

Pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare
Cinque raccomandazioni della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)

1	<p>Non eseguire test genetici per ricercare mutazioni nel gene dell'enzima Metilen-Tetraidrofolato-Reduttasi (MTHFR).</p> <p>Dal momento che il rischio di sviluppare eventi trombotici è conferito dalla eventuale presenza di iperomocisteinemia, si considera più utile e valido dal punto di vista clinico il dosaggio dell'omocisteina plasmatica, che è influenzato anche da diversi altri fattori.</p> <p>I soggetti eterozigoti o omozigoti per mutazioni del gene <i>MTHFR</i> si sentono - con percezione inappropriata - affetti da malattia genetica rara o ad alto rischio di eventi trombotici. La letteratura scientifica più recente dimostra ampiamente l'assenza di valore predittivo di questo test, sia per la trombosi venosa, sia per altre patologie vascolari, e le principali organizzazioni specialistiche professionali raccomandano di non utilizzare il test nella pratica clinica.</p>
2	<p>Non eseguire test genetici diretti al consumatore, acquistabili su siti internet, farmacie, palestre, istituti di bellezza, senza una prescrizione del medico.</p> <p>I cittadini possono essere indotti in errore circa il reale beneficio di questi test e spesso non sono consapevoli delle limitazioni dei test.</p> <p>Senza la consultazione di un genetista è inoltre difficile interpretare in maniera corretta il risultato del test. È infine accertato che coloro che si sottopongono ai test raramente traggono dei benefici, anche solo modificando il proprio stile di vita o riducendo lo stato di ansia.</p>
3	<p>Non eseguire test genetici per la diagnosi di malattie monogeniche nel percorso di procreazione fisiologica o medicalmente assistita (PMA). Solo nel caso in cui il genetista ravvisi un rischio riproduttivo per una specifica malattia monogenica è indicato il test genetico per quella singola malattia, sul componente a rischio, e – nel caso si tratti di una malattia monogenica autosomica recessiva – il test va esteso anche al partner solo in caso di risultato positivo nel componente a rischio.</p> <p>Occorre raccogliere la storia familiare e riproduttiva di entrambi i componenti della coppia che voglia programmare una gravidanza o che intraprenda il percorso di PMA. I test genetici devono essere proposti solo in base alla storia della famiglia o in considerazione delle pratiche di screening previste nella popolazione o gruppo etnico da cui i componenti hanno origine, o quando previsto da specifiche norme. In assenza di storia familiare di malattia monogenica, le coppie hanno lo stesso rischio per malattie recessive della popolazione generale.</p>
4	<p>Non eseguire la tipizzazione HLA in presenza di diagnosi certa di celiachia o per lo screening di malattia. La tipizzazione HLA-DQ2/DQ8 è appropriata solo in caso di diagnosi dubbia e in categorie a rischio, cioè i familiari di celiaci (per escludere da successivi ripetuti controlli i soggetti che risultino negativi) ed i pazienti affetti da malattie a rischio di celiachia (come: diabete mellito tipo 1, deficienza selettiva di IgA, tiroidite autoimmune, epatite autoimmune, Sindrome di Down, Sindrome di Turner, Sindrome di Williams).</p> <p>Il test ha un valore diagnostico limitato, in quanto le molecole HLA a rischio sono frequenti anche nella popolazione sana e non sono da sole sufficienti a determinare la malattia, che compare soltanto in seguito all'esposizione a fattori ambientali scatenanti ed in presenza di altri fattori genetici. L'analisi dei geni HLA di suscettibilità ha soprattutto valore predittivo negativo, in quanto l'assenza di alleli a rischio rende altamente improbabile lo sviluppo della malattia. Lo scopo del test nei casi indicati è decidere se continuare il follow-up.</p>
5	<p>Non eseguire test di screening non selettivo dei polimorfismi del fattore V (Leiden) e del fattore II (G20210A) in tutti i pazienti con episodi di trombosi venosa, in soggetti sani o in donne in gravidanza senza indicazioni anamnestiche specifiche o prima dell'inizio di trattamento con contraccettivi orali.</p> <p>Secondo raccomandazioni e linee guida nazionali e internazionali il test non dovrebbe essere eseguito al di fuori di specifiche condizioni cliniche, come ad es.: episodi di trombosi venosa in età precoce o presenza di forte storia familiare, con 2 o più parenti affetti nello stesso ramo della famiglia. Il valore predittivo di questi test è limitato. La comunicazione di un possibile aumento di rischio ai soggetti eterozigoti può ingenerare stato d'ansia non motivato e determina il rischio di essere sottoposti a terapie preventive inappropriate.</p>

Attenzione: le informazioni sopra riportate non sostituiscono la valutazione e il giudizio del medico. Per ogni quesito relativo alle pratiche sopra individuate, con riferimento alla propria specifica situazione clinica è necessario rivolgersi al medico curante.

Come si è giunti alla creazione della lista

I test genetici sono in continua crescita e rappresentano una delle maggiori attività dei Servizi di Genetica Medica. L'ultimo censimento SIGU ha evidenziato che nel 2011 sono stati effettuati più di 260.000 test di genetica molecolare (+6% rispetto al 2007). I test genetici sono spesso costosi (in media circa 1000 €) ed hanno importanti conseguenze sui pazienti e sui loro familiari. La SIGU si è impegnata nella definizione del corretto percorso diagnostico nel quale inserire i test genetici, indicando in primis la necessità di una consulenza da parte di genetisti medici o specialisti e definendo gli standard che devono possedere i laboratori che erogano test genetici (<http://www.sigu.net/show/documenti/5/1/linee%20guida>). Il Consiglio Direttivo SIGU, d'intesa con i coordinatori dei Gruppi di Lavoro SIGU (Sanità, Genetica Clinica, Citogenetica, Genetica Molecolare, Farmacogenetica, Genetica Forense ed Epigenetica), si è concentrato sui test eseguiti con maggior frequenza e per i quali risulta essenziale definirne l'appropriatezza: Deficit Metilen-Tetraidrolato-Reduttasi (MTHFR, 18.526 test eseguiti nel 2011); Diagnosi generica di malattie mendeliane in previsione di gravidanze o nel percorso di PMA; suscettibilità alla Celiachia (HLA-DQ2/ DQ8, 11.824 test); Deficit fattore V (F5 Leiden, 24.834 test) e Deficit fattore II (20.393 test).

