

CONOSCERE PER CURARE
Malattie rare: percorsi assistenziali e vissuti
5° GIORNATA TRENTINA DELLE MALATTIE RARE

Trento, 23 febbraio 2019

Centro per i servizi sanitari, Palazzina D – viale Verona

LA CONSULENZA GENETICA



Francesca Rivieri

Genetica medica

UOM Patologia Clinica - Area Servizi

Direttore: Patrizio Caciagli

Ospedale Santa Chiara, Trento



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

LA CONSULENZA GENETICA

Processo di comunicazione che affronta i problemi umani associati all'insorgenza, o al rischio di insorgenza, di un disordine genetico nella famiglia.

American Society of Human Genetics, 1975

Processo comunicativo mediante il quale il **paziente o i familiari** a rischio di una patologia che può essere ereditata, sono informati delle conseguenze della stessa, della probabilità di svilupparla o trasmetterla e le modalità di cura e prevenzione

P. Harper, 1999

LA CONSULENZA GENETICA : normative



Presidenza del Consiglio dei Ministri

SEGRETERIA DELLA CONFERENZA PERMANENTE
PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI
E LE PROVINCE AUTONOME

CONFERENZA STATO-REGIONI

Seduta del 15 luglio 2004

Oggetto: Accordo tra il Ministro della salute , le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: "Linee- guida per le attività di genetica medica".

Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281.

Il processo di consulenza genetica 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 e 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 e alle aspirazioni dei familiari, agendo coerentemente nel rispetto delle decisioni prese;
- realizzare il miglior adattamento possibile alla malattia.

LA CONSULENZA GENETICA : aspetti fondanti

➤ Rivolta al **singolo** o alla **coppia** ed estesa anche alla **famiglia**



Las Meninas-Velazquez 1656

- **Diagnosi** (prerequisito essenziale)
- Selezione soggetti da sottoporre a test genetici (pre/postnatale)
- Stima del rischio
- Prevenzione/cura
- Supporto psicologico/empatia per il paziente o la famiglia

- Forti connotazioni psicologiche ed etiche
- **Non direttività**
- Decisione autonoma e consapevole del singolo/coppia
- Confidenzialità, riservatezza ed equità

LA CONSULENZA GENETICA : indicazioni

- Diagnosi/sospetto di malattia genetica
- Occorrenza/ricorrenza familiare di malattia genetica
- Occorrenza/ricorrenza di:
 - patologie della riproduzione
 - anomalie dello sviluppo fisico e mentale
 - patologie genetiche a esordio tardivo
- Consanguineità
- Gruppi etnici a rischio



LA CONSULENZA GENETICA : indicazioni & epoca

Common reasons for referrals for genetic counseling

Preconception

- Previous child with a genetic condition, birth defect, or mental retardation
- Family history of a genetic condition
- Ethnicity-based screening
- Multiple pregnancy losses
- Consanguinity

Prenatal

- Abnormal maternal serum screen
- Anomalies on ultrasonography
- Advanced maternal age
- Exposure to teratogenic infections, drugs, or potentially mutagenic agents during pregnancy
- One or both partners with abnormal carrier screening

Pediatric

- Congenital anomaly (birth defect)
- Dysmorphic features
- Developmental delay, intellectual disability, autism
- Abnormal genetic test result
- Families concerned about recurrence risk

Adults

- Diagnosed adult-onset genetic conditions, such as Huntington disease, myotonic dystrophy, polycystic kidney disease
- Family history of a genetic condition
- Abnormal genetic test results

Cardiovascular

- Cardiomyopathy
- Thoracic aortic aneurysm at a young age
- Two or more family members with the same cardiovascular condition
- Family history of sudden cardiac death
- Known genetic mutation in the family

Cancer

- Early age at cancer diagnosis
- Multiple generations affected by cancer
- Multiple primary cancers in an individual
- Clustering of genetically related cancers (eg, colon and uterine cancers)
- Rare cancers (eg, male with breast cancer)
- Known genetic mutation the family

