

L'ATTIVITA' DI GENETICA MEDICA E LA DIAGNOSI DI MALATTIA RARA

*(documento di riferimento: "Linee guida per l'attività di Genetica Medica"
accordo stato-regioni GU n. 224 del 23.09.2004)*

Predisposto e sottoscritto da:

Faustina Lalatta, Pietro Cavalli, Eloisa Arbustini, Federica Natacci, Maria Francesca Bedeschi, Rosario Casalone, Barbara Gentilin, Vera Bianchi, Donatella Milani, Elena Repetti, Siranoush Manoukian, Luigina Spaccini, Ugo Cavallari, Claudia Izzi, Claudia Cesaretti

Data aggiornamento: 30 agosto 2012

La diagnosi di una malattia genetica rara, in un qualsiasi momento lungo l'arco della vita, comporta per il soggetto affetto e la sua famiglia la necessità di affrontare una realtà complessa, spesso inattesa, frequentemente angosciante e a volte senza possibilità di risposte o informazioni conclusive.

Il raggiungimento della diagnosi ha indubbiamente una valenza positiva per quanto riguarda la conoscenza della causa, il chiarimento della patogenesi, una migliore definizione della prognosi e la possibilità di avviare un percorso assistenziale mirato, ma apre contestualmente una serie di incertezze e preoccupazioni, domande, nuovi bisogni. Come è avvenuta l'alterazione genetica? E' stata trasmessa? Poteva essere prevista? Come posso avere informazioni sul mio rischio riproduttivo? Potrò avere altri figli? I miei consanguinei sono anch'essi a rischio? E' possibile ed è utile eseguire un test genetico?

In questo ampio contesto è necessario il ricorso alla visita di genetica medica nell'ambito della valutazione dello specialista di riferimento che ha condotto la diagnosi ed avviato il percorso assistenziale.

Con questo breve documento si intende fornire una base sintetica della valenza dell'attività di genetica medica, di supporto ed integrazione dell'attività di altri specialisti, per la presa in carico dei bisogni di informazione ed assistenza che specificamente si concretizzano con l'identificazione di una malattia rara geneticamente determinata.

I contenuti che seguono sono in buona parte tratti dal documento "Linee guida per l'attività di Genetica Medica" ma contengono anche spunti ed osservazioni integrative, condivise con il gruppo dei medici genetisti della Regione Lombardia. Si riferiscono ai contenuti e finalità della visita di genetica medica, ma non prendono in esame gli aspetti organizzativi e tecnici dei test genetici.

Il documento è organizzato nei seguenti paragrafi:

- premessa
- la visita di genetica medica e la consulenza genetica
- i test genetici

- applicazioni particolari dei test genetici
- le strutture di genetica medica
- la riservatezza
- il consenso informato e problematiche etiche
- il rapporto con le Associazioni
- indicazioni conclusive

PREMESSA

Le malattie genetiche, molte delle quali sono malattie rare, sono causate in modo esclusivo o parziale da un difetto del patrimonio genetico. Le alterazioni possono riguardare il numero o la struttura dei cromosomi (malattie cromosomiche) oppure la struttura dei geni (malattie geniche comprendenti mutazioni del DNA nucleare e mitocondriale). Altre malattie definite multifattoriali o complesse sono causate dall'interazione tra i geni e l'ambiente.

Negli anni sono state emanate diverse norme e linee-guida italiane ed internazionali sulla diagnosi e sulla prevenzione di malattie genetiche, sulla consulenza genetica, sulla tutela dei pazienti, sulla gestione dei servizi e sulla loro organizzazione. Tutto questo costituisce un importante patrimonio di riferimento per garantire al cittadino livelli di assistenza, qualità ed indicazioni appropriate all'esecuzione delle prestazioni.

LA VISITA DI GENETICA MEDICA E LA CONSULENZA GENETICA

La valutazione clinico-diagnostica del paziente, estesa anche alla famiglia, costituisce il fondamento della visita di genetica medica su cui vengono costruiti il processo di consulenza genetica e quello relativo alla gestione complessiva della condizione patologica identificata. Analogamente a quanto avviene in altri ambiti medici, la visita di genetica medica comprende la raccolta della storia clinica, personale e familiare, la costruzione di un pedigree, la prescrizione di test appropriati (sia genetici che non genetici) e l'interpretazione dei risultati ottenuti, la conferma o la verifica dell'ipotesi diagnostica, la valutazione del rischio di occorrenza, di ricorrenza, riproduttivo. Tali aspetti costituiscono la premessa per una consulenza genetica efficace.

