

**Alessandra Ferlini**

**Marcella Neri**

**CONSULENZA GENETICA**

**Ad integrazione delle lezioni e del testo di studio**

**Genetica Umana e Medica**

**Neri- Genuardi**

**3a edizione 2014**

**Masson ([www.mediquiz.it](http://www.mediquiz.it))**

**GENETICA MEDICA**

**CFU 2**

**6° anno di corso**

## LA CONSULENZA GENETICA

La consulenza genetica è un processo informativo attraverso il quale i pazienti affetti da una malattia geneticamente determinata, o i loro familiari, ricevono informazioni relative alle caratteristiche della malattia stessa, alle modalità di trasmissione, al rischio di ricorrenza e alle possibili terapie, incluse le opzioni riproduttive.

La diagnosi precisa della malattia costituisce premessa fondamentale e necessaria per poter effettuare la consulenza genetica. Può essere esclusivamente clinica, ovvero basata sulla valutazione del medico specialista e su dati derivati da indagini strumentali, oppure può essere raggiunta mediante l'impiego di test genetici specifici.

### FASI DELLA CONSULENZA GENETICA

La consulenza genetica si articola in diverse fasi, che possono richiedere incontri successivi:

- *Raccolta delle informazioni*: viene effettuata tramite l'anamnesi personale e familiare del probando. E' un momento fondamentale, in cui vengono raccolte tutte le informazioni necessarie, che possono aiutare lo specialista in genetica medica a far luce sulla reale origine genetica della malattia. Vengono annotate informazioni precise sui diversi componenti familiari, inclusi quelli deceduti, che si ritiene abbiano avuto la stessa malattia. A tal fine possono essere utili, oltre alle cartelle cliniche e alle varie documentazioni sanitarie, anche fotografie dei familiari deceduti.
- *Ricostruzione dell'albero genealogico (pedigree)*: è una ricostruzione grafica che consente di raccogliere le informazioni di carattere genetico della famiglia in esame. Deve essere estesa ad almeno tre generazioni: probando, genitori e nonni.

Viene utilizzata una simbologia universalmente riconosciuta.

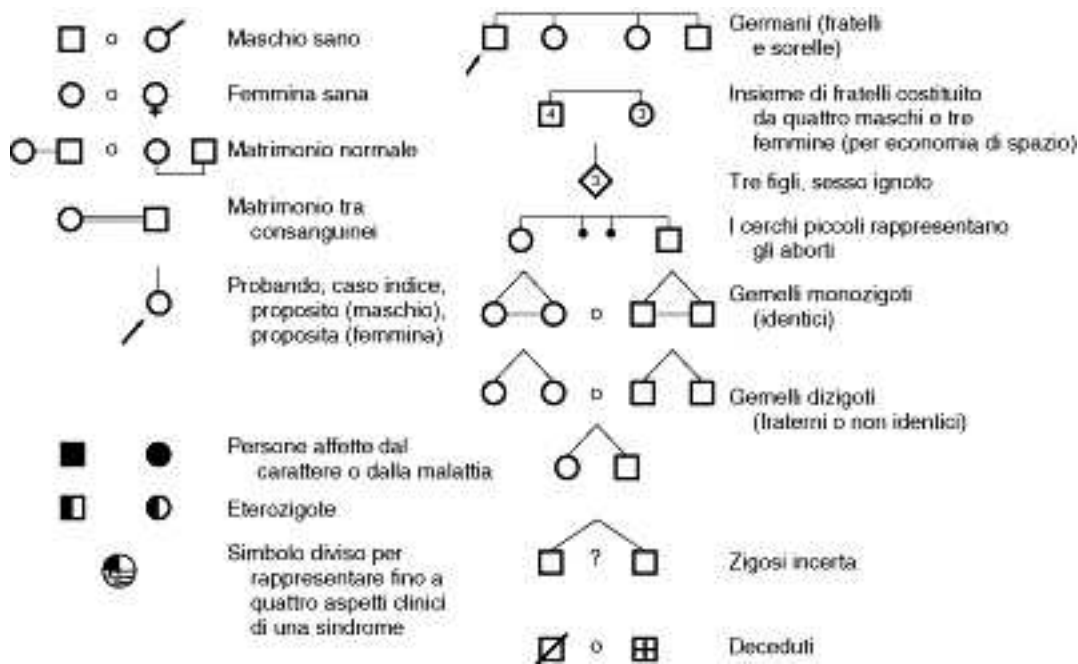


FIGURA 1 Simboli utilizzati per la costruzione degli alberi familiari

- *Visite specialistiche*: vengono richieste dal genetista per confermare o escludere altri eventuali segni minimi della malattia nel probando e nei suoi familiari.