LA CONSULENZA GENETICA : tipologie

CONSULENZA DI GENETICA CLINICA (*clinical genetics evaluation*)

valutazione clinica olistica atta principalmente alla definizione diagnostica di un quadro clinico complesso

- Consulenza preconcezionale
- Consulenza prenatale (patologia fetale)
- Consulenza teratologica
- Consulenza di genetica pediatrica/dismorfologica
- Consulenza di genetica in età adulta (patologie a insorgenza tardiva)

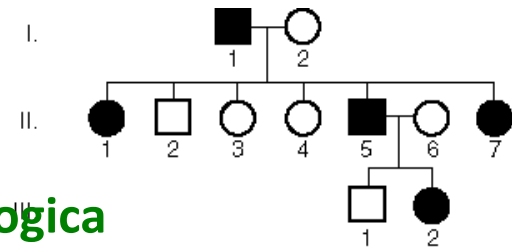
CONSULENZA COLLEGATA AL TEST GENETICO (*genetic counselling*)

servizio informativo di un test genetico:
significato, attendibilità, limiti, specificità del test

LA CONSULENZA GENETICA: fasi

Raccolta delle informazioni:

- anamnesi familiare
- anamnesi personale + **/-visita dimorfologica**



Studio delle informazioni:

- documentazione clinica
- indagini clinico-strumentali
- consultazione databases scientifici

PubMed.gov

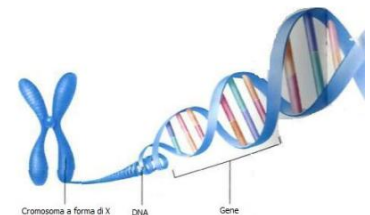
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

OMIM
Online Mendelian Inheritance in Man

Johns
Hopkins
University

Valutazione proponibilità **test genetici**

Comunicazione



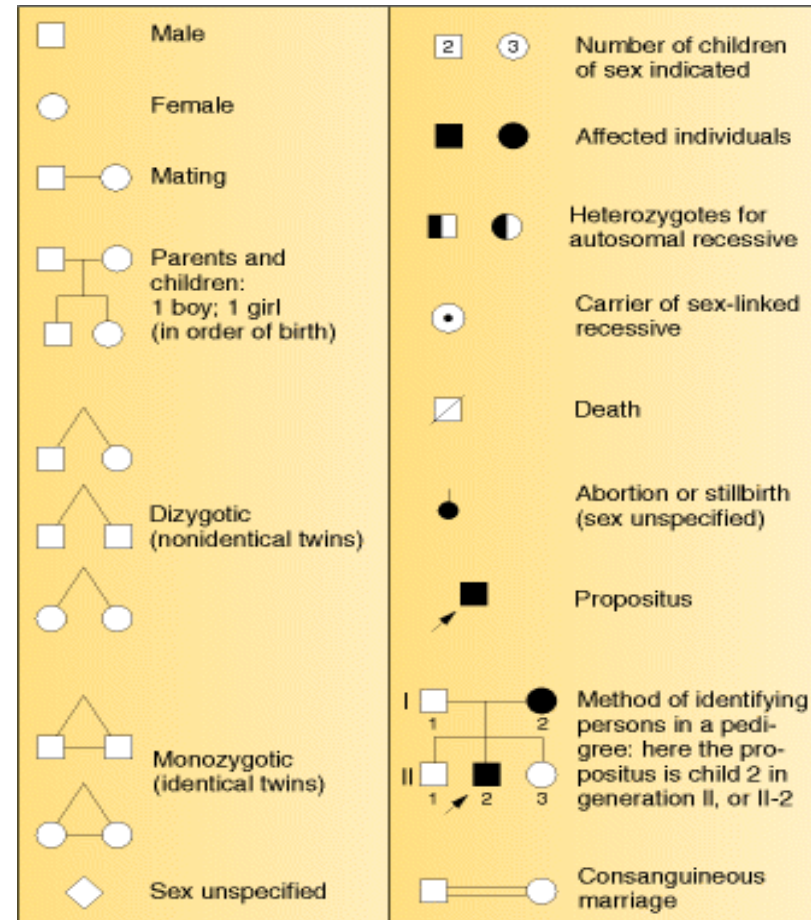
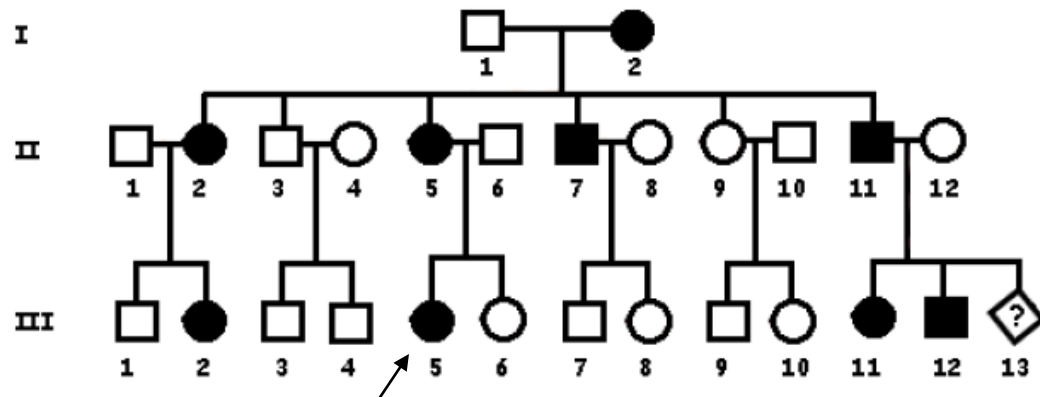
Le varie fasi possono richiedere incontri successivi