La consulenza genetica, prestazione inserita all'interno della visita specialistica di genetica medica, è centrata sulla comunicazione. Può realizzarsi in diversi ambiti che ne condizionano l'organizzazione e la modalità di esecuzione, ad esempio in epoca prenatale, neonatale, pediatrica o in ambito preconcezionale ed età adulta.

Attraverso la consulenza genetica ci si propone di aiutare la persona e la famiglia a:

- comprendere le informazioni mediche, inclusa la diagnosi pre e post-natale, il probabile decorso della malattia, e gli interventi preventivi, terapeutici ed assistenziali disponibili;
- comprendere la componente genetica della malattia e il rischio di trasmetterla;
- comprendere le opzioni disponibili nell'affrontare il rischio di malattia;
- comprendere le opzioni procreative;
- affrontare le scelte più appropriate, in rapporto al rischio ed alle aspirazioni dei familiari, agendo coerentemente nel rispetto delle decisioni prese;

- promuovere la comunicazione all'interno della famiglia con il coinvolgimento dei consanguinei potenzialmente a rischio, anche attraverso la ricerca di documentazioni cliniche relative a membri della famiglia;
- realizzare il miglior adattamento possibile alla malattia.

Inoltre, come previsto dalle linee guida nazionali ed internazionali, tutti i test genetici devono essere preceduti dalla consulenza collegata al test, finalizzata a:

- chiarire il significato, i limiti, l'attendibilità, la specificità del test genetico;
- acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico, quando questi non siano già forniti;
- ottenere il consenso informato all'esecuzione del test genetico.

La consulenza genetica, per la valenza dei temi trattati (salute, malattia, procreazione, qualità e aspettativa di vita) ha forti connotazioni non solo mediche ma anche psicologiche ed etiche. Dalla consulenza genetica possono scaturire situazioni complesse, che riguardano vari aspetti legati alla malattia genetica e che condizionano le scelte delle persone, ad esempio, la procreazione in situazioni di rischio aumentato, la possibilità di conoscere o non conoscere le proprie caratteristiche genetiche, compresa la probabilità di sviluppare una malattia. Queste scelte, proprio perché coinvolgono delicati aspetti personali non possono essere delegate a nessuna figura professionale, ma richiedono la piena autonomia e la responsabilità degli interessati, tenendo conto della crescente pluralità culturale della nostra società.

In occasione della diagnosi di malattia genetica rara è auspicabile che il soggetto e i suoi familiari abbiano l'opportunità di consultare un medico genetista per estendere le proprie conoscenze, includendo tutti gli aspetti che tipicamente la diagnosi di malattia genetica comporta e che non vengono affrontati nell'ambito delle visite specialistiche delle diverse discipline.

I TEST GENETICI

I test genetici sono le analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché ogni altro tipo di indagine del DNA, dell'RNA o dei cromosomi, finalizzate ad individuare o ad escludere mutazioni associate a patologie genetiche. I test possono anche essere utilizzati per definire la variabilità inter-individuale, per risolvere quesiti medico-legali e per valutare la sensibilità/suscettibilità e le resistenze individuali. Rispetto ad altri esami di laboratorio, i test genetici presentano alcune peculiarità, in quanto i risultati coinvolgono l'identità biologica non solo della singola persona, ma anche dei suoi familiari (ascendenti e discendenti).

In rapporto alla loro finalità, i test genetici vengono classificati come segue:

- **Test diagnostici:** consentono di effettuare una diagnosi o di confermare, in una persona affetta, un sospetto clinico. Possono essere eseguiti in epoca prenatale o nel corso della vita.
- **Test di identificazione dei portatori sani:** permettono di individuare mutazioni comuni in specifici gruppi etnici, attraverso screening di popolazione (anche in epoca neonatale) oppure indagini "a cascata" sui familiari a rischio di soggetti affetti da patologie genetiche più o meno rare. E' bene distinguere due diverse situazioni: 1) malattie autosomiche recessive in cui il portatore sano ha una probabilità pressoché nulla di sviluppare il fenotipo nel corso della sua vita (ad es. fibrosi cistica); 2) malattie X-linked recessive in cui la portatrice è sana, con una probabilità di sviluppare un fenotipo lieve in età avanzata (ad es. distrofinopatie).
- **Test preclinici o presintomatici:** permettono di individuare il gene responsabile di malattie genetiche i cui sintomi non sono presenti alla nascita, ma compaiono successivamente, anche in età avanzata. La consulenza genetica in questi casi è particolarmente complessa e può richiedere la presenza di uno psicologo clinico durante l'iter che precede e che segue l'eventuale esecuzione del test. Se il medico ritiene