- *Eventuale effettuazione di un test genetico*: analisi molecolare di uno specifico gene candidato per la patologia in esame o analisi dei cromosomi (cariotipo) sia con una risoluzione standard che mirata in particolare ad alcune regioni (FISH).

In particolare, l'esecuzione dei test genetici richiede che chi vi si sottopone prenda visione e approvi un consenso informato che spieghi i limiti e le conseguenze di tali esami.

- *Calcolo del rischio genetico*: è la possibilità che una condizione patologica a base genetica presente nel pedigree in uno o più soggetti ricorra in altri membri appartenenti alla stessa famiglia. Il calcolo del rischio si basa sull'accertamento della modalità di trasmissione della malattia, sui dati strumentali e di laboratorio disponibili e sulla posizione del probando all'interno della famiglia.

Il rischio genetico può essere fornito in termini probabilistici o con un valore percentuale.

- *Comunicazione*: è il momento in cui lo specialista in genetica medica comunica al probando ed eventualmente ai suoi familiari le informazioni ottenute e le possibili conseguenze. La consulenza non deve essere mai direttiva e quindi non deve influenzare le possibili decisioni del probando o della famiglia.

L'acquisizione dei dati, la comunicazione dei risultati e il sostegno psicologico adeguato, in caso di conferma di malattia genetica, sottolineano come lo specialista in genetica medica abbia la necessità di avvalersi della collaborazione di altri professionisti, medici e non medici, per raggiungere gli obiettivi della consulenza genetica stessa.

Una delle caratteristiche della comunicazione in sede di consulenza è la *non direttività*. Il termine, mutuato dalla psicoterapia, indica "la capacità del consulente di astenersi dall'esprimere giudizi

personali che possano influenzare la persona nella propria scelta, impedendone l'autonomia decisionale." Nell'applicare la *non direttività* nel processo di consulenza genetica va enfatizzato non tanto l'atteggiamento del non dare consigli ma un altro suo aspetto, vale a dire la promozione di un funzionamento autonomo della persona.

La non direttività deve essere intesa come l'insieme delle procedure atte a promuovere nella persona l'autonomia decisionale ed a rinforzare il senso di controllo sugli eventi di vita che l'ha condotta in consulenza.

## **TIPOLOGIE DI CONSULENZA GENETICA**

### CONSULENZA GENETICA RIPRODUTTIVA

La Consulenza preconcezionale è quella che si effettua prima di una gravidanza per sapere se, sotto il profilo genetico si hanno problemi o rischi che possono riflettersi sulla salute del nascituro e poter operare scelte riproduttive consapevoli.

I motivi più frequenti per cui è richiesta sono:

- malattia genetica, sospettata o accertata, nella coppia richiedente o nei loro familiari
- stato di portatore sano di malattia genetica in uno o entrambi i genitori
- poliabortività
- infertilità
- consanguineità

### CONSULENZA PRENATALE

La consulenza genetica prenatale si effettua in corso di gravidanza nei casi in cui siano state individuate nel feto, nella madre o in altri familiari condizioni che potrebbero esporre il feto stesso ad un aumentato rischio di patologie congenite.

Indicazioni specifiche della consulenza genetica prenatale sono:

- malattia sospettata o documentata nel feto (malformazioni, anomalie cromosomiche accertate alla diagnosi prenatale, alterazioni di marcatori ecografici o biochimici)
- età materna avanzata ( $\Rightarrow$  35 anni), che costituisce l'indicazione più frequente allo studio del cariotipo fetale. Si è osservato infatti che, anche se le anomalie cromosomiche si verificano nella prole di madri di ogni età, la frequenza di figli affetti da trisomia (es. trisomia 21 o sindrome di Down) aumenta con l'età, e in maniera più evidente dopo i 35 anni.

