro e poter concertare linee di ricerca comuni e garantisce la possibilità di confronto e l'analisi condivisa dei risultati ottenuti e indirizza la ricerca e la valutazione di fattori eziologici.

L'attività di questi network prevede incontri periodici con la discussione dei risultati ottenuti e la proposta di nuove linee di ricerca comuni. La Storia del Registro è disponibile nel sito IMER <http://www.unife.it/imer/>.

L'impatto della comunicazione della diagnosi di patologia malformativa è sempre stato oggetto di attenzione da parte di tutti i collaboratori IMER. Al fine di fornire informazioni ai genitori sull'indagine, è stata preparata una lettera "**Lettera ai genitori del probando**", rilasciata dal responsabile della compilazione della scheda nel corso dell'intervista, nella quale è richiesta la collaborazione all'indagine, specificato l'utilizzo dei dati e garantita sicurezza e riservatezza di essi (Allegato 19.1).

La gestione del Registro è responsabilità del Gruppo di coordinamento organizzativo insieme a quello scientifico che si incontrano mensilmente. Il Gruppo ha il compito di mantenere attivo il Registro garantendo i contatti con i referenti dei diversi ospedali, di valutare i dati raccolti e di assicurare il ritorno dell'informazione. Questo ultimo punto è vitale per i partecipanti e per la Regione Emilia Romagna che riconosce e finanzia il Registro fin dal 1978, anno di inizio. Rilevanti sono le riunioni annuali e il sito web (www.unife.it/imer/) nel quale è possibile prendere visione di dati aggregati e, per i partecipanti con password, produrre statistiche dei propri dati.

Il manuale prodotto quest'anno, è un documento informativo finalizzato alla descrizione del sistema di gestione per la qualità, utilizzabile sia come riferimento interno che come strumento di visibilità e trasparenza verso organizzazioni o soggetti che si rapportano con il registro IMER: sono regole organizzative a cui tutto il personale si attiene nell'espletare le attività quotidiane; rappresenta il documento di riferimento per le attività gestionali e scientifico-professionali svolte all'interno del registro.

Lo scopo del manuale è descrivere la struttura organizzativa, le responsabilità, i processi, le procedure e le risorse messe in atto per mantenere sotto controllo le attività svolte, ed, assieme alle procedure gestionali ad altri documenti di pianificazione della qualità, costituisce il riferimento per la verifica delle attività del Registro e per l'identificazione delle azioni di miglioramento.

Il manuale descrive la politica e gli obiettivi del Registro e vuole essere una "guida conoscitiva" alle modalità con cui i processi e le attività del Registro vengono gestiti per garantire la qualità delle prestazioni erogate e definisce le relative responsabilità.

1.2 Breve storia del registro Storia del Registro

Il Registro ha iniziato l'attività nel 1978 con l'adesione volontaria di pochi centri collaboranti, interessando negli anni tutti i punti nascita della Regione. Il registro è costituito dai referenti, da un coordinamento scientifico ed un coordinamento organizzativo. Dal 1978 il Registro è riconosciuto e finanziato dalla Regione Emilia Romagna con la finalità di produrre dati sulla prevalenza delle malformazioni congenite, di contribuire alla sorveglianza spaziale e temporale, di condurre studi di valutazione su interventi sanitari (screening prenatali e neonatali), di costituire un centro di riferimento epidemiologico e clinico per i difetti congeniti. Dal 1980 fa parte del Network Europeo dei Registri delle Malformazioni Congenite (EUROCAT www.eurocat.ulster.ac.uk) e dal 1995 dell' International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBDMS <http://www.icbdsr.org/>).

Grazie a queste collaborazioni è stato possibile partecipare a studi di epidemiologia analitica e descrittiva in programmi collaborativi internazionali. In collaborazione con EUROCAT sono state stabilite linee guida per la sorveglianza e per la gestione degli allarmi. Il Registro partecipa inoltre al coordinamento dei Registri italiani delle malformazioni congenite costituitosi presso l'Istituto Superiore di Sanità allo scopo di condividere le esperienze di vari registri, proporre linee di ricerca comuni, produrre dati epidemiologici sulle malformazioni congenite a livello nazionale (Rapporti ISTISAN (<http://www.iss.it/publ/rapp/>)).

Dal 2000 il Registro si è dotato di un sito WEB (<http://www.unife.it/imer/>) che, in maniera interattiva, consente ai partecipanti non solo la visione dei dati epidemiologici globali, ma fornisce anche la possibilità di produrre statistiche ad hoc. Dal 2003 è iniziata una stretta collaborazione con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna. Dal 2004 è stato stabilito un collegamento con la rete regionale dei Servizi di Genetica Medica (<http://www.geneter.it>) allo scopo di completare la raccolta di informazioni sulla patologia malformativa genetica/sindromica e/o cromosomica diagnosticata all'interno della rete.

1.3 Missione del registro

Il Registro ha definito come propria missione il miglioramento continuo dell'indagine delle malformazioni congenite e della qualità delle informazioni raccolte. Nell'ambito di tale missione ed all'interno dell'organizzazione il Registro si colloca come strumento per realizzare un'integrazione multiprofessionale ed un miglioramento continuo delle competenze professionali, culturali e delle capacità, al fine di garantire efficacia, efficienza ed affidabilità, nel rispetto ed a salvaguardia dei principi etici e deontologici di coloro che sono direttamente coinvolti nel sistema.

1.4 Obiettivi

L'obiettivo primario del Registro IMER è la registrazione e la sorveglianza delle malformazioni congenite nella regione Emilia Romagna.

Obiettivi particolari dell'indagine sono:

- Valutare periodicamente la prevalenza alla nascita delle malformazioni e le loro variazioni di frequenza nel tempo e nello spazio rispetto al "base-line", attraverso la raccolta e la registrazione dei dati delle malformazioni congenite in Emilia-Romagna
- Effettuare la sorveglianza di malformazioni congenite selezionate in Emilia-Romagna
- Creare un database per la ricerca di fattori eziologici delle malformazioni congenite
- Valutare l'efficacia di interventi di Sanità pubblica
- Stabilire l'impatto dell'introduzione di nuovi screening prenatali
- Costituire un network di collaborazioni cliniche e di strutture di diagnostica e di ricerca, in grado di rispondere alle necessità assistenziali e diagnostiche dei bambini con anomalie congenite
- Rappresentare un centro di riferimento per l'informazione sulla patologia malformativa rivolta al personale sanitario e alla popolazione sulla, la diagnosi e il trattamento delle malformazioni congenite e consulenza genetica per i rischi di occorrenza e ricorrenza
- Sviluppare collaborazioni con altri flussi informativi regionali e con altri registri di patologia, nazionali e internazionali.

1.5 Le strutture che concorrono al funzionamento del Registro

L'organizzazione e l'attività del Registro sono affidate al coordinamento organizzativo, al coordinamento scientifico e ai referenti dei punti nascita degli ospedali della Regione Emilia Romagna che aderiscono all'indagine. L'insieme dei Referenti e delle strutture assistenziali - universitarie e del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) - coinvolte nelle attività del Registro, ne costituiscono la **Rete informativa** (Allegato 19.2).

Il **Coordinamento scientifico** è costituito da medici (pediatri e neonatologi) da lungo tempo collaboranti con il registro, con esperienza clinica e di ricerca nel campo delle malformazioni congenite (Allegato 19.2).

Il **Coordinamento organizzativo** è costituito dal Responsabile del Registro, da un Dirigente medico specialista in genetica medica, un Tecnico informatico (TI), un Responsabile della segreteria, un Responsabile dei rapporti con l'estero (Tabella 1).

Tabella 1. Schema organizzativo dell'indagine: Responsabilità del coordinamento organizzativo

Responsabilità / Attività	Resp. del Registro IMER	Dir. Medico	TI	Respons. Segreteria Organizz.	Respons. contatti estero	Coord. scientifico
1.Registrazione		C		R		
2. Codifica malformazioni, farmaci, patologie familiari	C	R				
3. Codifica variabili		C		R		
4. Immissione dati nel software			R			
5. Validazione dati	C	R	C	C		C
6. Integrazione flusso CedAP		C	R			C
7. Archiviazione supporto cartaceo		C	C	R	C	
8. Aggiornamento archivio e backup			R			
9. Sorveglianza malformazioni	R	C	C			C
10. Produzione reports	R	C	C			C
11. Ritorno della informazione	R	C	C	C	C	C
12. Contatti con estero	C	C			R	C
13. Produzione e gestione del software			R			

C= collabora

R= responsabile

2. Metodologia di rilevamento

2.1 Metodologia di rilevamento delle malformazioni nei nati

I Centri partecipanti all'indagine sono costituiti dalle Unità operative (U.O.) di ostetricia e di neonatologia o di pediatria della Regione Emilia Romagna. La segnalazione delle malformazioni congenite viene effettuata da neonatologi e pediatri, i quali esaminano di "routine" i neonati alla nascita o nei giorni di permanenza al nido e identificano, o sospettano, la malformazione. Questo tipo di rilevamento non consente di identificare quelle malformazioni che per la loro natura, non presentano sintomatologia ad esordio precoce; tuttavia tale limite è stato deciso sia per la necessità di disporre di un tempestivo rilevamento delle malformazioni congenite che dalla pratica impossibilità di seguire l'intera popolazione neonatale oltre la permanenza al nido.

Informazioni dettagliate sulla anamnesi personale e familiare paterna e materna, sulla gravidanza (esposizione a farmaci e/o sostanze tossiche) ed eventuali accertamenti eseguiti (diagnosi prenatale, cariotipo, malattie materne) sono raccolte nel corso di una intervista con le madri dei probandi, usando una scheda di rilevamento appositamente preparata costituita da 191 variabili. Gli altri flussi regionali CedAP (Certificato di Assistenza al Parto) e SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera) sono fonti complementari di accertamento. Il flusso SDO permette la rilevazione delle malformazioni congenite anche in periodi successivi al periodo neonatale.

Le schede di rilevazione per il nato morto o per l'aborto spontaneo riportano, quando disponibili, gli accertamenti diagnostici adottati per l'inquadramento della condizione (es. autopsia, cariotipo).

Il Centro di Coordinamento del registro richiede che le schede compilate siano inviate con cadenza periodica.

2.2 Metodologia di rilevamento delle malformazioni nelle interruzioni volontarie di gravidanza

Dal 1996 l'IMER raccoglie dati relativi alle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) a seguito della diagnosi prenatale di malformazioni congenite. Il tabulato annuale delle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) del II° trimestre effettuate nei Presidi ospedalieri e nelle Case di cura private della regione è fornito al registro IMER dallo specifico flusso informativo regionale (entro la fine del III° trimestre dell'anno successivo all'interruzione). Il tabulato comprende informazioni relative al numero della cartella clinica, allo stabilimento del ricovero, alla data di nascita della madre, alla cittadinanza e residenza materna, alla settimana di gestazione e data di interruzione di gravidanza. In accordo con la legge 194/78, non sono presenti informazioni sulla eventuale presenza di malformazioni congenite. Per completare il rilevamento con informazioni disponibili nelle cartelle cliniche, il coordinamento organizzativo del registro invia ai rispettivi centri partecipanti il listato dei casi. I referenti collaboranti all'Indagine compilano le schede di rilevazione con le informazioni disponibili nelle cartelle cliniche.