opportuno suggerire ad un paziente un test genetico per la verifica di un'ipotesi diagnostica, che riguarda una malattia ad esordio in età giovanile o adulta, deve spiegare al paziente o, nel caso di un minore, ai genitori, la motivazione del test, i benefici e i rischi ad esso connessi, gli eventuali limiti del risultato e le implicazioni per il paziente e i familiari, nonché ottenerne il consenso informato. Per queste ragioni il test deve essere offerto in modo non direttivo e nell'ambito di una consulenza esauriente, che consenta di conoscere le opinioni dell'interessato. E' importante che al soggetto sia garantita la possibilità di prendere una decisione autonoma, sulla base della propria scala di valori. Le persone devono essere consapevoli che un risultato positivo può avere implicazioni per i figli già nati e quelli futuri e per altri consanguinei.

- **Test di suscettibilità:** consentono di individuare i genotipi che di per sé non causano una malattia, ma comportano un aumento del rischio di svilupparla, in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, o alla presenza di altri fattori genetici scatenanti. Rientra in questo ambito la maggior parte delle malattie multifattoriali dell'adulto. È perciò importante stabilire il valore predittivo del test utilizzato. Spesso la mutazione in un gene, che conferisce suscettibilità, rappresenta solo un fattore di rischio ed evidenzia unicamente una maggiore predisposizione alla malattia. L'identificazione di persone non affette, ma ad alto rischio genetico, può giustificare l'eventuale attivazione di misure preventive, variabili in rapporto alla patologia. In questi casi, la consulenza genetica e l'acquisizione del consenso informato sono estremamente complessi e delicati. Il risultato del test genetico può solo predire un rischio aumentato o diminuito di contrarre una malattia, rispetto alla popolazione generale. Quindi la regola è che non può offrire una correlazione diretta tra la mutazione e la malattia, ma soltanto una probabilità statistica di malattia (ad es. mutazioni dei geni BRCA1 e BCRA2 e rischio di tumore della mammella e/o dell'ovaio). La possibilità di individuare la suscettibilità o la predisposizione su base genetica di un individuo allo sviluppo di specifiche patologie avrà, in un futuro più o meno prossimo, effetti non trascurabili. Infatti, milioni di persone, pur non presentando segni di malattia, entreranno nel campo di competenza della medicina. Per alcune malattie i test prescritti potranno escludere la presenza di uno specifico rischio genetico (anche se l'esclusione di una malattia non è mai assoluta), per altre ne potranno accettare una suscettibilità (ad es. neoplasie o trombofilie), sulla base della quale deve quindi essere garantita la conseguente offerta di misure preventive/terapeutiche specifiche, qualora disponibili. In questi casi il probando deve essere consapevole che potrebbero rendersi necessari percorsi di sorveglianza, caratterizzati da indagini strumentali e controlli periodici, con l'obiettivo di una diagnosi precoce della malattia.
- **I test per lo studio della variabilità individuale** si basano sull'analisi di una serie di regioni del DNA polimorfiche (cioè differenti tra gli individui) utilizzate per verificare i rapporti di parentela (paternità, zigosità..), nello studio della compatibilità ai trapianti, negli studi di linkage ed in ambito forense.
- **I test farmaco-genetici** riguardano le analisi finalizzate all'identificazione di variazioni di sequenza nel DNA, in grado di predire la risposta "individuale" ai farmaci, in termini di efficacia e di rischio relativo di eventi avversi. Le persone che si sottopongono a questi test devono essere adeguatamente informate e devono preliminarmente sottoscrivere il consenso informato.
- Sono infine da ricordare **i test genetici finalizzati alla ricerca**, che sono utilizzati sia per comprendere le basi biologiche di una malattia, sia per sviluppare nuovi test genetici. Questi test sono soggetti alle norme della sperimentazione clinica, chiaramente definita nel consenso informato. I costi per i test genetici e per le indagini correlate sono a carico dei soggetti pubblici o privati che finanziano la ricerca. Ogni nuovo test genetico, prima di essere utilizzato, deve essere standardizzato. È pertanto necessario attuare preliminarmente una sperimentazione pilota, per confermare la riproducibilità, l'efficienza e l'utilità nella diagnosi clinica. Per quanto attiene lo sviluppo e il brevetto di metodologie e protocolli che consentono l'esecuzione di un test genetico, si rimanda alla normativa in materia.