Altri motivi frequenti per cui è richiesta una consulenza genetica prenatale sono:

- malattia genetica, sospettata o accertata, in un genitore e/o nei suoi familiari
- stato di portatore sano di malattie genetiche in uno o entrambi i genitori
- poliabortività

- consanguineità
- pregressa infertilità

#### CONSULENZA TERATOLOGICA

E' una consulenza che fornisce informazioni relative al rischio riproduttivo derivante dall'esposizione ad agenti mutageni (radiazioni ionizzanti o sostanze che causano alterazioni a carico del materiale genetico) o teratogeni (sostanze chimiche, farmacologiche, malattie infettive, virali o batteriche, malattie materne croniche o acute).

#### CONSULENZA PRE E POST TEST

Vengono così definiti i sono i colloqui informativi preliminari all'esecuzione di certi test genetici o per l'interpretazione dei loro risultati.

#### CONSULENZA GENETICA IN AMBITO ONCOLOGICO

Nel 2000, il Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), ha elaborato un documento in cui vengono fornite indicazioni sugli obiettivi, le caratteristiche principali e le condizioni minime della consulenza genetica in ambito oncologico (CGO).

La peculiarità della CGO si fonda su tre specifici aspetti: 1. la relazione tra i geni e il cancro è particolarmente complessa e le conoscenze delle basi genetiche del rischio ereditario alla malattia sono ancora in continua evoluzione e solo in parte definite; 2. la prevenzione, discussa durante la consulenza oncogenetica, riguarda l'identificazione di eventuali azioni mediche volte a ridurre la morbilità e/o la mortalità di cancro in persone non ammalate; 3. il tumore è una malattia molto frequente nel mondo occidentale ed ha importanti valenze psicosociali.

Alla luce di queste premesse gli obiettivi specifici della CGO sono: 1. la valutazione del rischio genetico individuale di tumore, sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, qualora esistenti ed utilizzabili; 2. l'accompagnamento dell'individuo o della famiglia nella comprensione della componente genetica della malattia, del rischio di trasmetterla, delle basi scientifiche su cui si fondano sia il calcolo del rischio sia le misure di sorveglianza, sia le opzioni disponibili per affrontare il rischio di malattia;

3. la programmazione di eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale (secondo linee guida nazionali o internazionali, o in base a programmi locali di ricerca specificamente formalizzati ed approvati);

4. il supporto per un'integrazione ottimale di tutto ciò nella propria storia personale e familiare e nelle scelte individuali.

#### **TEST GENETICI**

“Per test genetico si intende l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane. Questa definizione include gli screening prenatali, neonatali e dei portatori, così pure i test sulle famiglie a rischio. I risultati di queste indagini si possono applicare alla diagnosi ed alla prognosi di malattie ereditarie, alla predizione del rischio-malattia, all'identificazione dei portatori sani, alle correlazioni fenotipo-genotipo.”

(ISS, LINEE GUIDA PER TEST GENETICI Rapporto del Gruppo di lavoro 19 maggio 1998)

Tra i numerosi problemi di natura bioetica, quello dei test genetici ha assunto negli ultimi tempi una rilevanza sempre maggiore. Quella dei test genetici è forse l'area in più rapida espansione e ricca di problematiche con un impatto pratico immediato sulla vita reale delle persone.

Un test genetico differisce per molti aspetti da altri test che vengono eseguiti nella pratica medica: può essere eseguito con finalità diagnostiche ma anche per predire patologie future. In questo caso, può esserci anche un periodo di latenza molto lungo fra la comunicazione del risultato del test e il manifestarsi della patologia oggetto della predizione.

L'informazione derivante dal test genetico è permanente in quanto non si modifica nell'arco di vita dell'individuo; il test genetico fornisce informazioni non solo sull'individuo testato ma anche sui suoi familiari.

I risultati dei test genetici non sono dati qualsiasi, sono “dati sensibili” perché si tratta di informazioni di carattere sanitario, rivelatrici di una condizione particolare della persona, alle quali le leggi sulla privacy riservano una tutela particolarmente intensa.