2.3 Scheda di rilevamento

La Scheda di rilevamento (Allegato 19.3) è lo strumento utilizzato dal registro per la raccolta delle informazioni relative ai casi con malformazioni congenite. La scheda è in formato cartaceo ed è scaricabile dal sito IMER (<http://www.unife.it/imer/>). Ogni variabile è stata definita nei criteri di compilazione e di successiva codifica.

La rilevanza delle variabili nell'indagine è stata definita in tre livelli:

- **12 variabili fondamentali o core variables** (centro di nascita, numero scheda, data di nascita del probando, sindrome/malformazioni, data della diagnosi, sesso, singolo/gemello, tipo di nascita, peso, lunghezza alla nascita, settimane di gestazione, sopravvivenza, età materna);
- **16 variabili necessarie** (data di morte, condizione alla diagnosi, primo test prenatale positivo, cariotipo, autopsia, data di nascita materna, residenza materna, professione materna, scolarità materna, cittadinanza materna, malattie materne, genitura, fecondazione assistita, assunzione farmaci in gravidanza, consanguineità, familiarità per patologia malformativa);
- le **rimanenti variabili** sono utili per la sorveglianza degli allarmi e di studi eziologici.

Le variabili fondamentali sono evidenziate in grigio nella scheda e adempiono al debito informativo con il registro EUROCAT.

3. Definizioni e criteri di inclusione nello studio

Per ottenere uniformità nella valutazione e nella descrizione delle malformazioni e per stabilire i criteri di inclusione ed esclusione di una determinata anomalia nello studio IMER sono utilizzate le seguenti definizioni:

3.1 Definizione

Malformazione: difetto morfologico di un organo o di una sua parte o di una larga regione del corpo che risulta da un anormale processo di sviluppo intrinseco. Può essere ricondotta a un'etiologia monogenica, cromosomica o multifattoriale¹.

Esempio: Labiopalatoschisi.

“Disruption” o Lacerazione: sono provocate dalla distruzione di un tessuto di per sé normale e conseguono all'azione di agenti fisici, chimici, meccanici ed infettivi, come pure di tipo ischemico. A secondo dell'epoca nella quale avviene l'evento possono portare ad anomalie isolate o complesse².

Esempio: bande amniotiche.

Deformazione: alterazione morfologica conseguente all'azione di forze di tipo meccanico, per lo più estrinseche, le quali comprimono il feto e determinano un'alterazione della postura e/o dei movimenti cui consegue la modificazione della forma e della posizione di uno o più organi di per sé strutturalmente normali².

Esempio: anomalie degli arti in paziente con agenesia renale bilaterale e oligoidramnios

Displasia: sono dovute ad un'alterazione dell'organizzazione cellulare di un determinato tessuto. Nella maggior parte dei casi dovute a mutazioni geniche e in alcuni casi sono caratterizzate da specifiche alterazioni della biochimica cellulare. Possono essere localizzate (nevi, angiomi) o sistemiche (displasie scheletriche) o colpire tessuti diversi fra loro (displasie neuroectodermiche)².

Un esempio: Osteogenesi imperfetta

Sequenza: le varie anomalie conseguono tutte ad un'unica anomalia iniziale².

Un esempio: Mielomeningocele, paralisi arti inferiori, piede torto

Sindrome: insieme di anomalie che fanno parte in maniera costante o quasi costante di un determinato quadro clinico e derivano da un unico fattore eziologico che ha agito contemporaneamente sui vari tessuti interessati.

Un esempio: sindrome di Down².

Associazione: insieme di anomalie multiple, non sono riconducibili ad alcuno dei meccanismi precedenti, ma fanno parte del quadro clinico con una frequenza tale da non poter essere attribuita al solo caso².

Un esempio: associazione di Vater.

Nato vivo: il prodotto del concepimento di qualsiasi età gestazionale, completamente espulso o estratto dalla madre che, dopo la separazione da essa, respiri o mostri una qualunque evidenza di vitalità come: pulsazioni cardiache, del cordone ombelicale o qualsiasi movimento della muscolatura volontaria sia che il cordone ombelicale sia stato reciso oppure no. (Definizione OMS)

Nato morto: il prodotto del concepimento di 28 settimane di gestazione (196 gg) o più, completamente espulso o estratto dalla madre che non mostri una qualunque presenza di vitalità come: respiro spontaneo o dopo stimolazioni, pulsazioni cardiache o del cordone ombelicale (Definizione OMS). Questa definizione viene usata nel registro IMER. Per la legislazione italiana la durata minima della gestazione perché un decesso possa essere considerato come nato morto, è stata fissata a 180 giorni.

Aborto (spontaneo): il prodotto del concepimento con meno di 28 settimane di gestazione (fino a 195 gg), completamente espulso o estratto dalla madre, che non mostri alcuna evidenza di vitalità come: respirazione spontanea, pulsazioni cardiache o del cordone ombelicale, o movimenti della muscolatura volontaria. (Definizione OMS). Questa definizione viene usata nel registro IMER. Per la legislazione italiana per aborto si intende l'interruzione spontanea della gravidanza che si verifichi prima del 180° giorno dall'inizio della gestazione.

Età gestazionale: viene calcolata dal giorno dell'inizio dell'ultima mestruazione. L'età gestazionale si esprime in giorni compiuti o in settimane compiute. (Definizione OMS)

Peso alla nascita: E' il primo peso di un feto o neonato ottenuto dopo la nascita; tale determinazione dovrebbe essere ottenuta preferibilmente entro la 1° ora di vita, prima che significative perdite di peso possano avvenire. (Definizione OMS)

Bibliografia

- 1) J.Pediatr. 100n. 1 pp160-165,1982.
- 2) Difetti Congeniti e Patologia Genetica. S. Volpato e E. Calzolari in Pediatria Generale e Specialistica 1997. Guido Gnocchi editore.

3.2 Criteri di inclusione nello studio

Le seguenti **malformazioni devono essere riportate solo se multiple o di dimensioni superiori a 4 cmq:**

- Appendici cutanee
- Nevi
- Angiomi
- Emangiomi
- Glomus tumor
- Linfangiomi
- Nevi linfatici
- Chiazze blu mongoliche

Malformazioni che vanno chiaramente specificate

Le seguenti condizioni di difficile diagnosi, se presenti come singola malformazione, vanno considerate solo se successivamente confermate.

- Soffio cardiaco
- Anca instabile – segno di Ortolani positivo
- Condizioni di piede varo e valgo di origine posturale
- Ipospadi: va specificato il grado di ipospadia

3.3 Anomalie non comprese nella registrazione

Alcune anomalie che non comportano rilevanti ripercussioni funzionali, mediche o chirurgiche (anomalie minori), non sono considerate quando si presentano come condizione isolata. Vengono invece registrate quando fanno parte di quadri malformativi complessi.

A livello Europeo la lista delle anomalie minori, se presenti in condizione isolata, da non rilevare è maggiore e risponde alla necessità di ridurre per queste condizioni, più difficilmente definibili, la variabilità intra-registri.

La Tabella 2 sottostante riporta le anomalie minori e il codice specifico Codice ICD9-BPA e ICD10-BPA, quando presente. Con asterisco sono indicate le corrispondenze IMER e EUROCAT per l'esclusione.

Tabella 2: Anomalie minori escluse se presenti in condizione isolata

Anomalia minore esclusa dal Registro EUROCAT	Codice ICD9-BPA	Codice ICD10-BPA
* Esclusa dal Registro IMER		
Capo		
Aberrante pattern della capigliatura	757470-1	
Occipite piatto	754040/2	
Dolicocefalia	754030	Q67.2
Plagiocefalia – asimmetria della testa	754050-1	Q67.3
Sperone osseo occipitale		
Terza fontanella		
Macrocefalia	742400-9	Q75.3
Asimmetria facciale	754000-1	Q67.0
Compressione facciale	754010	Q67.1
Altre deformità congenite del cranio, faccia e mandibola	754000	Q67.4
Idrocefalo come risultato di prematurità *		
Regione oculare		
Pliche epicantiche	743630	
Epicanto inverso		
Fessure palpebrali rivolte verso l'alto		
Fessure palpebrali rivolte verso il basso		
Fessure palpebrali corte		
Ectropion congenito	743610	Q10.1
Entropion congenito	743620	Q10.2
Altre malformazioni congenite della palpebra	743630	Q10.3
Distopia dei canti		
Iptelorismo	756020-1	Q75.2
Ipotelorismo	756022	
Stenosi o restringimento del dotto lacrimale*	743650	Q10.5

Sclera blu	743450	Q13.5
Orecchie		
Forma primitiva	744230-1	Q17.3
Assenza dell'elice		Q17.3
Orecchie asimmetriche	744240	Q17.3
Orecchie retroposizionate		Q17.3
Microtia	744210	Q17.2
Macrotia	744200-1	Q17.1
Orecchie protuberanti	744230	Q17.3
Trago assente		
Lobulo doppio	744100-1	Q17.0
Auricola accessoria, appendice preauricolare	744100-1 744110 744120	Q17.0
Fossetta auricolare		
Seno o cisti preauricolare	744410	Q18.1
Meato uditivo esterno ristretto		
Orecchie bassoposte	744240/2	Q17.4
Orecchio a "pipistrello", orecchio prominente	744220	Q17.5
Malformazione minore e non specificata dell'orecchio	744300	Q17.9
Anomalie dell'orecchio riconducibili a deformità *		
Naso		
Narici piccole		
Ale indentate		
Anomalie del naso riconducibili a deformità *		
Regione orale		
Micrognazia bordeline	524000 524050	
Frenuli aberranti		
Ipoplasia dello smalto		
Denti malformati		
Palato ogivale	750240	Q38.50
Lingua « a cravatta »	750000	Q38.1