Nell'ambito dell'attività clinica di genetica sono ricorrenti alcune situazioni che richiedono preparazione professionale, condivisione di orientamento e lavoro multidisciplinare per ridurre la probabilità di compiere azioni arbitrarie, fosse anche per mancanza di esperienza o di riferimenti alle linee guida nazionali ed internazionali. Vengono schematizzati gli ambiti più delicati e complessi.

– **Test genetici dei minori**

Il consenso informato ai test genetici implica di assumersi la responsabilità della decisione e perciò richiede, da parte della persona, maturità e consapevolezza decisionale. Questa condizione diventa particolarmente critica nell'esecuzione dei test genetici sui minori, in particolare i test presintomatici relativi alle malattie ad esordio nell'età adulta, per le quali si raccomanda di posporre l'analisi fino a quando il soggetto abbia raggiunto la maggior età e, quindi, la capacità di decidere in piena autonomia.

Il problema assume una particolare rilevanza quando il risultato del test non consenta di effettuare nessun trattamento preventivo efficace o di migliorare la salute del minore o di indicare stili di vita protettivi nei confronti della possibile espressione fenotipica successiva (es. attività sportiva agonistica).

In questi casi i genitori devono essere aiutati a trattenersi dalla richiesta del test per il proprio figlio e discutere con il medico genetista tutte le implicazioni. I test genetici presintomatici possono essere effettuati sui minori, non affetti ma a rischio per patologie genetiche, previo consenso informato dei genitori o di chi detiene la potestà genitoriale, solo nel caso in cui esistano concrete possibilità di terapia o di trattamenti preventivi efficaci o di indicazioni specifiche a stili di vita che non comportino anticipazione della comparsa del fenotipo clinico o una maggior severità dello stesso, prima del raggiungimento della maggiore età.

Questa raccomandazione è giustificata da diverse considerazioni: da un lato, la violazione del diritto del minore di decidere, una volta divenuto adulto, se eseguire o no il test, e dall'altro, la violazione del diritto di riservatezza del risultato. Vi sono ampi studi che mettono in evidenza rischi psicologici rilevanti per il minore che venga sottoposto al test in un contesto non controllato. Il medico genetista, anche alla luce dei dati degli ultimi anni riguardanti trattamenti medici pre-clinici con lo scopo di ritardare la comparsa del fenotipo e di rallentarne la progressione, può realizzare il contesto migliore possibile per giungere alla scelta più equilibrata.

In questa direzione va anche l'attenzione all'informazione ed il consenso al test dovuti al minore "maturo" che è definita nella convenzione di Oviedo.

– **Test preconcezionali e prenatali**

La visita di genetica medica e la consulenza genetica sono il contesto ottimale per discutere delle opzioni riproduttive delle coppie a rischio e per predisporre i test genetici, se richiesti.

Nel caso dei test che possono influenzare le decisioni riproduttive sono indispensabili informazioni complete ed un comportamento non direttivo da parte di chi li propone, in modo da garantire il rispetto dei valori e delle convinzioni dell'individuo o della coppia. Il periodo preconcezionale è senza dubbio il più favorevole per offrire una consulenza che abbia lo scopo di ridurre gli eventi riproduttivi sfavorevoli (malformazioni congenite, IUGR, danni embrionali) e che promuova corrette pratiche preventive riguardanti lo stile di vita (alimentazione, salute materna) e la supplementazione con acido folico.

