

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

Cinque raccomandazioni della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) - 2° Lista

1	<p>Non eseguire test genetici per la ricerca di polimorfismi in geni coinvolti nei processi di detossificazione per la diagnosi di Sensibilità Chimica Multipla (MCS)</p> <p>La Sindrome da sensibilità chimica multipla (Multiple Chemical Sensitivity Syndrome - MCS) o Intolleranza idiopatica ambientale ad agenti chimici (IIAAC) è un disturbo cronico, a carico di più organi e apparati, con risposta all'esposizione a sostanze chimiche a livelli inferiori rispetto a quelli generalmente tollerati dalla popolazione generale. A tutt'oggi non si conoscono solidi parametri di riferimento per la diagnosi di tale patologia, mancano inoltre test funzionali in grado di spiegare segni e sintomi. Gli studi epidemiologici condotti sulla correlazione tra la sindrome MCS e polimorfismi genetici coinvolti nel processo di disintossicazione sono ancora insufficienti come numero ma soprattutto contrastanti tra loro anche riguardo all'importanza della componente di variabilità genetica piuttosto che epigenetica o di espressione. Pertanto, tenendo conto della letteratura scientifica internazionale, per effettuare la diagnosi di MCS, non ci sono evidenze sufficienti per l'utilizzo di test genetici volti a tipizzare polimorfismi metabolici P450 (CYP) 2E1, glutathione S-transferase (GST) M1, GSTT1, GSTP1).</p> <p>Buona pratica: informare i pazienti sulla non attendibilità della correlazione tra i polimorfismi suddetti e MCS.</p>
2	<p>Non richiedere il test genetico per la ricerca di microdelezioni del cromosoma Y come test di screening per tutti i pazienti maschi con problemi di riproduzione</p> <p>Le microdelezioni del braccio lungo cromosoma Y sono alterazioni submicroscopiche che causano la perdita di diversi geni deputati al controllo della spermatogenesi. Tali microdelezioni, "de novo" nella maggior parte dei casi, possono provocare alterazioni della spermatogenesi che vanno dalla azoospermia completa alla oligozoospermia severa. La detection rate (DR) di questo tipo di test è circa del 10% quando svolto su pazienti selezionati, quindi quando il test è usato con valenza "diagnostica". Al contrario, se il test viene usato come test "di screening" per tutti i pazienti maschi con problemi di riproduzione, la DR scende al di sotto del 2%.</p> <p>Buona pratica: non richiedere il test per la ricerca di microdelezioni dell'Y in pazienti normospermici, con oligozoospermia lieve (conta spermatica >15ML/ml) o con azoospermia ostruttiva, anche se avviati a un percorso di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), e in ogni caso prima di avere escluso la presenza di anomalie del cariotipo o cause non genetiche di sterilità.</p>
3	<p>Non inserire il dosaggio di Glucosio 6 Fosfato Deidrogenasi (G6PD) nei test richiesti per la Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)</p> <p>Nell'ambito della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), soprattutto in assenza di positività all'anamnesi familiare o personale per la condizione, non devono essere consigliati test per il dosaggio dell'enzima G6PD. In letteratura, infatti, non vi sono prove a conferma che tale deficit possa spiegare infertilità di coppia. Gli studi disponibili che valutavano tali associazioni sono pochi, molto datati, non conclusivi e non confermati. È inoltre stato confermato che il deficit di G6PD non aumenta la suscettibilità degli spermatozoi allo stress ossidativo. Il ruolo di G6PD nelle cellule della placenta è stato dimostrato su modello murino nel topo, ma non è stato confermato sull'uomo.</p> <p>Buona pratica: non richiedere il test di dosaggio della G6PD in ogni percorso di PMA.</p>