Macroglossia	750120	Q38.2
Macrostomia	744800-1	Q18.4
Microstomia	744810	Q18.5
Macrochelia	744820	Q18.6
Collo		
Collo lievemente palmato		
Seno, fistola o cisti di schisi branchiale	744400-4	Q18.0
Seno o cisti preauricolare	744410	Q18.1
Altre schisi branchiali	744480	Q18.2
Torticollo	756860	Q68.0
Mani		
Duplicazione dell'unghia del pollice		
Unghie ampie o ipertrofiche	757510	Q84.5
Plica palmare singola/anormale *	757200 757210 757220	Q82.80
Dermatoglifi inusuali	757200- 757290	
Clinodattilia (5)	755507	
Dita corte (4, 5)	755581-5	
Piedi, Arti		
Sindattilia (2-3 dita dei piedi)	755123	
Divario tra le dita del piede (1-2)	755603	
Alluce ampio e tozzo		
Dita dei piedi corte (4,5)	755681-5	
Unghie ampie o ipertrofiche	757510	Q84.5
Calcaneo prominente		
Anca scattante, sublussazione o anca instabile	754310- 754320	Q65.3-Q65.6
Metatarso varo o metatarso addotto	754520-2	Q66.2
Alluce varo – altra deformità vara congenita del piede *	755600-2	Q66.3
Piede torto o piede calcaneovalgo	754600-2	Q66.4
Piede piatto congenito	754610	Q66.5
Metatarso varo – altra deformità valga del piede	754600/3	Q66.6

Piede cavo	754702	Q66.7
Piede torto di origine posturale – altra deformità congenita del piede	754700-2	Q66.8
Deformità congenita del piede non specificata	754730/1 754790	Q66.9
Cute		
Emangioma (oltre alla faccia o collo)		
Nevo pigmentato – nevo congenito non neoplastico	757380/1	Q82.5
Nevo flammeo	757380	Q82.50
Nevo a fragola	757380	Q82.51
Linfangioma	228100	
Macchia depigmentata		
Ectopia dei capezzoli	757650	
Capezzoli accessori	757650	Q83.3
Macchie caffè-latte		
Angioma	228000	
Lanugine persistente	757450	
Macchia mongoloide	757380/2	Q82.52
Scheletro		
Cubito valgo	755540-1	
Sterno prominente	756360-1	Q67.7
Sterno incavato	756360-1	Q67.6
Torace a scudo, altre deformità congenite del torace	756360 754810	Q67.8
Deformità congenite del rachide		Q67.5
Ginocchia valghe	755640-1	
Ginocchia vare	755640/2	
Genu recurvatum	754400 754430	Q68.21
Incurvamento congenito del femore	754400-1	Q68.3
Incurvamento congenito della fibula e tibia	754410-3	Q68.4
Incurvamento congenito delle ossa lunghe delle gambe non specificato	754420	Q68.5
Spina bifida occulta *	756100	Q76.0
Fossetta sacrale	756175-6	

Costa cervicale	756200	Q76.5
Cardiovascolare		
Assenza o ipoplasia dell'arteria ombelicale, arteria ombelicale singola *	747500	Q27.0
Murmure cardiaco funzionale o non specificato	785200	
Pervietà del dotto arterioso se età gestazionale < 37 settimane *	747000	Q25.0
Stenosi dell'arteria polmonare periferica	747320-5	
Polmonare		
Stridore laringeo congenito	748360	Q31.4
Laringomalacia	748300/4	Q31.4
Tracheomalacia	748320	Q32.0
Gastro-intestinale		
Ernia iatale	750600-1	Q40.1
Stenosi del piloro	750510	Q40.0
Diastasi dei retti	756703	
Ernia ombelicale*	553100 553200	
Ernia inguinale*	550000- 550999	
Diverticolo di Meckel	751000-751010	Q43.0
Disordini funzionali gastro-intestinali		Q40.21, Q43.20, Q43.81, Q43.82
Renale		
Reflusso vescico-ureterale-reflusso renale	753230-753240	Q62.7
Idronefrosi con una dilatazione pelvica minore di 10 mm		
Rene gigante e iperplastico	753340	Q63.3
Genitali esterni		
Criptorchidismo, testicolo non disceso	752500-752530	Q53
Testicolo ectopico non specificato		
Idrocele del testicolo	778600	
Fimosi, Prepuzio ridotto *		
Imene imperforato	752430-1	Q52.3
Fusione delle labbra	752440/2	Q52.5
Altre		

Malformazione congenita non specificata	759990	Q89.9
Anomalie cromosomiche		
Traslocazioni o inversioni bilanciate in individui normali	758400-758420	Q95.0, Q95.1

Il registro IMER utilizza, oltre il capitolo malformazioni congenite –ICD9 e il capitolo Q-ICD10 e alle codifiche riportate nella tabella soprastante, anche le seguenti codifiche:

Tabella 3. Elenco di Malformazioni/condizioni note incluse nella casistica del registro IMER

Malformazione/condizione nota	ICD9-BPA	ICD10-BPA
Neoplasie maligne del sistema nervoso, strutture endocrine, altre sedi	192000-199000	C71, C73-C75, C80
Neoplasie benigne del sistema nervoso, strutture endocrine, altre sedi	210000-229000	D33- D36
Disordini adrenogenitali	255200-255290	E25.0 - E25.9
Distrofia miotonica congenita	359000-359900	G71.0 - G71.9
Patologie metaboliche	270000-27990	E70 - E90
Paralisi faciale	351000	G51.0
Denti neonatali	520600	K00.6
Anomalie della mandibola, micrognazia	524000	K07.00
Sindromi da trasfusione placentare	762300	P02.3
Idrope fetale non dovuta a isoimmunizzazione	778000	P83.2
Ritardo di crescita intrauterino (IUGR)	764900	P05.9

4. Registrazione

4.1 Registrazione delle schede

Le schede di rilevazione dei casi con malformazioni congenite sono compilate dai referenti dei punti nascita partecipanti al registro IMER e trasmesse, tramite consegna diretta o via posta, al Centro di coordinamento del registro, presso l'Istituto di Genetica Medica di Ferrara, con cadenza periodica. L'operatore della Segreteria Organizzativa è responsabile della registrazione cartacea delle schede di rilevamento sul registro locale del punto nascita inviante la scheda e sul registro generale.

Nel **registro locale** di ogni punto nascita, suddiviso per anno di nascita del probando, sono segnalate le seguenti informazioni: 1) il numero locale della scheda (riportato nella scheda dal referente del punto nascita o, se non presente, attribuito consecutivamente secondo la numerazione nel registro); 2) il numero generale della scheda (attribuito consecutivamente secondo la numerazione nel registro); 3) il cognome e il nome del probando (se nato vivo o nato morto) oppure la dicitura "IVG" se si tratta di interruzione terapeutica di gravidanza; 4) la data di nascita del probando (gg/mm) e, nel caso che il nome del probando non permetta una chiara indicazione del sesso o in caso di interruzione terapeutica di gravidanza, il sesso del caso malformato; 5) la descrizione della malformazione/i e/o della condizione nota segnalata nella scheda. Il registro locale è l'unico registro che riporta il riferimento nominale dei casi.

Nel **registro generale**, suddiviso per anno di nascita del probando, vengono riportate le seguenti informazioni: 1) il numero generale della scheda (attribuito consecutivamente secondo la numerazione nel registro); 2) il numero locale della scheda (segnalato nella scheda dal referente del punto nascita o, se non presente, attribuito consecutivamente secondo la numerazione nel registro); 3) la codifica della/e malformazione/i e/o della condizione nota, (sistema di codifica ICD9-BPA e ICD10-BPA); 4) la descrizione della malformazione/i e/o della condizione nota segnalata nella scheda. Il numero generale, il numero locale e la descrizione della malformazione/i e/o della condizione nota sono registrati in un primo tempo e, quando vengono attribuite le specifiche codifiche delle malformazioni, queste ultime vengono successivamente riportate nel registro.

Le **condizione ad eziologia nota** (sindromi, anomalie da teratogeni ambientali) sono registrate dal medico genetista in uno specifico registro per poter rapidamente accedere a questi casi rari per i quali esistono problemi di codifica dettagliata. Nel registro è riportato il numero generale delle schede (n°/aa) per ogni condizione nota rilevata (con specifico codice ICD9-BPA e ICD10-BPA).

4.2 Valutazione della completezza dell'informazione

Dopo la registrazione, le schede di rilevamento pervenute al Centro di coordinamento del registro sono riviste dal responsabile della segreteria organizzativa che ne valuta la completezza e la congruenza delle informazioni riportate.

In caso di mancanza di informazioni fondamentali o necessarie e di informazioni dettagliate della/e malformazione/i e/o della condizione nota del caso in esame si attiva una **Richiesta di supplemento di indagine** per il completamento della scheda, tramite specifica modulistica, compilata dal medico genetista delegato ed indirizzata ai referenti dei punti nascita (Allegato 19.5).

4.3 Validazione clinica e qualità dell'informazione

Il medico genetista è responsabile della validazione clinica e della valutazione della qualità dell'informazione relativa alle malformazioni/condizioni note riportate nelle schede di rilevamento.

La validazione clinica comprende la valutazione della descrizione del tipo di malformazione in esame, in particolare se è specificata la sede anatomica della malformazione, la sua lateralità (monolaterale/ bilaterale) e la presenza di altre malformazioni associate, la valutazione delle malformazioni riportate nei casi sindromici e la conferma diagnostica della condizione nota tramite test genetico appropriato.

E' inoltre valutata la presenza dell'informazione relativa alle patologie familiari, in particolare la patologia malformativa, per individuare eventuali situazioni ad elevato rischio riproduttivo.

In caso di mancanza di informazioni dettagliate relative alla descrizione delle malformazioni segnalate, alle patologie familiari e ad eventuali esposizione a teratogeni (patologie croniche materne, esposizione a farmaci) che potrebbero modificare l'inquadramento diagnostico del caso in esame, si attiva una richiesta di supplemento di indagine per il completamento della scheda tramite specifica modulistica, compilata dal medico genetista, indirizzata ai referenti dei punti nascita.

5. Classificazione e Codifica

5.1 Classificazione delle malformazioni

Le malformazioni in un soggetto malformato possono presentarsi isolate o associate ad altre anomalie congenite.

La malformazione è classificata in **isolata** quando l'anomalia segnalata è unica oppure se una anomalia maggiore (definita come anomalia che comporta ripercussioni funzionali, mediche e chirurgiche) è associata ad una anomalia minore (definita come anomalia che non comporta ripercussioni funzionali, mediche o chirurgiche ma solo estetiche) appartenente allo stesso apparato (es. ipospadia e criptorchidismo) oppure di diverso apparato (es. arteria ombelicale unica, angiomi).

Il Registro IMER classifica i difetti cardiaci congeniti non associati ad altre anomalie extracardiache come **cardiopatie isolate**. Questa "etichetta" permette di identificare i casi con cardiopatia isolata e mantenere nello stesso tempo la codifica dettagliata delle diverse malformazioni cardiache.

Le malformazioni sono classificate come **associate** quando sono presenti due o più malformazioni maggiori. I casi che presentano malformazioni associate sono suddivisi in:

- **cromosomici**, quando la condizione è riconducibile ad una anomalia cromosomica;
- **condizioni note** (sindromi, sequenze o associazioni);
- **anomalie congenite multiple non identificate (MCA)**, quando il quadro clinico presentato non è inquadrabile entro una specifica condizione nota.