In particolare, i soggetti non affetti, appartenenti ad una famiglia nella quale sia stata identificata una malattia genetica rara a carico di uno o più consanguinei, hanno l'indicazione a sottoporsi ad una consulenza preconcezionale per essere informati riguardo la probabilità di essere portatori sani e per definire il loro rischio riproduttivo, prima di una gravidanza. Questa pratica è ad oggi sostanzialmente disattesa, con l'invio, spesso a gravidanza già avviata, in urgenza, in condizioni che a volte rendono impossibile effettuare le indagini specifiche (impossibilità a recuperare i dati del probando, mancanza di tempo per eseguire test genetici ed altro), con conseguenze

anche gravi riguardo le scelte procreative che possono a volte essere precluse. E' inoltre raccomandabile che i servizi clinici che seguono persone con malattie rare e sono a conoscenza di membri della famiglia, informino i consultandi della possibilità di estendere l'informazione ai loro parenti che quindi possono a loro volta accedere alla visita ed alla consulenza genetica. Questo contatto sarà poi il punto di ingresso della richiesta eventuale di diagnosi prenatale nei soggetti a rischio. La diagnosi prenatale richiede un'organizzazione complessa e prevede un lavoro d'equipe con la presenza dell'ostetrico-ginecologo, del medico genetista, dello psicologo e di altri specialisti. E' indispensabile un raccordo molto stretto con il servizio di laboratorio di genetica.

Naturalmente i test per l'identificazione dei portatori sani hanno ricadute sui figli già nati e su quelli futuri e richiedono che l'interessato sia informato sulle conseguenze del loro utilizzo e sulle opzioni alternative, se disponibili. I rischi a breve termine delle indagini 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 di tutte queste implicazioni, sia in breve che a lungo termine, e valutare le strategie che possono evitare il concepimento o la nascita di un figlio ammalato. Non è obiettivo della diagnosi prenatale l'identificazione dei portatori sani e pertanto una coppia in cui un solo soggetto sia portatore sano di una patologia recessiva, non presenta l'indicazione ad eseguire diagnosi prenatale per tale patologia. La richiesta, da parte dei genitori, di un test genetico sul feto al fine di accertare una condizione non specificamente collegata alla diagnosi di malattia (es. sesso, paternità, ecc.) non deve essere accolta. Situazioni particolari devono essere attentamente valutate.

Nei casi in cui la malattia rara che è stata identificata presenti eterogeneità genetica (più geni alla base del medesimo quadro clinico) o un'ampia variabilità di espressione clinica, è particolarmente importante non solo un contatto con il centro di genetica prima di una eventuale diagnosi prenatale ma anche il raggiungimento della diagnosi genetica nel genitore affetto prima di qualsiasi richiesta di diagnosi prenatale. La fattibilità dell'indagine, le risorse di laboratorio, l'accuratezza diagnostica devono, infatti, essere valutati prima che la coppia decida se intraprendere la gravidanza.

LE STRUTTURE DI GENETICA MEDICA

Sul territorio della Regione Lombardia operano Strutture di Genetica Medica all'interno di Aziende Ospedaliere, Fondazioni, IRCCS, Università e Istituti di ricerca. Sono strutture specialistiche, che affrontano le diverse istanze delle persone affette da una patologia che può essere genetica, o sono a rischio di svilupparla o di trasmetterla. Non è stato ancora predisposto un piano regionale per garantire l'accesso all'attività di genetica da parte dei cittadini che lo richiedano. I Presidi della "Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare", dovrebbero favorire l'accesso alla visita di genetica medica dei propri assistiti mediante il coinvolgimento del medico specialista nella struttura, oppure attraverso convenzioni tra Enti.

Le attività delle Strutture di Genetica Medica si differenziano da quelle delle altre specialità cliniche, che pur riguardano la gestione clinica dei tratti correlati alle specifiche patologie genetiche, in quanto si rivolgono non solo al singolo, ma anche all'intera famiglia, nella costruzione di un percorso unitario di collaborazione e interazione con gli altri specialisti nell'inquadramento e nella gestione del soggetto con malattia genetica e dei suoi famigliari. Fra i compiti specifici dello specialista di genetica medica vi è quello di fornire la disponibilità ad interagire con i Medici di Medicina Generale ed i Pediatri di libera scelta per aumentare la conoscenza della patogenesi e della storia naturale delle malattie genetiche rare e di favorire il contatto tra i soggetti affetti e le Associazioni di patologia che sono attive a livello locale e nazionale.

