

Pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare

## Cinque raccomandazioni della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)

<b>1</b>	<p><b>Non eseguire test genetici per ricercare mutazioni nel gene dell'enzima Metilen-Tetraidrofolato-Reduttasi (MTHFR).</b></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>
<b>2</b>	<p><b>Non eseguire test genetici diretti al consumatore, acquistabili su siti internet, farmacie, palestre, istituti di bellezza, senza una prescrizione del medico.</b></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. 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 al test raramente traggono dei benefici, anche solo modificando il proprio stile di vita o riducendo lo stato di ansia.</p>
<b>3</b>	<p><b>Non eseguire test genetici per la diagnosi di malattie monogeniche nel percorso di procreazione fisiologica o medicalmente assistita (PMA).</b></p> <p>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. 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>
<b>4</b>	<p><b>Non eseguire la tipizzazione HLA in presenza di diagnosi certa di celiachia o per lo screening di malattia.</b></p> <p>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). 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>
<b>5</b>	<p><b>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.</b></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

<b>1</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: An overview. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:872–84.</li> <li>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.</li> <li>Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C-&gt;T polymorphism and venous thrombosis: Results from the MEGA study. Arch Intern Med. 2007;167:497–501.</li> <li>Dipartimento Ligure di Genetica (DLG) e dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS Liguria): Raccomandazioni per l'utilizzo dei test genetici per trombofilia in Liguria. <a href="http://www.genetica.liguria.it/documents/determina%20trombofilie%202.pdf">http://www.genetica.liguria.it/documents/determina%20trombofilie%202.pdf</a></li> </ol>
<b>2</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>McGuire AL, Burke W. An unwelcome side effect of direct-to-consumer personal genome testing: raiding the medical commons. JAMA. 2008;300:2669–71.</li> <li>Frueh F, Greely H, Green R. The future of direct-to-consumer clinical genetic tests. Nat Rev. 2011;12:511–5</li> </ol>
<b>3</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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):1603-9</li> <li>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.</li> <li>Aress Regione Piemonte. Definizione dell'appropriatezza prescrittiva dei test genetici. <a href="http://www2.aress.piemonte.it/cms/progetti-terminati/category/159-progetti-terminati.html?download=573%3Adefinizione-dell-appropriatezza-prescrittiva-dei-test-genetici">http://www2.aress.piemonte.it/cms/progetti-terminati/category/159-progetti-terminati.html?download=573%3Adefinizione-dell-appropriatezza-prescrittiva-dei-test-genetici</a></li> <li>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".</li> </ol>
<b>4</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Aress Regione Piemonte. Definizione dell'appropriatezza prescrittiva dei test genetici. <a href="http://www2.aress.piemonte.it/cms/progetti-terminati/category/159-progetti-terminati.html?download=573%3Adefinizione-dell-appropriatezza-prescrittiva-dei-test-genetici">http://www2.aress.piemonte.it/cms/progetti-terminati/category/159-progetti-terminati.html?download=573%3Adefinizione-dell-appropriatezza-prescrittiva-dei-test-genetici</a></li> <li>Federazione Italiana Celiachia (FIC): Raccomandazioni Celiachia e Test HLA. <a href="http://www.celiachia.it/public/bo/upload/aic/doc/celiachia_hla_pdf_hr.pdf">http://www.celiachia.it/public/bo/upload/aic/doc/celiachia_hla_pdf_hr.pdf</a></li> <li>SIGU: Raccomandazioni per esecuzione test HLA per celiachia. <a href="http://www.sigu.net/show/documenti/5/1/LINEE%20GUIDA%20SIGU">http://www.sigu.net/show/documenti/5/1/LINEE%20GUIDA%20SIGU</a></li> <li>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.</li> </ol>
<b>5</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Coppens et al.: Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2008; 6:1474-1477.</li> <li>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, ISS</li> <li>Cohn DM, Vansenne F, de Borge CA, Middeldorp S: Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007069.</li> <li>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 <a href="http://www.sisetonline.com/lineeguida/LG5.pdf">http://www.sisetonline.com/lineeguida/LG5.pdf</a></li> </ol>

**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, FNOPI, ASI, SNR, ARS Toscana, Partecipasalute, Altroconsumo, Federazione per il Sociale e la Sanità della prov. aut. di Bolzano, Zadig. Per ulteriori dettagli: [www.choosingwiselyitaly.org](http://www.choosingwiselyitaly.org); [www.slowmedicine.it](http://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](http://www.sigu.net)