5.2 Codifica delle malformazioni

L'utilizzo di un sistema comune di codifica a livello dei registri europei e internazionali ha lo scopo di riassumere il testo scritto non standardizzato della patologia malformativa del probando in un linguaggio omogeneo e standardizzato a livello nazionale e internazionale che permetta l'analisi dei dati sia per la sorveglianza che per la ricerca. Fin dall'inizio dell'attività del registro (1978) a tuttora, il codice internazionale ICD9 modificato in accordo alla British Pediatric Association (BPA) con l'estensione fino alla sesta cifra è stato usato e, dal 2002, è stato adottato anche il codice internazionale ICD10 con l'estensione a una cifra della BPA. La codifica in ICD9-BPA è utilizzata per le analisi di routine e di ricerca dell'intero database IMER e per il confronto con i flussi informativi nazionali mentre la codifica ICD 10 è usato al livello internazionale. Il dataset standard di ogni caso include la codifica fino a un massimo di 7 malformazioni e una condizione nota (sindrome, sequenza o associazione) corredata dal testo scritto.

La codifica delle malformazioni e/o condizione nota viene attribuita dal medico genetista del coordinamento scientifico/organizzativo del registro IMER.

Le linee guida di codifica attualmente utilizzate dal Registro IMER sono:

- ICD9 BPA extensions
- Q chapter with BPA extensions
- Liste di linee guida per migliorare e uniformare la codifica delle MC in ICD9 e ICD10
- Definition of New EUROCAT Subgroups (Version January 2006)
- EUROCAT Clinical Definitions of Subgroups
- EUROCAT New List of Minor Anomalies (for use from birth year 2005)

- EUROCAT Guide 3: For the description and classification of Congenital Limb Defects
- EUROCAT Guide 6: Definition and Coding of Syndromes
- EUROCAT Cardiac Defects Coding Clinic

Le linee guida di codifica attualmente utilizzate dal Registro IMER sono disponibili nel sito: www.eurocat.ulster.ac.uk

Per evitare problemi della non completa sovrapposizione tra ICD9 e ICD10 è stata prodotta una tabella di confronto. Nella tabella sottostante sono riportati i sottogruppi e le malformazioni con la specifica codifica ICD9-BPA ICD10-BPA e le anomalie escluse. Sono inoltre aggiunti alcuni codici ICD9-BPA a 5 e 6 cifre per una più precisa inclusione/esclusione di alcune malformazioni non perfettamente corrispondenti nei due sistemi di codifica.

Tabella 4. Confronto delle codifiche ICD9 e ICD10

Sottogruppi	ICD9-BPA	ICD10-BPA	Commenti
Sistema Nervoso	740000-740990, 741000-741990, 742000-742990	Q00, Q01, Q02, Q03, Q04, Q05, Q06, Q07	
Difetti del tubo neurale (DTN)	740000-740990, 741000-741990, 742000-742090	Q00, Q01, Q05	
Anencefalia	740000-740290	Q00	
Encefalocele	742000-742090	Q01	Esclude associazione con anencefalia
Spina Bifida	741000-741990	Q05	Esclude associazione con anencefalia o encefalocele
Idrocefalo	742300-742390,	Q03	Esclude 742320: Idranencefalia;
Microcefalia	742100	Q02	Esclude associazione con DTN
Arinencefalia / Oloprosencefalia	742260	Q041/ Q042	
Occhio	743000-743990	Q100, Q104, Q106-Q107, Q11-Q15	Esclude Q135
Anoftalmia / microftalmia	743000 – 743100	Q110, Q111, Q112	
Anoftalmia	743000	Q110, Q111	
Cataratta congenita	743320	Q120	
Glaucoma congenito	743200	Q150	
Orecchio, faccia e collo	744000-744990	Q16, Q178, Q183, Q187- Q189	
Anotia	744010	Q160	
Difetti cardiaci congeniti	745000-745990, 746000-746990, 747000-747400	Q20-Q26	Esclude PDA isolato con età gestazionale <37 settimane (ICD9: 7470; ICD10: Q250)
Tronco arterioso comune	745000-745010	Q200	
Trasposizione dei grandi vasi	745100-745190	Q203	
Ventricolo unico	745300	Q204	
Difetto interventricolare (DIV)	745400-745499	Q210	
Difetto interatriale (DIA)	745500-745590 745610	Q211 –Q21.18	
Difetto interatrioventricolare (AVSD)	745620-745680	Q212	
Tetralogia di Fallot	745200-745210	Q213	
Atresia e stenosi della tricuspidale	746100-746110	Q224	

Anomalia di Ebstein	746200	Q225	
Stenosi valvola polmonare	746010	Q221	
Atresia valvola polmonare	746000	Q220	
Atresia/stenosi valvola aortica	746300	Q230	
Cuore sinistro ipoplasico	746700	Q234	
Cuore destro ipoplasico	746790	Q226	
Coartazione della aorta	747100-747190	Q251	
Totale ritorno venoso polmonare anomalo	747420	Q262	
Respiratorio	748000-748990	Q30 - Q34	Esclude Q314, Q320
Atresia coane	748000	Q300	
Malformazione adenomatoide cistica del polmone	748480	Q3380	
Schisi orofacciali	749000-749090, 749100-749190, 749200-749290	Q35 - Q37	
Labioschisi con o senza palatoschisi	749100-749190, 749200-749290	Q36, Q37	
Palatoschisi	749000-749090	Q35	Esclude associazione con labioschisi (Q36-Q37)749100-749290,
Sistema digestivo	750000-750990, 751000-751990, 7566 750000-750290	Q38 – Q39, Q402-Q409, Q41-Q45	Esclude Q381, Q382, Q3850, Q4021, Q430, Q4320, Q4381 Q4382
Atresia esofagea con o senza fistola tracheoesofagea	750300-750310	Q390-Q391	
Atresia o stenosi duodenale	751100-751100	Q410	Esclude se pancreas anulare (Q451, 75172)
Atresia o stenosi di alter parti dell'intestino tenue	751110-751120	Q411-Q418	
Atresia e stenosi anorettale	751210-751240	Q420 - Q423	
Morbo di Hirschsprung	751300-751330	Q431	
Atresia dei dotti biliari	751650	Q442	
Pancreas anulare	751720	Q451	
Ernia diaframmatica	756610	Q790	
Difetti della parete addominale	756710, 756700, 756790	Q792, Q793, Q795	

Gastroschisi	756710	Q793	
Onfalocele	756700	Q792	
Urinario	753000-753990, 756720, 752610	Q60-Q64, Q794	Esclude Q627, Q633
Agenesia renale bilaterale inclusa sequenza di Potter	753000	Q601, Q606	Esclude unilaterale
Patologia cistica renale	753100-753190	Q61	
Idronefrosi congenita	753200-753290	Q620	
Estrofia vescica e/o epispadia	753500, 752610	Q641, Q640	
Valvole uretrali posteriori e/o prune belly	753600, 756720	Q6420, Q794	
Genitali	752000-752490, 752600-752609, 752620, 752700-752990	Q50-Q52 , Q54-56	Esclude Q523, Q525
Ipospadi	752600-752609	Q54	
Sesso indeterminato	752700-752790	Q56	
Arti	754300-754890, 755000-755990,	Q650-Q652, Q658-Q659, Q660, Q681- Q682, Q688, Q69 - Q74	Esclude Q6821
Riduzione degli arti	755200-755490, 755600-755690 Include 755610-	Q71-Q73 Include Q72.7	
Riduzione arto superiore	755200-755290	Q71	
Riduzione arto inferiore	755300-755390	Q72	
Completa assenza di un arto	755200, 755300, 755400	Q710, Q720, Q730	
Piede torto - equinovaro	754500	Q660	
Dislocazione e/o displasia dell'anca	754300	Q650-Q652, Q6580, Q6581	
Polidattilia	755000-755090	Q69	
Sindattilia	755100-755190	Q70	
Artrogriposi multipla congenita	755800	Q743	
Muscolo-scheletrico	754000-754290, 756000-756590, 756800-756990 Include 752800- Q79.80	Q750-751, Q754-Q759, Q761-Q764, Q766-Q769, Q77, Q78,	

		Q796-Q799	
Nanismo tanatoforo	756443, 756445	Q771	
Sindrome di Jeunes	756400	Q772	
Acondroplasia	756430	Q774	
Craniosinostosi	756000-756009	Q750	
Bande amniotiche	762800	Q7980	
Altre malformazioni	747500-747990, 757000-757990, 759000-759790 Include 759699	Q27, Q28, Q80-Q85 Q89	Esclude Q270, Q825, Q8280, Q833, Q845, Q899 Esclude 759700 (MCA)
Asplenia	759000	Q8900	
Situs inversus	759300-759390	Q893	
Gemelli congiunti	759400-759490	Q894	
Disordini della pelle	757100-757190, 757300-757390	Q80-Q82	
Embriopatie da teratogeni	Include 760700-760740 760760-760888 760800-760890	Q86, P350, P351, P371	
Embriopatia feto- alcolica	760760	Q860	
Embriopatia da valproato	760700	Q8680	
Embriopatia da Warfarin	760711	Q862	
Embriopatia da infezioni materne	771000 771100, 771210	P350, P351, P371	
Sindromi genetiche e microdelezioni	759800-759890, 2791000,756030, 756040, 756060	Q87, Q936, D821	
Anomalie cromosomiche	758000-758390, 758500-758990	Q90-Q92, Q93 , Q96- Q99	Esclude microdelezioni Q936 Esclude Traslocazioni Bilanc. Q95 758400
Trisomia 21/sindrome di Down	758000-758090	Q90	
Trisomia 13/sindrome di Patau	758100-758190	Q914-Q917	
Trisomia 18/ sindrome di Edward	758200-758290	Q910-Q913	
45,X/ sindrome di Turner	758600, 758610, 758620, 758690	Q96	
47,XXY/ sindrome di Klinefelter	758700-758790	Q980-Q984	
Sindrome di Cri-du- chat	758310	Q934	
Sindrome di Wolff- Hirschorn	758320	Q933	

Tutte le anomalie *	740000-749990, 750000-759990, 279100, 228100, 771000, 771100, 771210	D215, D821, D1810, P350, P351, P371	Esclude tutte le anomalie minori
----------------------------	--	---	-------------------------------------

* Tutte le anomalie = Tutti i casi con anomalia congenita, escludendo i casi con anomalie minori isolate. I casi con una o più di una anomalia sono contati una sola volta nel sottogruppo "Tutte le anomalie".