Principali fonti bibliografiche

1	<ol style="list-style-type: none">1. Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: An overview. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:872-84.2. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. ACMG Factor V. Leiden Working Group. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. Genet Med. 2001;3:139-48.3. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: Results from the MEGA study. Arch Intern Med. 2007;167:497-501.4. Dipartimento Ligure di Genetica (DLG) e dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS Liguria): Raccomandazioni per l'utilizzo dei test genetici per trombofilia in Liguria. http://www.genetica.liguria.it/documents/determina%20trombofilie%20.pdf
2	<ol style="list-style-type: none">1. Bloss CS, Schork NJ, Topol EJ. Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):524-34.2. Roberts JS, Ostergren J. Direct-to-Consumer Genetic Testing and Personal Genomics Services: A Review of Recent Empirical Studies. Curr Genet Med Rep. 2013 Sep;1(3):182-200.3. McGuire AL, Burke W. An unwelcome side effect of direct-to-consumer personal genome testing: raiding the medical commons. JAMA. 2008;300:2669-71.4. Frueh F, Greely H, Green R. The future of direct-to-consumer clinical genetic tests. Nat Rev. 2011;12:511-5
3	<ol style="list-style-type: none">1. Harper J, Geraedts J, Borry P, et al; ESHG, ESHRE and EuroGentest2. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. Hum Reprod. 2014 Aug;29(8):1603-92. European Society of Human Genetics; European Society of Human Reproduction and Embryology: The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics: recommendations of the European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod. 2006 Aug;21(8):1971-3.3. Aress Regione Piemonte. Definizione dell'appropriatezza prescrittiva dei test genetici. http://www2.ress.piemonte.it/cms/progetti-terminati/category/159-progetti-terminati.html?download=573%3Adefinizione-dell-appropriatezza-prescrittiva-dei-test-genetici4. Delib.G.R. Toscana 18 febbraio 2008, n. 114. Protocolli per l'esecuzione di test genetici per infertilità e procreazione medicalmente assistita. Criteri per l'introduzione di nuovi test genetici nel SSR".
4	<ol style="list-style-type: none">1. Aress Regione Piemonte. Definizione dell'appropriatezza prescrittiva dei test genetici. http://www2.ress.piemonte.it/cms/progetti-terminati/category/159-progetti-terminati.html?download=573%3Adefinizione-dell-appropriatezza-prescrittiva-dei-test-genetici2. Federazione Italiana Celiachia (FIC): Raccomandazioni Celiachia e Test HLA. http://www.celiachia.it/public/bo/upload/aic/doc/celiachia_hla_pdf_hr.pdf3. SIGU: Raccomandazioni per esecuzione test HLA per celiachia. http://www.sigu.net/show/documenti/5/1/LINEE%20GUIDA%20SIGU4. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan;54(1):136-60. Erratum in: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Apr;54(4):572.
5	<ol style="list-style-type: none">1. Coppens et al.: Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2008; 6:1474-1477.2. Documento di consenso: Salute della Donna. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva, Conferenza Nazionale di Consenso, 19 febbraio 2009, ISS3. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S: Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007069.4. Screening di trombofilia e indicazioni alla profilassi farmacologica in gravidanza. Linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi (SISSET), maggio 2008 http://www.sisetonline.com/lineeguida/LG5.pdf

Slow Medicine, rete di professionisti e cittadini per una cura sobria, rispettosa e giusta, ha lanciato in Italia nel dicembre 2012 il progetto **"Fare di più non significa fare meglio- Choosing Wisely Italy"** in analogia all'iniziativa Choosing Wisely già in atto negli Stati Uniti. Il progetto ha l'obiettivo di favorire il dialogo dei medici e degli altri professionisti della salute con i pazienti e i cittadini su esami diagnostici, trattamenti e procedure a rischio di inappropriately in Italia, per giungere a scelte informate e condivise. Il progetto italiano è inserito nel movimento Choosing Wisely International. Sono partner del progetto: FNOMCeO, IPASVI, Change, Altroconsumo, Partecipasalute, Federazione per il Sociale e la Sanità della provincia autonoma di Bolzano. Per ulteriori dettagli: www.choosingwiselyitaly.org; www.slowmedicine.it

La Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) riunisce i professionisti che in Italia si occupano di Genetica Umana e Genetica Medica. Questa disciplina svolge un ruolo non piccolo all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. Infatti i servizi di Genetica Medica (che includono più di 500 strutture tra Genetica Clinica e di Genetica di Laboratorio) sono impegnati nella diagnosi e nella ricerca dell'insieme delle malattie (più di 7000) dovute ad alterazioni genetiche, che possono coinvolgere da singoli geni (malattie monogeniche) fino ad interi cromosomi (malattie cromosomiche). Sono più di 1000 i soci SIGU attivi in tutte le regioni, 2/3 dei quali sotto i 50 anni, la maggior parte di sesso femminile (73%), tra i quali i profili di biologo e di medico risultano i più rappresentati (73% e 12%, rispettivamente). Per ulteriori dettagli: www.sigu.net