Le Strutture di Genetica Medica hanno anche un ruolo importante nella formazione del personale, nell'informazione del pubblico e nella pianificazione sanitaria regionale, specificamente nella sorveglianza delle malattie genetiche. Esse contribuiscono alle indagini

epidemiologiche delle patologie genetiche e delle malformazioni congenite ed alla gestione dei relativi registri regionali e/o nazionali; contribuiscono a rilevare i dati di prevalenza delle malattie genetiche, indispensabili per la pianificazione sanitaria regionale e per valutare l'efficacia dei programmi sanitari. I registri delle singole patologie genetiche sono di competenza regionale. Per quanto riguarda le patologie genetiche rare comprese nel D.M. n. 279 del 18/05/2001, i registri confluiscono, attraverso le Regioni, al Registro Nazionale delle Malattie Rare, con sede presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che ha il compito di coordinare e promuovere la sorveglianza, sul territorio nazionale, delle malattie rare (per la maggior parte genetiche) comprese le malformazioni congenite, per definire gli interventi più appropriati.

Nella loro attività le Strutture di Genetica Medica operano nel rispetto delle norme vigenti, debbono essere certificate ed accreditate e sono sottoposte a controlli di qualità. In materia sono disponibili linee-guida e raccomandazioni nazionali (ad es. Comitato Nazionale di Bioetica, Società Italiana di Genetica Umana, Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, ecc.), Europee (ad es. Società Europea di Genetica Umana) e internazionali (ad es. Società Americana di Genetica Umana, Associazione Medica Mondiale). Le strutture di Genetica Medica comprendono le Strutture Cliniche di Genetica Medica ed i Laboratori di Genetica Medica.

LA RISERVATEZZA

Le applicazioni all'uomo delle potenzialità derivate dalla ricerca genetica, pongono problemi etici che coinvolgono non solo il singolo, ma l'intera società. Così ad esempio, l'evoluzione delle conoscenze teoriche e delle tecnologie applicate al genoma hanno sollevato problemi e offerto opportunità, che non hanno precedenti nella storia dell'uomo. La ricerca ed il progresso sono valori fondamentali, specialmente se finalizzati alla salute, e se i relativi problemi etici sono affrontati nelle sedi opportune, con dibattiti multidisciplinari e pluralistici. Allo scopo di garantire che le ricadute delle ricerche siano vantaggiose per l'uomo, è necessario che siano rispettati alcuni principi fondamentali, come il diritto all'informazione, la libertà di scelta, il rispetto della dignità e della vita d'ogni persona, il rispetto per le convinzioni personali e religiose, la riservatezza dei dati, il raggiungimento dell'equità per ciascuno. Solo su una base di valori forti e condivisi potranno essere costruite regole di comportamento giuste ed efficaci per tutti. I Comitati di Bioetica delle Strutture del Servizio Sanitario Nazionale, il Comitato Nazionale per la Bioetica, i Comitati di Bioetica che operano all'interno di Organismi Internazionali (ad es. Consiglio d'Europa, UNESCO, OMS, ecc.) e il Garante della Privacy, rappresentano importanti riferimenti per un dibattito responsabile. Alcuni documenti già disponibili sulle problematiche etiche in Genetica Medica, forniscono la base sulla quale devono essere impostati i comportamenti operativi delle Strutture di Genetica Medica. I risultati di un test genetico, proprio perché il genoma collega tra loro le generazioni e da questo è condiviso, possono essere eventualmente comunicati ad altri componenti la famiglia, se considerati a rischio. Ovviamente devono essere usate tutte le possibili cautele e devono essere fatti tutti i possibili tentativi per evitare contrasti e incomprensioni familiari. Occorre in particolare, da parte dell'equipe, ottenere il consenso dell'interessato alla comunicazione dei dati ai suoi familiari, così come disposto dall'articolo 5 della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, definendo con precisione l'ambito della parentela entro la quale effettuare la comunicazione (eventualmente solo entro il terzo grado).

CONSENSO INFORMATO E PROBLEMATICHE ETICHE

Ai sensi dell'art. 11 della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina "...ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata". Ai sensi dell'art. 12 della Convenzione, i test genetici predittivi (di suscettibilità) possono essere utilizzati solo per finalità mediche o di ricerca scientifica. Ogni altro uso, per finalità estranee a queste ultime, dovrà considerarsi illegittimo. Devono essere considerati parti integranti di un test genetico la comunicazione e l'interpretazione del risultato e la consulenza relativa alle sue possibili implicazioni. Il consenso informato relativo ad un test genetico è il risultato di un processo che deve aiutare il soggetto a decidere se sottoporsi o meno

all'indagine. Le informazioni, fornite prima dal test, dovrebbero offrire agli interessati la possibilità di comprendere ciò che viene comunicato e di esprimere le proprie valutazioni e preoccupazioni relativamente ai vari aspetti del test.