In aggiunta al capitolo delle malformazioni ICD9 e ICD10, le seguenti malformazioni sono incluse nel Registro IMER:

Tabella 5. Codifica delle malformazioni non incluse nel capitolo dei codici Q –ICD10 e ICD9

Malformazione/condizione nota	ICD9-BPA	ICD10-BPA
Sindrome DiGeorge	279100	D821
Igroma cistico	228100	D1810
Rosolia congenita	771000	P350
CMV congenita	771100	351
Toxoplasmosi congenita	771210	P371
Emangioma (maggiore di 4 cm2)	228000	D180
Teratoma sacrococcigeo	238000	D215

5.3 Codifiche IMER per una maggior definizione e dettaglio del difetto

Il registro ha preparato codifiche specifiche per alcune malformazioni congenite al fine di una maggior definizione e dettaglio di alcune malformazioni:

- **Difetti interventricolari (DIV):** la codifica a 4 cifre dei difetti interventricolari è 7454; a questa è aggiunta la 5° cifra per identificare la sede e la 6° cifra per la dimensione. Il codice ICD10 codifica difetti interventricolari come Q21.0, senza alcuna altra specificazione.

Tabella 6: Definizione e dettaglio del tipo di difetto: Difetti interventricolari (DIV)

Sede (5° cifra)	ICD 9 4 cifre	ICD 9 5° cifra	Dimensione (6° cifra)	ICD 9 6° cifra
Subaortico	7454	3	Piccolo (<3 mm)	1
Perimembranoso	7454	4	Medio (3-5 mm)	2
Muscolare	7454	5	Grande (>5 mm)	3
Multiplo/Trabecolare	7454	8	Sconosciuta	9
Sconosciuta	7454	9		

- **Difetti in riduzione degli arti.** Con la codifica studiata dal Registro IMER è possibile distinguere i difetti in riduzione in monolaterali o bilaterali, longitudinali preassiali e postassiali, trasversi, intercalari split e multipli.

Tabella 7: definizione e dettaglio del tipo di difetto: riduzione degli arti

	→ ARTI INFERIORI	TRASVERSO		LONGITUDINAL E PREASSIALE		LONGITUDINAL E POSTASSIALE		INTERCALARE		SPLIT		MULTIPLO
		MONO	BIL	MONO	BIL	MONO	BIL	MONO	BIL	MONO	BIL	
ARTI SUPERIORI												
	↓											
TRASVERSO												
MONOLATERALE	101100	121111	121112	121121	121122	121131	121132	121141	121142	121151	121152	121160
BILATERALE	101200	121211	121212	121221	121222	121231	121232	121241	121242	121251	121252	121260
LONGITUDINALE PREASSIALE												
MONOLATERALE	102100	122111	122112	122121	122122	122131	122132	122141	122142	122151	122152	122160
BILATERALE	102200	122211	122212	122221	122222	122231	122232	122241	122242	122251	122252	122260
LONGITUDINALE POSTASSIALE												
MONOLATERALE	103100	123111	123112	123121	123122	123131	123132	123141	123142	123151	123152	123160
BILATERALE	103200	123211	123212	123221	123222	123231	123232	123241	123242	123251	123252	123260
INTERCALARE												
MONOLATERALE	104100	124111	124112	124121	124122	124131	124132	124141	124142	124151	124152	124160
BILATERALE	104200	124211	124212	124221	124222	124231	124232	124241	124242	124251	124252	124260
SPLIT												
MONOLATERALE	105100	125111	125112	125121	125122	125131	125132	125141	125142	125151	125152	125160
BILATERALE	105200	125211	125212	125221	125222	125231	125232	125241	125242	125251	125252	125260
MULTIPLO	106000	126011	126012	126021	126022	126031	126032	126041	126042	126051	126052	126060

6. Codifica delle variabili della scheda di rilevamento

La codifica delle variabili della scheda di rilevamento si esegue usando la **Guida alla compilazione e codifica della scheda** (Allegato 19.4). Dal 2003 sono utilizzati:

- il codice internazionale ISCO-88 per l'attività occupazionale dei genitori
www.ilo.org/public/english/bureau/stat/class/isco.htm
- il codice ISTAT per la cittadinanza
- il codice internazionale ATC per i farmaci (www.who.it)

7. Immissione dei dati su supporto magnetico

Dopo la registrazione e la codifica della scheda inizia la fase di informatizzazione con l'immissione dei dati al computer e la loro memorizzazione su supporto magnetico. L'inserimento e l'archiviazione magnetica delle informazioni è supportata da un programma specifico per la registrazione della scheda IMER; questo programma ha memorizzato al suo interno la dimensione e il tipo di dato di ogni variabile e permette un inserimento corretto e compatibile con il database storico dell'IMER.

Il programma permette le seguenti operazioni:

- l'inserimento delle 191 variabili codificate e una descrizione generale delle malformazioni
- una procedura di ricerca di eventuali errori di digitazione e logici.

L'informatizzazione della scheda cartacea copre tutti i dati codificabili; per alcune informazioni (come ad esempio l'albero genealogico, la descrizione dettagliata delle malformazioni) è necessario fare riferimento alla scheda originale.

7.1 Archiviazione delle schede

Dopo la digitazione dei dati e la loro memorizzazione su supporto magnetico, le schede cartacee sono archiviate in appositi contenitori seguendo l'ordine numerico di registrazione dell'anno in corso. I contenitori sono depositati all'interno di armadi chiusi a chiave in accordo con la normativa sulla privacy dei dati sensibili presenti nelle schede cliniche. La consultazione delle schede si rende necessaria quando si deve attingere alle informazioni non codificate e informatizzate. L'accesso all'archivio cartaceo è riservato esclusivamente al personale IMER o a persone autorizzate. Le schede sono mantenute a tempo indeterminato; l'archivio del Registro IMER contiene le schede dal 1978 (anno della fondazione) fino all'anno in corso.

8. Integrazione con i Flussi Informativi Regionali

Il Ministero della Salute, con il Decreto 16 luglio 2001 n. 349, ha dettato i criteri generali del nuovo Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) per la rilevazione degli eventi di nascita, di natalità e di nati affetti da malformazioni. Il nuovo certificato di assistenza al parto costituisce uno strumento omogeneo per la rilevazione dei dati sia di carattere sanitario ed epidemiologico che di carattere socio-economico e rappresenta un'importante fonte di informazione ai fini di indirizzo delle politiche socio-sanitarie a livello nazionale e regionale. Dal 2002 vi è una stretta collaborazione con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna per l'integrazione dei flussi informativi regionali CedAP e SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera) con il flusso IMER.

8.1 Denominatori CedAP

Dal 2002 il registro riceve dal Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della regione Emilia-Romagna i dati annuali relativi al flusso CedAP. Il database CedAP inviato al IMER, relativo ad ogni nato della Regione, con le seguenti informazioni:

- Punto nascita
- Data del parto
- Data di nascita della madre
- Codice ISTAT di residenza materna
- Cittadinanza materna
- Genere di parto (singolo/plurimo)
- Sesso
- Vitalità

Il Registro IMER produce le seguenti informazioni relative ai denominatori dell'anno in esame

- Totale nati vivi e nati morti
- Frequenza per mese di nascita
- Frequenza per classi di età della madre
- (< 20 anni, 20-24 anni, 25-29 anni, 30-34 anni, 35-39 anni, 40-44 anni, >=45)

8.2 Schede CedAP

Il registro riceve dal Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della regione Emilia-Romagna i dati annuali relativi ai nati CedAP nei quali è stata rilevata la presenza di malformazione congenita e che hanno superato i controlli di qualità. Il database inviato contiene tutti i nati malformati registrati nei punti nascita della regione Emilia Romagna e il tracciato record comprende tutte le variabili CedAP.

Per l'integrazione dei due flussi (IMER e CedAP) è stato realizzato un programma capace di identificare le schede IMER e CEDAP appartenenti allo stesso nato malformato e i casi CedAP non presenti nel database IMER. L'integrazione dei flussi informativi ha lo scopo di raggiungere i seguenti obiettivi:

- Completare le eventuali informazioni non presenti nella scheda IMER.
- Aumentare la copertura e la sorveglianza del registro IMER sul territorio regionale.

Non essendo possibile, per decreto legge 196/2003, ricevere dal Servizio Sanitario le informazioni relative al nome e cognome della madre o il suo codice fiscale, in quanto dati personali o sensibili, la ricerca degli abbinamenti tra i due flussi viene eseguita utilizzando altre informazioni comuni nei due tracciati record:

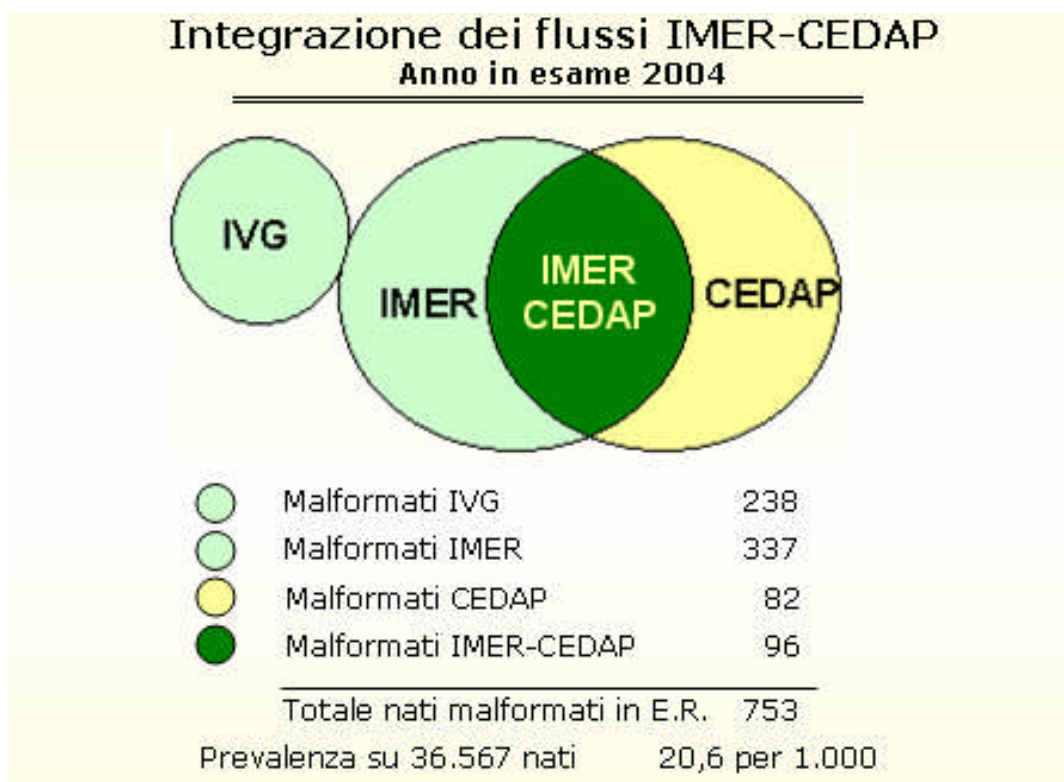
- Data di nascita del probando
- Data di nascita della madre
- Data di nascita del padre
- Residenza della madre
- Stabilimento o punto nascita
- Sesso del probando

La probabilità di accoppiamento di due record nei due flussi va da un minimo ad un massimo e dipende da quali e quante sono le informazioni in cui si ha corrispondenza nei valori. Nel caso in cui non si raggiunga un totale abbinamento dei dati tra i due record, è eseguito un supplemento di indagine su altre informazioni comuni nei due flussi in modo da ottenere o una "ragionevole certezza" che i due record riguardino lo stesso caso oppure che gli abbinamenti riscontrati siano probabilmente casuali.