4	<p>Non richiedere indagini prenatali eseguibili su DNA libero fetale circolante (cfDNA) mediante test prenatale non invasivo (NIPT) senza aver preventivamente informato le donne su limiti e accuratezza delle diverse indagini prenatali eseguibili</p> <p>Il test prenatale non invasivo (NIPT) rappresenta oggi uno degli approcci più richiesti in diagnosi prenatale ed il suo utilizzo è in continuo incremento. Considerando che l'inserimento della tecnica su DNA libero fetale circolante (cfDNA) nella pratica clinica è relativamente recente, le evidenze scientifiche consentono di attribuire elevata sensibilità e specificità al test per lo studio delle principali aneuploidie (13,18,21,X,Y). D'altra parte vi sono dati minori, anche se in continua crescita, per lo studio delle aneuploidie rare, che vengono analizzate da molti laboratori, mentre non vi sono ad oggi evidenze ritenute sufficienti per altre applicazioni (studio di microdelezioni/microduplicazioni, sbilanciamenti genomici di grandi dimensioni e varianti patogenetiche in geni malattia); inoltre, l'utilizzo per queste motivazioni non suffragate da sufficienti risultati scientifici comporta un incremento del ricorso a diagnosi prenatali invasive che rischiano di essere non giustificate.</p> <p>Buona pratica: considerando la necessità di fornire una corretta informazione circa le possibilità e i limiti delle diverse tipologie di test prenatali su cfDNA è indispensabile che questi vengano offerti nell'ambito di un percorso di consulenza genetica pre e post test nel corso del quale siano fornite informazioni corrette ed esaustive su limiti e accuratezza dei test.</p>
5	<p>Non richiedere test che indagano geni associati al metabolismo del cibo e alle intolleranze alimentari (test genetici per nutrizione) per definire un percorso dietetico</p> <p>Molti test utilizzati a scopo nutrizionale non sono da ritenersi informativi in quanto prendono in considerazione solamente una parte della componente genetica associata a caratteri multifattoriali, quali intolleranze alimentari e caratteristiche metaboliche individuali. I test genetici attualmente disponibili in questo ambito vanno quindi considerati come uno strumento aggiuntivo nelle mani del professionista (genetista, endocrinologo, nutrizionista, dietista, etc.) per capire meglio le caratteristiche di ogni individuo e di conseguenza definire meglio un percorso dietetico e/o una serie di consigli nutrizionali. A titolo d'esempio non ha alcun senso eseguire questi test genetici in assenza di 1) precise informazioni sullo stato generale di salute di ogni individuo, 2) dati strumentali e di laboratorio (ad esempio peso, altezza, Body Mass Index (BMI), massa magra/grassa, parametri biochimici, etc.), 3) tipo e quantità di attività fisica svolta settimanalmente, 4) diario nutrizionale.</p> <p>Buona pratica: informare correttamente che le varianti riscontrate sono polimorfismi presenti anche nella popolazione normale, che il test presenta una esclusiva valenza predittiva e che di per sé non definisce un percorso dietetico. È raccomandato rivolgersi al genetista medico o allo specialista di branca. La consulenza genetica permette di comprendere il test e le eventuali implicazioni.</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