LA CONSULENZA GENETICA: storia familiare

Family History Screening: Use of the Three Generation Pedigree in Clinical Practice

Jo-Ann K. Brock, MD, PhD, FRCSC,¹ Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC,¹
Katharina Kieser, MD, MSc, FRCSC,¹ Sylvie Langlois, MD, FRCPC²

J Obstet Gynaecol Can 2010;32(7):663-672



LA CONSULENZA GENETICA: storia familiare

The family history: the first genetic test, and still useful after all those years?

Reed E. Pyeritz, *Genet Med* 2012;14(1):3-9

La storia familiare è il primo test genetico per identificare le persone a rischio anche se non ci sono informazioni molecolari

VANTAGGI

- ✓ Costa poco, consolidata ed efficiente
- ✓ Può identificare malattie genetiche rare e chiarire la modalità di trasmissione ereditaria
- ✓ Aiuta a determinare la probabilità di una malattia genetica e/o a formulare o precisare una diagnosi e/o valutare il rischio di malattia genetica /complessa
- ✓ Essenziale per la proponibilità di test genetici
- ✓ Coinvolgimento attivo del paziente nella gestione del suo rischio di malattie

CRITICITA'

- ✓ Richiede tempo
- ✓ Incompletezza/mancanza di informazioni
- ✓ Famiglie non tradizionali/ paternità/ genitorialità non nota
- ✓ Aspetti culturali e psicologici/negazione
- ✓ Riservatezza e confidenzialità
- ✓ I familiari danno informazioni differenti sulla storia familiare

LA CONSULENZA GENETICA: storia familiare

Raccolta e validazione delle informazioni inerenti la famiglia

DETTAGLIATA

Red flags



Multiple relatives affected with the same disorder or related disorders
Earlier-than-expected age at onset of disease
Intellectual disability (formerly referred to as developmental delay or mental retardation)
Diagnosis of a disease in the less-often-affected sex (e.g., breast cancer in a male)
Multifocal or bilateral occurrence in paired organs
At least one major malformation, with or without minor manifestations
Disease in the absence of risk factors or after preventive measures
Abnormalities in growth (growth retardation, asymmetric or excessive growth)
Recurrent pregnancy losses
Consanguinity (blood relationship between parents)