Per questa integrazione sulla valutazione, le informazioni controllate sono le seguenti:

- Ultima data mestruale
- Settimane di gestazione
- Codice ICD9 delle malformazioni
- Peso alla nascita

Se dopo questo supplemento di indagine rimangono ancora dubbi sull'attribuzione del caso, è contattato il referente IMER che si attiverà per il recupero delle informazioni mancanti e utili per la soluzione del caso.



I casi CedAP associati ai casi IMER sono etichettati con lo stesso numero identificativo della scheda IMER. I due database sono così uniti da un campo comune e elaborati da un specifico software. Le informazioni mancanti nei malformati IMER possono essere recuperate dai corrispondenti malformati CedAP attivando un processo di integrazione delle informazioni nel database IMER.

I casi CedAP non associati ai casi IMER possono essere:

- Malformati nati nei centri IMER con malformazioni sorvegliate dal Registro e che non sono stati segnalati o registrati dai referenti. Questi casi CedAP sono etichettati come casi validi per l'integrazione. Uno software specifico ricodifica le informazioni dei casi etichettati e li trasforma in casi IMER e li aggiunge al database annuale associando un numero di scheda speciale per il loro riconoscimento.
- Malformati nati nei centri IMER ma con anomalie minori isolate non sorvegliate dal Registro IMER ed esclusi dall'integrazione.

8.3 Interruzioni di gravidanza

I dati inviati annualmente dalla Regione relativi alle interruzioni di gravidanza nel II° trimestre sono utilizzati per integrare le informazioni mancanti nel database IMER.

Uno specifico software analizza i due flussi informativi associando i casi identificati attraverso la data di nascita della madre, la data dell'interruzione e la residenza materna e trasferisce le informazioni mancanti dal dataset regionale al dataset IMER. I dati recuperabili riguardano l'età gestazionale, la cittadinanza, lo stato civile e il titolo di studio, la condizione professionale e non professionale e le precedenti gravidanze della madre.

8.4 SDO

In accordo con la Regione il registro ha condotto specifiche analisi utilizzando il flusso regionale di Dimissione Ospedaliera (SDO). Essendo possibile l'associazione SDO della madre e SDO del nato, è stato realizzato un software che ha permesso di mettere in relazione il flusso regionale con il database IMER utilizzando le date di nascita e la residenza materna.

Le informazioni recuperabili e utili alle indagini riguardano la diagnosi principale alla dimissione (malformazione del nato o patologia materna) e le diagnosi secondarie che coesistono o si sviluppano nel periodo del ricovero e gli eventuali interventi chirurgici effettuati. Queste informazioni sono registrate secondo il sistema di codifica ICD 9 CM.

9. Validazione dei dati

9.1 Validazione codifica variabili

Per effettuare la validazione dei dati inseriti, all'interno dello stesso programma utilizzato per l'immissione dei dati è possibile eseguire una **Procedura per la ricerca di eventuali errori di codifica o di registrazione** (Allegato 19.6). Con l'uso di questa procedura, si esegue il primo livello di validazione dei dati:

- Errori di duplicazione
- Errori di Out of Range
- Errori logici tra due o più informazioni

I dati validati con il primo livello di controllo sono trasformati, con un apposito software, nel formato record EDMP (Eurocat Data Management Programme) compatibile e successivamente importato dal software stesso nel database. Il secondo livello di validazione viene eseguito utilizzando il programma EDMP fornito da EUROCAT che fornisce ulteriori elementi di controllo.

Tutti i records registrati nel database IMER devono essere validati controllando la presenza/assenza dell'informazione nelle 12 variabili fondamentali IMER e le core variables di EUROCAT. L'assenza di informazione nelle variabili fondamentali scatta un supplemento di indagine per il reperimento dei dati mancanti.

Per maggiori informazioni sul tipo di errori ricercati da EDMP si rimanda a "Eurocat Guide 1.3" scaricabile all'indirizzo: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/Guide%201.3.html>.

9.2 Validazione codifica delle malformazioni ICD 9 e ICD 10

La validazione delle codifiche delle malformazioni immesse nel database è eseguita attraverso due tipi di controlli:

- Produzione di un listato dei casi con le seguenti informazioni: numero scheda, classificazione del caso (isolato, cromosomico, condizione nota e MCA), codifica ICD9 BPA, codifica ICD10 BPA e la descrizione della malformazione. Il medico genetista, responsabile della validazione, effettua un controllo manuale della congruenza delle due codifiche attribuite alle malformazioni
- Produzione di un report da un software specifico che permette di comparare, in specifici sottogruppi di malformazione, i codici ICD9 BPA utilizzati nel database IMER con i codici ICD10 BPA utilizzati da EUROCAT.

10. Valutazione della qualità del registro e utilizzo di indicatori

Complessi fattori influenzano la qualità dei dati raccolti da un registro di anomalie congenite: la popolazione considerata, l'accertamento delle malformazioni, l'accuratezza della diagnosi, le definizioni diagnostiche, le metodiche di rilevamento, la gestione dei dati del registro e le risorse disponibili.

Gli elementi considerati nella valutazione della qualità sono la capacità di descrivere in maniera dettagliata ed esaustiva le attività di raccolta, registrazione e analisi della anomalie congenite e l'utilizzo di indicatori di qualità.

10.1 Indicatori di qualità

In accordo con EUROCAT gli **indicatori di qualità** utilizzati sono:

- **Completezza dell'accertamento dei casi**
 - Calcolo delle prevalenze inteso come il rapporto tra il numero dei casi e il numero della popolazione considerata in un determinato istante o in un determinato periodo.
 - La prevalenza totale delle malformazioni congenite è effettuata considerando tutti i casi malformati (codificati secondo ICD10 -capitolo Q- o ICD9 -intervallo 740-759-, includendo i codici D821 - 27910 (S. Di George); D1810 – 2281 (igroma cistico); P350 – 7710 (rosolia congenita); P351 – 7711 (infezione congenita da citomegalovirus), D215 – 77121 (infezione congenita da toxoplasmosi). Le anomalie minori, definite da EUROCAT, sono escluse.
 - Rapporto spina bifida : anencefalia.
 - Prevalenza DTN = Difetti del tubo neurale.
 - Prevalenza di cardiopatie congenite selezionate: cuore sinistro ipoplasico, trasposizione dei grandi vasi, tetralogia di Fallot, coartazione dell'aorta e tronco arterioso comune.
 - Prevalenza di malformazioni selezionate diagnosticate in epoca postnatale: anomalie del corpo calloso, cataratta, coartazione dell'aorta, malattia di Hirschprung, agenesia renale unilaterale e craniosinostosi.
 - Prevalenza delle condizioni ad inquadramento nosologico noto non riconducibili ad eziologia cromosomica.
 - Prevalenza dei nati morti malformati calcolati sul totale dei nati.

- **Accuratezza della diagnosi**
 - % delle condizioni riconosciute selezionate con specifico codice.
 - % delle malformazioni multiple escludendo i casi con condizioni riconosciute (cromosomiche e non cromosomiche).
 - % morti fetali e interruzioni terapeutiche di gravidanza con autopsia eseguita.
 - % dei casi cromosomici con cariotipo eseguito.
 - % dei casi con condizioni non cromosomiche riconosciute e/o dei casi con malformazioni multiple (con esclusione delle condizioni riconosciute) con cariotipo noto.
 - Prevalenza dei codici con estensione Q-BPA selezionati e dei codici selezionati non specifici.
 - ⇒ Codici Q-BPA selezionati: Q00.00 (anencefalia), Q00.20 (iniencefalia), Q04.00 (agenesia del corpo calloso), Q04.35 (idranencefalia), Q21.10 (difetto interatriale tipo ostium

secundum), Q21.21 (canale atrioventricolare comune), Q25.10 (coartazione aortica preduttale), Q25.11 (coartazione aortica postduttale), Q26.20 (ritorno venoso polmonare anomalo totale-sottodiaframmatico), Q33.80 (m. adenomatoide cistica polmonare), Q37.10 (labiopalatoschisi monolaterale), Q39.11 (atresia esofagea con fistola tracheoesofagea e tasca esofagea inferiore), Q44.20 (atresia biliare intraepatica), Q61.41 (reni multicistici bilaterali), Q64.20 (valvole uretrali posteriori congenite), Q71.31 (assenza o ipoplasia del pollice), Q89.80 (regressione caudale).

⇒ Codici non specifici selezionati: Q04.9 (malformazione cerebrale non specificate), Q05.9 (spina bifida non specificata), Q24.9 (cardiopatía congenita non specificata), Q33.9 (malformazione polmonare non specificata), Q43.9 (malformazione intestinale non specificata), Q54.9 (ipospadia non specificata), Q63.9 (malformazione renale non specificata), Q74.9 (malformazione degli arti non specificata), Q79.9 (malformazione dell'apparato muscoloscheletrico non specificata), Q89.9 (malformazione congenita non specificata), Q99.9 (anomalia cromosomica non specificata).

- **Completezza dell'informazione delle variabili**

- 12 **variabili fondamentali** o core variables (centro di nascita, numero scheda, data di nascita del probando, sindrome/malformazioni, data della diagnosi, sesso, singolo/gemello, tipo di nascita, peso, lunghezza alla nascita, settimane di gestazione, sopravvivenza, età materna).
- 16 **variabili necessarie** (data di morte, condizione alla diagnosi, primo test prenatale positivo, cariotipo, autopsia, data di nascita materna, residenza materna, professione materna, scolarità materna, cittadinanza materna, malattie materne, genitura, fecondazione assistita, assunzione farmaci in gravidanza, consanguineità, familiarità per patologia malformativa)
- Le rimanenti variabili utili al completamento dell'indagine
- Testi scritti per sindromi e malformazioni.