Il consenso informato ai test genetici implica la capacità di assumersi la responsabilità della decisione e perciò richiede, da parte della persona, maturità e consapevolezza decisionale. La persona che ha necessità del test, o i suoi familiari, non devono essere influenzati o forzati, in alcun modo, a prendere una specifica decisione. Il rispetto dell'autonomia del soggetto deve essere assoluto. Questo implica la necessità di disporre di informazioni aggiornate ed esaurienti e di essere liberi da costrizioni esterne. La persona alla quale viene offerto un test deve sapere che la sua accettazione è volontaria e che, qualunque sia la sua decisione, non sarà messo in discussione il suo diritto ad essere assistito nel migliore dei modi. L'informazione sui vantaggi e sugli svantaggi del test deve essere presentata in modo completo, in modo obiettivo e non direttivo. Se chi offre il test ha difficoltà a discuterne in modo esauriente e obiettivo, sia perché non sufficientemente convinto dell'importanza del processo di consulenza, oppure perché non sufficientemente informato sul test, o ancora per mancanza di tempo, deve indirizzare la persona a chi, nell'ambito della struttura, è in grado di soddisfare questa esigenza in modo adeguato. Chiunque si sottoponga ad un test, dopo consenso informato, deve essere libero di non conoscere il risultato, anche se il test è già stato eseguito (art. 10 comma 2 della Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina fatta ad Oviedo il 4 aprile 1997, ratificata dalla legge 28 marzo 2001, n. 145).

Nell'intervallo che intercorre tra la decisione di sottoporsi al test e la comunicazione del risultato possono intervenire eventi o ripensamenti che inducono la persona a modificare la propria decisione. Non deve quindi essere esercitata alcuna pressione per comunicare all'interessato il risultato. Il colloquio diretto con il consulente ha particolare rilevanza per coloro che non possono o non sanno leggere e quindi non sono in grado di utilizzare materiale scritto. Possono essere usate altre modalità di comunicazione, che devono comunque essere idonee a fornire le notizie supplementari, di solito trasmesse in forma scritta, che hanno lo scopo di rafforzare la comprensione dei problemi trattati (ad es. sistemi audiovisivi). Per le persone non udenti deve essere presente al colloquio un interprete della lingua dei segni, ed è utile avvalersi anche dell'ausilio di materiali scritti o visivi. Nel caso in cui il soggetto comprenda con difficoltà la lingua italiana, si deve utilizzare l'aiuto di un interprete. Particolare attenzione deve essere posta al contesto culturale dal quale proviene il soggetto, soprattutto se appartenente ad altre etnie, in modo da adeguarsi al suo livello di comprensione e al suo sistema di valori. L'utilità di un test genetico non può perciò essere valutata solo con il criterio delle implicazioni mediche, ma devono essere considerate anche implicazioni più ampie che coinvolgono altri aspetti della vita della persona.

La persona deve inoltre essere informata:

- a) delle modalità e dei tempi di esecuzione del test e di comunicazione del risultato; in particolare, relativamente alle malattie con ampia eterogeneità genetica e con scarsa specificità dei tratti clinici per i diversi geni malattia, è bene informare il consultando che i tempi dei test possono variare, dipendendo dal numero di geni e dalla complessità dei test da eseguire;
- b) delle probabilità che il test genetico sia di per se informativo e definitivo, oppure solo contributivo o infine non informativo o negativo. Per le malattie con eterogeneità genetica relativamente alle quali anche lo screening di tutti i geni malattia non comporti la copertura totale delle diagnosi genetiche, è necessario anticipare che un test negativo per i geni noti non significa necessariamente che non esista una base genetica per la malattia stessa, ma solo che esistono malattie ancora geneticamente orfane. Questo per evitare che venga a mancare l'attenzione clinica a famiglie con rischio criptico di eventi anche potenzialmente fatali, in assenza di tratti clinici sufficienti a definire una diagnosi (l'esempio tipico è quello delle *channelopatie*);
- c) dei sistemi adottati per la tutela della riservatezza dei risultati e di chi abbia accesso a quelle informazioni; la località e la durata di conservazione del campione utilizzato per il test e la disponibilità del campione per altri fini; di chi possa accedere al campione e per quali finalità; del diritto dell'interessato a limitare l'accesso ai risultati e la disponibilità del campione per altri fini.