VERIFICATA



Revisione dei documenti sanitari degli affetti

ATTENTA AGLI ASPETTI PSICOLOGICI



Collocazione sociale della famiglia, grado di educazione, situazione lavorativa
Identificazione dei potenziali problemi etici

LA CONSULENZA GENETICA: fasi

Raccolta delle informazioni:

- anamnesi familiare
- anamnesi personale + /-visita dismorfologica

Studio informazioni:

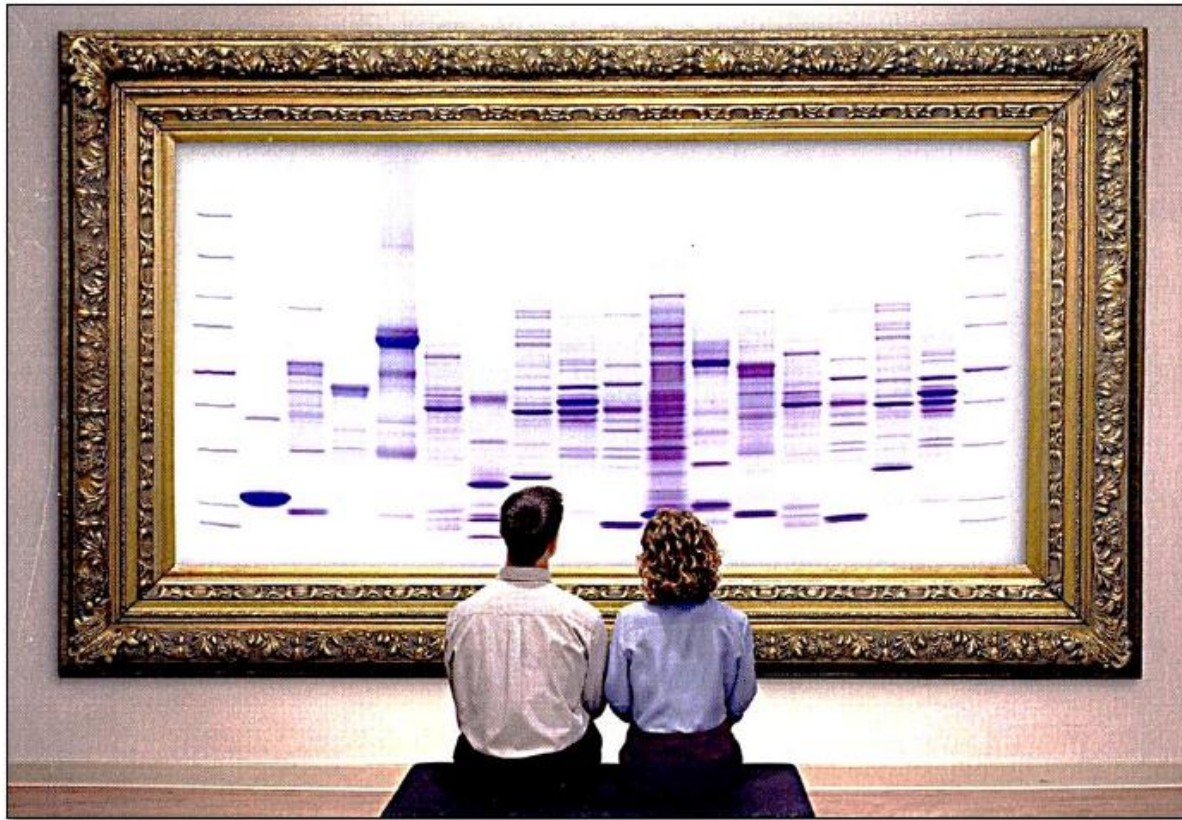
- documentazione clinica
- indagini clinico-strumentali
- consultazione databases scientifici