- **Tempestività della trasmissione dei dati**

- Rispetto delle scadenze di invio dei dati al Registro EUROCAT e ICBDMs

- **Disponibilità dei dati riguardanti i denominatori** (Paragrafo 8.1)

10.2 Interpretazione degli indicatori di qualità dei dati

- **Prevalenza totale delle malformazioni congenite:** è attesa una prevalenza totale di almeno 200 per 10.000. Se la prevalenza totale è inferiore, occorre valutare le fonti di informazione e migliorare la registrazione dei dati.
- **Rapporto spina bifida/anencefalia:** il rapporto atteso è circa 1. Rapporti elevati possono indicare una sottototificazione delle interruzioni di gravidanza, specialmente se accompagnati da una bassa prevalenza dei difetti del tubo neurale.
- **Prevalenza DTN = Difetti del tubo neurale:** è attesa una prevalenza minima di 10 per 10.000.
- **Prevalenza di cardiopatie congenite selezionate:** fornisce informazioni sulle fonti dei dati di cardiopatie congenite nel primo mese di vita. È attesa una prevalenza minima di 10 per 10.000.
- **Prevalenza di malformazioni selezionate diagnosticate in epoca postnatale:** fornisce informazioni sulle fonti dei dati dopo il periodo neonatale.

- **Prevalenza delle condizioni non cromosomiche riconosciute:** fornisce informazioni sulla capacità di diagnosticare sindromi e dell'accesso del registro a questi dati.
- **Prevalenza dei nati morti malformati calcolati sul totale dei nati:** fornisce informazioni sulle fonti dei dati delle morti fetali dopo la 20^a settimana. La percentuale di autopsie delle morti fetali ha un impatto sulla sua prevalenza. La prevalenza attesa per tutte le morti fetali è di almeno 4 per 10.000 nati. Regioni con un elevato livello di diagnosi prenatale e di interruzioni di gravidanza possono avere una prevalenza inferiore rispetto ai registri senza interruzioni terapeutiche di gravidanza.
- **% delle malformazioni multiple escludendo i casi con condizioni ad eziologia nota (cromosomiche e non cromosomiche):** una bassa percentuale può essere dovuta ad un incompleto follow-up dei casi diagnosticati con una malformazione.
- **% morti fetali e interruzioni terapeutiche di gravidanza con autopsia eseguita:** fornisce accuratezza della diagnosi includendo le malformazioni non visibili.
- **% dei casi cromosomici con cariotipo eseguito:** fornisce la proporzione dei casi cromosomici verificati sulla base del risultato del cariotipo. Il numero dei casi con diagnosi cromosomica basata sul fenotipo clinico deve essere il più ridotto possibile.
- **% dei casi con condizioni non cromosomiche riconosciute / casi con malformazioni multiple (con esclusione delle condizioni ad eziologia nota) con cariotipo noto:** fornisce una stima della qualità dei metodi diagnostici per i casi con anomalie multiple.
- **Prevalenza dei codici con estensione Q-BPA selezionati:** mostra se il registro utilizza i codici dettagliati dell'ICD10/BPA.
- **Prevalenza dei codici selezionati non specifici:** l'utilizzo di codici non specifici dovrebbe essere evitato. I casi codificati con codici non specifici possono non essere inclusi nelle statistiche di sorveglianza.
- **Variabili obbligatorie:** la completezza delle variabili obbligatorie è attesa vicino al 100% e almeno del 90%.
- **Variabili facoltative:** queste variabili non sono registrate da tutti i registri.
- **Testo scritto per sindromi e malformazioni:** EUROCAT incoraggia i registri a fornire il testo scritto per tutte le sindromi e le malformazioni in aggiunta ai codici delle malformazioni.

11. Elaborazioni e analisi periodica dei dati

11.1 Produzione di tabulati trimestrali

Alla scadenza di ogni trimestre vengono eseguite elaborazioni con produzione di tabulati per la valutazione e validazione dei dati del Registro negli anni in esame.

I tabulati prodotti sono:

- Tabella dei casi registrati nel periodo in esame per centro di nascita
- Listato dei casi per punto nascita con le informazioni utili all'identificazione del caso (numero scheda, tipo di nascita, tipo di gravidanza, data di nascita) e le malformazioni codificate secondo il sistema ICD 9 e relativa etichetta descrittiva
- Calcolo della prevalenza regionale e provinciale su gruppi selezionati di malformazione.
- Frequenza delle seguenti variabili fondamentali: sesso, tipo di nascita, tipo di gravidanza.
- Tabella con la residenza materna e la provincia di nascita per valutare la migrazione materna attiva e passiva nella Regione.
- Rapporto osservato/atteso su malformazioni selezionate.
- Tabella di confronto tra i dati del registro IMER e il registro EUROCAT.

11.2 Elaborazioni statistiche utilizzando il sito IMER

Il sito IMER è raggiungibile all'indirizzo <http://www.unife.it/imer/> e offre un servizio informativo sugli obiettivi del Registro, sulla sua organizzazione e un servizio di divulgazione medico-scientifico inerente le malformazioni congenite.

Una sezione molto importante del sito è riservata agli utenti con password abilitati ad accedere al database storico.

L'abilitazione consente l'uso delle procedure statistiche che interessano il database IMER .

Le elaborazioni disponibili sono elencate nel paragrafo 15.1.

Per l'uso dei dati ricavati dalle elaborazioni è necessaria l'autorizzazione da parte del Registro IMER.

11.3 Elaborazioni statistiche utilizzando EDMP

Dopo la conversione dei dati IMER nel tracciato record EUROCAT e la successiva fase di import nel programma EDMP, è possibile utilizzare la sezione riservata alle elaborazioni statistiche che permette di generare diversi tipi di reports (listati, frequenze e tabelle).

I reports prodotti da EDMP sono equivalenti a quelli prodotti utilizzando il sito nella sezione riservata solo ai membri EUROCAT.

I tabulati prodotti sono i seguenti:

- Numero totale di casi, numero dei casi per tipo di nascita (nati vivi, nati morti, aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza) e prevalenza totale (per 10.000 nati) nei 96 sottogruppi di anomalie congenite (Tabella 4)
- Totale dei casi, distribuzione per tipo di nascita e prevalenza totale (per 10.000 nati) nei singoli sottogruppi di anomalie congenite

- Tabella dei valori mancanti: per ogni variabile della scheda EUROCAT sono contati i valori omessi e non validi

Un software specifico crea un report che permette di comparare, nei 96 sottogruppi di anomalie congenite, i codici ICD9 utilizzati nel database IMER con i codici ICD10 utilizzati da EUROCAT.

12. Sorveglianza e valutazione allarmi

I dati raccolti nel corso dell'attività del registro hanno creato un data-base di riferimento che ha consentito:

- la descrizione delle caratteristiche della casistica in studio;
- la valutazione della prevalenza alla nascita (rapporto tra il numero dei casi malformati, nati e interrotti, e il totale dei nati) e il confronto statistico tra il numero di malformazioni atteso (in base alle osservazioni precedenti) e quello osservato;
- la distribuzione regionale dei soggetti malformati e i confronti fra i vari anni di studio;
- il confronto con altre casistiche nazionali e internazionali;
- il monitoraggio di malformazioni selezionate in accordo con quanto indicato anche da ricerche internazionali;
- l'attività di ricerca in genetica, embriologia e clinica delle malformazioni congenite;
- la collaborazione con altri registri europei a numerosi progetti di ricerca su temi specifici;
- la produzione di studi epidemiologici e genetici su malformazioni selezionate.

Dal 2000, in accordo con gli altri registri italiani delle malformazioni congenite, il baseline di riferimento per analizzare eventuali variazioni di frequenza nel tempo e nello spazio delle malformazioni è riferito agli anni 1996 -1999 (<http://www.iss.it/publ/rapp/>).

Alcune malformazioni sono state scelte come malformazioni indice da utilizzare per la sorveglianza.

In collaborazione con EUROCAT (<http://www.eurocat.ulst.ac.uk/>) sono state stabilite linee guida per la sorveglianza e per la gestione degli allarmi (cluster). Viene definito allarme l'aggregazione spaziale/temporale di casi con malformazione congenita. Questa aggregazione può avere molte cause alcune delle quali collegate a esposizione localizzate quali inquinanti industriali. E' tuttavia da sottolineare che allarmi possono essere ricondotti ad eventi casuali o essere ricondotti ad artefatti tecnici (come ad esempio modifica delle procedure diagnostiche).

Per la gestione degli allarmi sono previsti 4 momenti:

1. conferma della diagnosi della condizione che ha generato l'allarme e verifica che non vi siano state modifiche nelle procedure diagnostiche.
2. Verifica dell'aggregazione temporale. Devono essere incluse le interruzioni di gravidanza e deve essere considerata l'età gestazionale dei casi.
3. Verifica dell'aggregazione spaziale. Deve essere considerata la presenza di nuovi centri di attrazione clinica di pazienti che giustifichino la concentrazione di casi (anche trasporto in utero). Importante è la determinazione del luogo di residenza .
4. Raccolta dei dati di esposizione. E' certamente la parte più difficile che richiede conoscenze della embriologia della malformazione in studio e della letteratura sui possibili fattori eziologici ambientali collegati. E' necessario raccogliere attente e dettagliate informazioni sulle diverse esposizioni lavorative e voluttuarie; questo lavoro richiede collaborazioni con medici del lavoro, tossicologi ed epidemiologi esperti per una corretta interpretazione dei risultati.

13. Aggiornamento dell'archivio storico nel sito IMER e backup dei dati

L'originale di ciascun documento è conservato in modo tale da essere protetto da uso improprio, furto o distruzione accidentale. Nel caso di supporto informatico i documenti ed i dati sono salvati con modalità di back-up e sistemi di protezione di hardware e software al fine di assicurare il mantenimento dei documenti e dei dati essenziali e prevenire eventuali danneggiamenti dovuti a modifiche non autorizzate che possano compromettere l'integrità delle informazioni.

Dopo l'informatizzazione, l'integrazione con le CedAP e la validazione dei dati, viene effettuata la chiusura dell'archivio dell'anno in esame e l'aggiornamento del database storico del Registro. L'adeguamento dell'archivio storico comporta la messa in rete dei dati, dell'anno in corso, nel sito IMER riservata ai referenti. La chiusura di un dataset annuale attiva la fase di backup dei dati con doppia registrazione di una copia dell'archivio storico su un secondo computer e una su un compact disk.

14. Trasmissione dati ai Registri internazionali

Il Registro IMER trasmette i dati del proprio database ai registri internazionali EUROCAT e ICBDMMS in accordo con le direttive dei rispettivi registri e rispettando le scadenze da essi indicate.

14.1 Trasmissione dati al Registro EUROCAT

Per ogni anno di raccolta dati del database IMER viene trasmesso al EUROCAT. Tutte le variabili fondamentali (core variables) di EUROCAT trasmesse devono essere complete e validate. La trasmissione delle informazioni riguardanti i denominatori deve essere in accordo con le direttive EUROCAT. Prima della trasmissione tutti i dati devono essere validati dalle procedure interne di EDMP. In caso di modifica del database in sede locale, la trasmissione del file aggiornato a EUROCAT deve coinvolgere l'intero dataset annuale e non solo la parte modificata.