La compilazione del consenso informato è l'ultima fase del processo comunicativo. In relazione a quanto sopra esposto, deve essere evitata l'esecuzione di test genetici senza adeguata consulenza e supporto alla persona. Ai fini di una corretta applicazione del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 e successive modifiche, recante: "Codice in materia di protezione di dati personali" è sempre necessario ottenere il consenso all'acquisizione dei dati genetici e all'utilizzo e alla conservazione dei dati genetici e sensibili da parte dell'interessato.

In particolare:

- per i test di identificazione di portatori sani;
- per lo studio della variabilità individuale;
- per i test di paternità (è sempre necessario acquisire il consenso di entrambi i genitori);
- per i test diagnostici;
- per quanto riguarda i test presintomatici, è importante che al soggetto sia garantita la possibilità di prendere una decisione autonoma, sulla base della propria scala di valori;
- per i test di suscettibilità, l'eventuale attuazione di indagini deve essere accompagnata da una corretta e capillare informazione sulle attuali conoscenze, sui limiti e sulle potenzialità effettive della "predizione genetica". L'esecuzione di un test di suscettibilità deve essere consentito alle persone maggiorenni, capaci di autodeterminazione.

Rapporto con gli altri specialisti e con i laboratori di genetica medica

I professionisti che operano presso le Strutture cliniche di Genetica Medica interagiscono con i laboratori di genetica medica e con gli altri specialisti per quanto di loro competenza, stabilendo regole per la consulenza collegata ai test genetici per le procedure e i percorsi diagnostico- assistenziali integrati.

RAPPORTO CON LE ASSOCIAZIONI

L'associazionismo, soprattutto quello delle persone affette da patologie genetiche e le loro famiglie, svolge un ruolo determinante nella società italiana. Le Associazioni sono la "coscienza critica" della società civile, in quanto:

- inducono a riflettere sui problemi che quotidianamente affrontano i pazienti e le famiglie che collaborano alla risoluzione di difficoltà pratiche;
- stimolano i tecnici a studiare e a ricercare soluzioni per la diagnosi e la cura, soprattutto delle malattie rare;
- svolgono attività d'informazione per i propri associati e per la popolazione.

Le Strutture di Genetica Medica collaborano con le Associazioni, offrendo loro aiuto professionale e umano per il raggiungimento degli obiettivi che si prefiggono. Questo implica una partecipazione attiva delle Associazioni ai diversi momenti dell'attività socio-sanitaria dedicata alle persone con malattia rara e ai loro familiari. Tale partecipazione contribuisce a rafforzare la rete, formale ed informale, tra le diverse parti coinvolte, sostenendo uno scambio attivo ed una condivisione di esperienze e strumenti. Ciò consente alle persone, cittadini-pazienti e operatori sanitari, maggiore informazione, educazione, partecipazione e controllo sulla salute. Inoltre, facilita una trasversalità tra le diverse malattie rare e mette in luce una serie di problematiche assistenziali comuni. Infine il coordinamento delle Associazioni (Federazione Italiana Malattie Rare - UNIAMO, Federazione Lombarda Malattie Rare - FLMR, Coordinamento interno ai Presidi) consente di progettare interventi mirati e non frammentati, che coinvolgano gruppi di popolazione accomunati da bisogni simili, pur salvaguardandone peculiarità e differenze.

Sulla base di quanto esposto, durante il percorso diagnostico-assistenziale di un soggetto con malattia rara e la sua famiglia, la visita di genetica medica e la consulenza genetica sono indicate e raccomandate nei seguenti ambiti:

- nella fase diagnostica e nella rivalutazione di pazienti senza diagnosi, anche in collaborazione con altri specialisti esperti di malattie rare genetiche;
- nella prescrizione e interpretazione del test genetico;
- nella valutazione del rischio riproduttivo e nella discussione delle opzioni procreative;
- nella valutazione dei familiari a rischio genetico (presunto o reale);
- nella fase preconcezionale della coppia a rischio di trasmettere la malattia, in vista di una possibile gravidanza;
- nelle gravidanze a rischio malformativo e/o genetico;
- nel follow-up di condizioni rare non diagnosticate.

Il presente documento è stato sviluppato nell'ambito del progetto: Sviluppi della Rete Regionale per le Malattie Rare in Lombardia – d.g.r. n. VII-9459 del 20/05/2009

*Per ulteriori informazioni:
Web: <http://malattierare.marionegri.it> – E-.mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304 – Fax: 035-4535373*