Il Consiglio Direttivo SIGU in occasione del Congresso Annuale 2017 ha diffuso tra gli iscritti e i soci la survey, proposta da Choosing Wisely Italy, relativa alla rilevazione di gradimento e apprezzamento delle pratiche di inappropriatazza, precedentemente elaborate (febbraio 2015). Lo scopo è stato valutare se all'interno della società, le 5 raccomandazioni che devono essere al centro del dialogo medico paziente sono conosciute e applicate o se ci sono difficoltà nell'applicazione. I risultati sono stati molto positivi. Contestualmente è iniziata la campagna per raccogliere proposte di nuove raccomandazioni su pratiche a rischio di inappropriatazza, sia direttamente dai partecipanti al Congresso 2017 sia tramite la collaborazione dei coordinatori dei Gruppi di Lavoro SIGU e dei loro componenti. Il CD ha così raccolto ulteriori proposte dalle quali sono state selezionate e sviluppate le 5 raccomandazioni qui riportate. Per la loro stesura è stata effettuata una revisione delle linee guida delle società scientifiche, qualora disponibili, e della letteratura corrente.

Principali fonti bibliografiche

1	<ol style="list-style-type: none"> Consiglio Superiore di Sanità, 25 settembre 2008 MCS attività del gruppo di lavoro sulla intolleranza idiopatica ambientale ad agenti chimici (IIAAC) denominata anche sensibilità chimica multipla (SCM). Dantoft TM Skovbjerg S, Andersson L, Claeson A, Engkilde K, Lind N Nordin S, Hellgren L. Gene expression profiling in persons with multiple chemical sensitivity before and after a controlled n-butanol exposure session. <i>BMJ Open</i>. 2017 Feb 22;7(2):e013879. Cui X1, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. <i>PLoS One</i>. 2013 Aug 13;8(8):e73708. Rossi S, Pitidis A 2018 Multiple Chemical Sensitivity: Review of the State of the Art in Epidemiology, Diagnosis, and Future Perspectives. <i>J Occup Environ Med</i>. 2018 Feb;60(2):138-146. D'Attis S, Massari S, Mazzei F, Maio D, Vergallo I, Mauro S, Minelli M, Bozzetti MP. Assessment of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 Polymorphisms in Allergic Patients with Chemical Sensitivity. <i>Int Arch Allergy Immunol</i>. 2019 Apr 3:1-14. doi: 10.1159/000497322.
2	<ol style="list-style-type: none"> Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213277> Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2007 Mar;92(3):762-70. Genetic testing in couples undergoing assisted reproduction technique protocols https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23495986 Stuppia L, Gatta V, Antonucci I, Giuliani R, Scioletti AP, Palka G. <i>Expert Opin Med Diagn</i>. 2009 Sep;3(5):571-83. Linee Guida SIGU su "Test genetici nel percorso della procreazione medicalmente assistita (PMA)
3	<ol style="list-style-type: none"> Longo L, Vanegas OC, Patel M, et al. Maternally transmitted severe glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency is an embryonic lethal. <i>EMBO J</i>. 2002 Aug 15;21(16):4229-39. Roshankhah S, Rostami-Far Z, Shaveisi-Zadeh F, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency does not increase the susceptibility of sperm to oxidative stress induced by H2O2. <i>Clin Exp Reprod Med</i>. 2016 Dec;43(4):193-198. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.193. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. <i>Br J Haematol</i>. 2014 Feb;164(4):469-80. doi: 10.1111/bjh.12665.
4	<ol style="list-style-type: none"> https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/acce_proj.htm di Renzo GC, Bartha JL, Bilardo CM. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. <i>Am J Obstet Gynecol</i>. 2019 Jan 10. pii: S0002-9378(19)30037-7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.009. Shaffer BL, Norton ME. Cell-Free DNA Screening for Aneuploidy and Microdeletion Syndromes. <i>Obstet Gynecol Clin North Am</i>. 2018 Mar;45(1):13-26. doi: 10.1016/j.ogc.2017.10.001 Dondorp et al, <i>Eur J Hum Genet</i>. 390 2015. Nov;23(11):1438-50; Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. <i>Consult Series 392 #36 Am J Obstet Gynecol</i>. 2015, 212(6):711-6; Benn et al, <i>International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn</i>. 2015 Aug;35(8):725-34.
5	<ol style="list-style-type: none"> Kohlmeier M.a · De Caterina R.b · Ferguson L.R.c · Görman U.d · Allayee H.e · Prasad C.f · Kang J.X.g · Nicoletti C.F.h · Martinez J.A.i.; Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition; <i>J Nutrigenet Nutrigenomics</i>. 2016 Li SX, Ye Z, Whelan K, Truby H.; The effect of communicating the genetic risk of cardiometabolic disorders on motivation and actual engagement in preventative lifestyle modification and clinical outcome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Br J Nutr</i>. 2016 Sep;116(5):924-34. doi: 10.1017/S0007114516002488. Epub 2016 Jul 13 Hurlimann T1, Robitaille J2, Vohl MC2, Godard B1. Ethical considerations in the implementation of nutrigenetics/nutrigenomics. <i>Per Med</i>. 2017 Jan;14(1):75-83. doi: 10.2217/pme-2016-0035. Epub 2016 Nov 30. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. <i>J Acad Nutr Diet</i>. 2014 Feb;114(2):299-312. doi: 10.1016/j.jand.2013.12.001.

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 inappropriatazza 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; 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 1100 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 17%, rispettivamente). Per ulteriori dettagli: www.sigu.net