Le linee guida etiche per test genetici (WHO) prevedono che:

- i test genetici devono essere favoriti, se l'informazione che ne deriva può essere utilizzata per la prevenzione e la terapia (*beneficenza*)
- i test genetici devono essere volontari e basati sul consenso informato (*autonomia*)
- i test genetici devono essere disponibili per gli adulti a rischio che li desiderano, anche se non esiste una terapia (*autonomia*)
- i test genetici su minori devono essere eseguiti solo se c'è un potenziale beneficio medico (*autonomia, beneficenza, non-maleficenza*)
- i datori di lavoro, le assicurazioni, le scuole, le agenzie governative e altri organi istituzionali non devono potere accedere ai risultati (*non-maleficenza*)
- la persona viene pienamente informata sui limiti del test, incluso le possibilità di risultati non informativi e l'incapacità di predire l'esatta età di esordio della malattia e (talvolta) la gravità dei sintomi
- il test è accompagnato da un programma di consulenza, di durata ed intensità adeguate alla malattia diagnosticata

I test genetici si possono suddividere in diverse tipologie:

- ❖ Prenatali
- ❖ Postnatali

- Diagnostici (diagnosi genotipica)
  - Presintomatici (pre-diagnostici)
  - Predittivi (susceptibilità, major genes)
- ❖ Preconcezionali (prima del concepimento)

## 2. Genetic tests and screening

### TEST PRENATALI

La diagnosi prenatale può essere di tipo citogenetico (analisi dei cromosomi fetali) o molecolare specifica nel caso di una patologia monogenica di cui si sa che i genitori sono portatori o uno dei due è affetto.

Può venire richiesta:

- in gravidanze in cui il rischio procreativo è prevedibile “a priori”: ad esempio età materna avanzata (che aumenta il rischio di anomalie cromosomiche), genitore portatore di una anomalia cromosomica nota o entrambi portatori di una mutazione specifica in un gene noto (es talassemia, fibrosi cistica)
- in gravidanze in cui la probabilità che il feto sia affetto si evidenzia durante la gestazione: ad esempio marcatori ecografici che possono essere spia di una anomalia cromosomica o di una patologia mendeliana, valori degli screening biochimici alterati).

Attualmente l'indagine citogenetica per lo studio del cariotipo fetale interessa circa l'80% delle diagnosi prenatali eseguite per evidenziare patologie genetiche. Le principali indicazioni all'indagine citogenetica sono:

- età materna avanzata (>35 anni)
- precedente figlio affetto da anomalia cromosomica
- genitore portatore di riarrangiamento strutturale non associato ad un effetto fenotipico
- genitore con aneuploidie dei cromosomi sessuali non associate ad infertilità
- malformazioni fetali evidenziate eco graficamente
- screening biochimico su sangue materno con valori alterati

### TEST POSTNATALI

#### • TEST DIAGNOSTICI

Sono finalizzati alla conferma di una diagnosi clinica o alla caratterizzazione di un quadro patologico sospettato, ma non definitivamente inquadrato dalla obiettività clinica.

Talora un test diagnostico consente anche di fare valutazioni sulla prognosi della patologia in esame. Infatti la caratterizzazione delle diverse mutazioni e la correlazione genotipo-fenotipo consente spesso di attribuire a determinati genotipi quadri clinici caratterizzati da gradi variabili

di gravità e decorsi diversi. Ad esempio nella mutazioni del gene distrofina il mantenimento o meno della cornice di lettura permette di differenziare mutazioni che origineranno rispettivamente il fenotipo più lieve (Becker) o quello più grave (Duchenne).

Alcuni di questi test vengono utilizzati nelle malattie autosomiche recessive per identificare gli eterozigoti (portatori sani) per mutazioni comuni, che presentano un aumento del rischio riproduttivo, qualora anche il partner sia eterozigote per mutazioni nello stesso gene. La identificazione degli eterozigoti ha la finalità di ridurre l'incidenza della patologia in esame.