In caso di assenza d'informazione per le variabili fondamentali (core variables) di EUROCAT, una procedura EDMP indicherà quale variabile è mancante in modo da poterla completare. Prima della trasmissione è necessario convertire le informazioni registrate nel database annuale IMER nel formato record di EUROCAT. Uno specifico software elabora tutte le schede IMER registrate eseguendo tre tipi di operazioni:

- Esclusione dal database degli aborti spontanei con età gestazionale minore di 20 settimane e dei casi isolati con malformazioni non considerate da EUROCAT (Tabella 3).
- Ricodifica delle variabili IMER nei valori corrispondenti alla stessa variabile nella scheda EUROCAT
- Calcolo delle variabili EUROCAT usando la procedura di conversione variabile IMER in variabili EUROCAT che non hanno corrispondenza nella scheda IMER ma che possono essere quantificate o generate da processi logici/matematici che coinvolgono più informazioni della scheda IMER.

Alla fine della procedura, è generato un file Excel in formato CVS che contiene tutti i casi che hanno superato il filtro di esclusione e le informazioni convertite o elaborate. Il file può quindi essere inviato a EUROCAT utilizzando la posta elettronica.

I dati devono essere inviati rispettando due scadenze: il 15 Febbraio di ogni anno, per il ricevimento dei dati relativi ai casi dei due anni precedenti; il 15 Ottobre per il ricevimento di aggiornamenti.

14.2 Trasmissione dati al Registro ICBDMMS

Annualmente sono trasmessi al Registro internazionale ICBDMMS dati aggregati del database IMER per gruppi di malformazioni selezionate e i denominatori suddivisi per tipo di nascita (nati vivi o morti) e classe di età della madre.

15. Divulgazione dei risultati

Il sito IMER è raggiungibile all'indirizzo <http://www.unife.it/imer/> offre un servizio informativo sugli obiettivi del Registro, sulla sua organizzazione e un servizio di divulgazione medico-scientifico inerente le malformazioni congenite. Nel sito IMER sono riportate le pubblicazioni prodotte dal registro (<http://web.unife.it/progetti/imer/imernew/pubbl.htm>)

I risultati epidemiologici e di ricerca del registro sono regolarmente pubblicate e inviati all'Assessorato della Regione Emilia Romagna. IMER produce:

- rapporti annuali
- newsletter
- relazioni su specifiche condizioni
- riunioni scientifiche e organizzative
- corsi
- pubblicazione scientifiche (riviste nazionale e internazionale)

15.1 Tabelle di risultati personalizzati e elaborazioni statistiche utilizzando il sito IMER

Il sito IMER oltre a presentare informazioni sul registro, offre la possibilità di effettuare, in maniera interattiva, analisi e statistiche producendo informazioni aggregate in tabelle o listati. I responsabili possono accedere, tramite username e password personali, ai singoli dati del proprio centro e fare ulteriori analisi e statistiche e personalizzate sull'intero database.

Prima di ogni elaborazione, è necessario digitare, in un'apposita maschera, i parametri che servono come filtro per il software di ricerca e di elaborazione; tali informazioni riguardano il periodo in esame, la codifica ICD9 per l'individuazione del gruppo specifico di malformazione, il tipo di malformato (isolato o associato), il tipo di nascita (nato o interrotto) e le variabili da considerare nell'analisi.

Le elaborazioni attualmente disponibili sono:

- Listato; è limitato solo ai casi relativi al punto nascita del referente in quanto non produce dati aggregati ma informazioni relative ai singoli malformati. La procedura genera una serie di listati per tipo di informazione (dati sulle malformazioni, dati materni, paterni, dati del probando, anamnesi familiare, farmaci in gravidanza) .
- Frequenza di una variabile; genera una tabella di dati aggregati ad una via relativa alla variabile selezionata e relative percentuali.
- Frequenza di due variabili; genera una tabella di dati aggregati a due vie relativa a due variabili selezionate e relative percentuali.
- Gruppi di malformazione; genera una tabella per anno e per gruppo di malformazione selezionata con conteggio e prevalenza dei casi totali, isolati e associati (Cromosomici, Condizioni note e MCA).
- Patologie in famiglia (anamnesi familiare); elaborazione che crea una tabella e conta i casi per patologia familiare e grado di parentela materno e paterno.

Per l'uso dei dati ricavati dalle elaborazioni è necessaria l'autorizzazione da parte del Registro IMER.

16. Attività di ricerca

I dati raccolti nel periodo in esame hanno creato un data-base che ha consentito attività di ricerca in genetica, embriologia e clinica delle malformazioni congenite. In collaborazione con altri registri europei sono stati portati a termine numerosi progetti di ricerca su temi specifici (vedi pubblicazioni o <http://www.unife.it/imer/>).

I progetti internazionali nei quali è coinvolto il Registro IMER sono disponibili sul website Eurocat <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>

Il Registro è disponibile a fornire dati a enti esterni per attività di ricerca. La richiesta per la collaborazione deve essere definita utilizzando il **Project Proposal** (Allegato 19.8)

17. Sicurezza e uso dei dati IMER

Il Registro IMER promuove l'uso dei dati raccolti per la sorveglianza epidemiologica e la ricerca controllando che i casi rimangano anonimi e i diritti alla privacy degli individui siano rispettati. Attraverso un attento e continuo aggiornamento della conoscenze sul campo, il gruppo IMER svolge un ruolo importante nella corretta interpretazione dei dati raccolti.

17.1 Accesso e uso dei dati IMER

- Informazioni sulle prevalenze di anomalie congenite da dati aggregati sono disponibili nel website <http://www.unife.it/imer>. L'utente deve specificare il periodo in esame (anno) e i codici delle anomalie di interesse, e il software elabora tabelle ad hoc.
- Il website fornisce un elenco dei titoli delle pubblicazioni scientifiche IMER
- Per i Responsabili dei centri partecipanti è consentito l'accesso al database IMER per il proprio centro mediante password fornito dal webmaster .
- I progetti che richiedono l'accesso/ analisi ai dati IMER devono essere proposti mediante richiesta scritta al Responsabile del Registro via e-mail (cls@unife.it) per l'approvazione utilizzando l'apposito modulo (Allegato 19.8). Qualsiasi cambiamento dei dati forniti nel modulo (indirizzo, personale coinvolto ecc.) deve essere comunicato tempestivamente al Responsabile del Registro.
- Il Responsabile del Registro approva il progetto fornendo al richiedente le regole per la sicurezza, l'accesso e l'uso dei dati IMER in vigore.
- Il Responsabile del Registro coinvolge nel progetto le risorse necessarie (genetista medico, statistico, ecc) per consigliare e interpretare i risultati.
- Il Responsabile del Registro decide authorship e riconoscimenti per i lavori scientifici pubblicati .
- I dati forniti devono essere utilizzati solo ed esclusivamente per la ricerca proposta. I cambiamenti degli obiettivi o dello scopo della ricerca vanno concordati con il Responsabile del Registro.
- Le regole per la sicurezza, l'accesso e l'uso dei dati IMER soprascritti si applicano ai ricercatori non appartenenti al gruppo IMER che chiedono accesso ai dati.
- I ricercatori non devono cercare di scoprire l'identità dei casi o loro familiari o contattarli. Qualsiasi tipo di rapporto dei risultati della ricerca non deve fare riferimento ad individui o fornire informazioni che permettono l'identificazione di individui .
- I dati rilasciati dal Registro IMER non devono essere divulgati ai terzi.
- Al completamento della ricerca i dati forniti dal Registro IMER devono essere restituiti o cancellati.
- Qualsiasi pubblicazione o documento ufficiale che include i dati IMER deve definire il livello di coinvolgimento del Registro nell'interpretazione dei risultati . Vi sono 3 situazioni:-
 1. Il Registro IMER ha fornito i dati ma l'interpretazione dei dati forniti è degli autori del lavoro. Il website IMER va incluso nella bibliografia. Un ringraziamento al Registro IMER per i dati forniti e incluso nel rapporto.
 2. Quando i membri del gruppo IMER collaborano attivamente al progetto vanno inclusi come autori. Un ringraziamento al Registro IMER per i dati forniti e incluso nel rapporto insieme al website IMER.
 3. Quando un gruppo molto ampio di membri del gruppo IMER collaborano attivamente al progetto sono nominati come 'Gruppo di Lavoro' e inclusi come autori. Un ringraziamento al Registro IMER per i dati forniti e incluso nel rapporto insieme al website IMER.

- Pubblicazioni scientifiche o documenti ufficiali che include i dati IMER sono richiesti in bozza per permettere un controllo dei dati e la loro giusta interpretazione.
- Il Registro richiede notifica quando un lavoro scientifico è stato accettato e una copia del lavoro finale.
- La partecipazione a uno studio EUROCAT con dati IMER implica l'osservanza delle regole EUROCAT in merito

17.2 Sicurezza

- Per proteggere la privacy dei pazienti, non vanno pubblicati i dati inerenti a meno di 5 casi in un area geografica definita.
- Le cartelle cliniche/schede IMER non devono essere lasciate sul tavolo a vista.
- L'archivio di cartelle cliniche/schede IMER e gli uffici IMER rimangono chiusi al di fuori dell'orario di lavoro.
- Prima di inviare all'esterno dati/analisi, i metodi usati e i risultati ottenuti devono essere validati/approvati dal Gruppo IMER.

18. Produzione e gestione del software

Il tecnico informatico ha il compito e la responsabilità di gestire la parte informatizzata di tutti i processi utilizzati per la gestione del Registro; è compito del tecnico l'analisi e la costruzione di nuovo software e la modifica del software esistente.

I software prodotti e utilizzati nei vari processi sono:

- Programmi di inserimento dati
- Programmi di validazione dati
- Programmi di trasferimento e conversione dati
 - dalla scheda CedAP alla scheda IMER
 - dalla scheda IMER alla scheda EUROCAT
- Programmi di integrazione del Registro IMER con i flussi informativi regionali
 - integrazione dei casi CedAP
 - integrazione delle informazioni dal flusso CedAP, dal flusso SDO e dal flusso delle interruzioni di gravidanza
- Programmi per la produzione di reports
- Gestione del sito del Registro IMER (<http://www.unife.it/imer/>), sia per la parte descrittiva e informativa, sia per quella riservata agli utenti con password e relativa alla parte dinamica con elaborazione statistica sul database IMER e alla produzione di reports.

I linguaggi di programmazione utilizzati per la produzione del software sono:

- Microsoft Access Basic, per i programmi di interrogazione, di gestione e di integrazione del database IMER con i flussi informativi regionali (CedAP, SDO e interruzioni di gravidanza)
- HTML, per la costruzione delle pagine statiche del sito IMER.
- Perl, per la costruzione dei programmi di elaborazione statistica e la produzione di pagine dinamiche del sito IMER