- **TEST PRESINTOMATICI O PRECLINICI**

Numerose malattie genetiche, in particolare a trasmissione autosomica dominante, possono avere un esordio in età adulta. Questi test identificano una mutazione che inevitabilmente porta alla comparsa di una malattia nel corso della vita. Per definizione, sono presintomatici i test che, all'interno delle famiglie a rischio, identificano i portatori di geni associati a malattie ad esordio tardivo (ad es.: corea di Huntington).

- **TEST PREDITTIVI DI SUSCETTIBILITÀ GENETICA**

Consentono l'individuazione di genotipi che non sono di per se stessi causa di malattia ma che in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, oppure in seguito ad altri fattori genetici scatenanti, comportano un aumento del rischio di sviluppare una determinata patologia. Ad esempio il deficit nell'enzima G6PD (glucosio 6 fosfato deidrogenasi) predispone a crisi di emolisi acuta in seguito all'assunzione di diversi farmaci.

### **TEST PRECONCEZIONALI**

Nel caso di test che influenzino le decisioni riproduttive sono indispensabili una informazione completa e un comportamento non direttivo da parte di chi li gestisce, in modo da garantire il rispetto dei valori e delle convinzioni dell'individuo o della coppia. I test per l'identificazione del portatore sano hanno implicazioni per i figli presenti e futuri del soggetto e richiedono che egli sia informato degli eventuali rischi riproduttivi e delle opzioni disponibili per minimizzarli. I rischi a breve termine di uno screening per l'identificazione dei portatori sani sono prevalentemente psicologici, in termini di ansia o di diminuzione dell'autostima in caso di risultato positivo. Prima del test bisogna informare in modo non direttivo la persona su tutte queste implicazioni, sia a breve che a lungo termine, e valutare le strategie che possono evitare il concepimento o la nascita di un figlio ammalato, come i metodi naturali di controllo della fertilità, la contraccezione, la diagnosi prenatale e l'interruzione di gravidanza.

Lo SVILUPPO DEI TEST GENETICI attraversa in generale tre stadi di ricerca:



Il *primo stadio* riguarda l'identificazione della correlazione tra una determinata alterazione genetica ed una data patologia. In questo stadio non vi è alcun utilizzo clinico del test ed i risultati ottenuti non vengono comunicati ai pazienti.

Segue un *secondo stadio sperimentale* in cui si verifica l'accuratezza del test nell'evidenziare l'alterazione genetica (**validità analitica**) e la malattia (**validità clinica**). Il *terzo stadio sperimentale* è quello della **valutazione dell'utilità clinica** del test genetico per l'individuo e per la sua famiglia.

La validità analitica, la validità clinica e l'utilità clinica debbono essere valutate all'interno di protocolli sperimentali soggetti al controllo degli organi di consulenza scientifica del Ministero della Sanità'.

L'utilizzazione del test nella pratica clinica è successiva al completamento di questi tre stadi di ricerca.

La validità analitica di un test genetico è data dalla sua specificità e dalla sua sensibilità.

La **specificità** corrisponde alla percentuale di campioni che sono negativi al test sul totale dei campioni che effettivamente non contengono l'analita che il test vuole ricercare. Permette quindi di valutare i risultati "falsi positivi".

La **sensibilità** corrisponde alla percentuale di campioni che sono positivi al test sul totale dei campioni che effettivamente contengono l'analita che il test vuole ricercare. Permette quindi di valutare i risultati "falsi negativi".

La sensibilità analitica del test può non essere assoluta, ad esempio molte analisi sul DNA non sono in grado di identificare tutte le mutazioni patogenetiche in quel gene.

La validità clinica è determinata dalla sensibilità clinica (probabilità che il test sia positivo in individui con la patologia in esame), dalla specificità clinica (probabilità che il test sia negativo in individui senza la patologia in esame) e dal valore predittivo positivo (probabilità che un individuo risultato positivo al test abbia effettivamente la patologia in esame). I fattori che limitano la validità clinica di un test genetico sono l'eterogeneità genetica (stesso fenotipo clinico dovuto a mutazioni in geni diversi) che riduce la sensibilità clinica e la penetranza ridotta (percentuale di soggetti che la mutazione patologica hanno segni clinici) che riduce il valore predittivo positivo.