Valutazione proponibilità test genetici

“La consulenza genetica pre- e post-test deve costituire parte integrante del percorso diagnostico che utilizza i test genetici”

(Commissione Ministeriale per la Genetica nel SSN - 2009)

TEST GENETICI



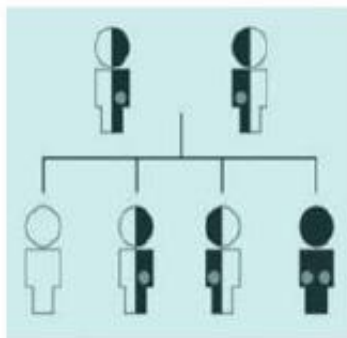
“I test genetici sono analisi finalizzate ad individuare la presenza, l’assenza o la mutazione di un particolare cromosoma, di un gene, del prodotto di un gene o di un metabolita, indicative di una specifica modificazione genetica”.

UK Human Genetic Commission (2009)

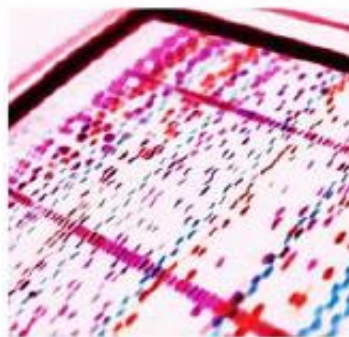
TEST GENETICI NELLA PRATICA CLINICA



Diagnostici



Portatori sani



Presintomatici



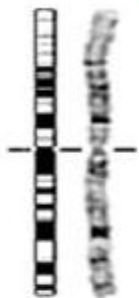
Di farmacogenetica



Predittivi

TEST GENETICI: risoluzione e indicazioni

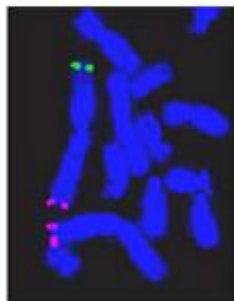
$\geq 10 \text{ Mb}$



Citogenetica

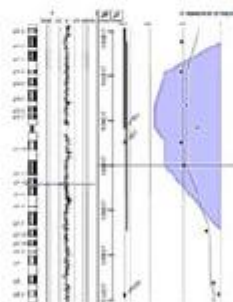
Patologia cromosomica

poche *basi*-molte *kb*



Citogenetica Molecolare

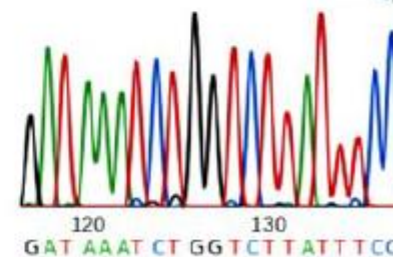
Patologia cromosomica
& genomica



Array-CGH

Patologia genomica

una-più *basi*



Sequenziamento/**NGS**

Patologia mendeliana, mitocondriale
& multifattoriale

NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Aumento resa diagnostica

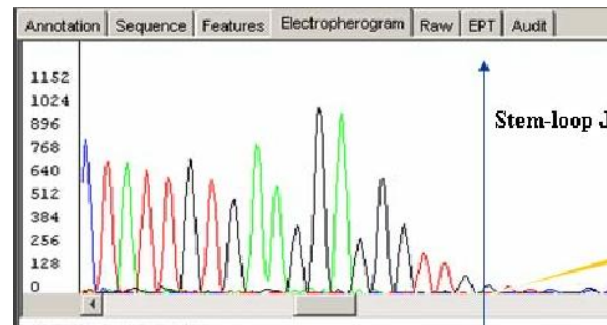
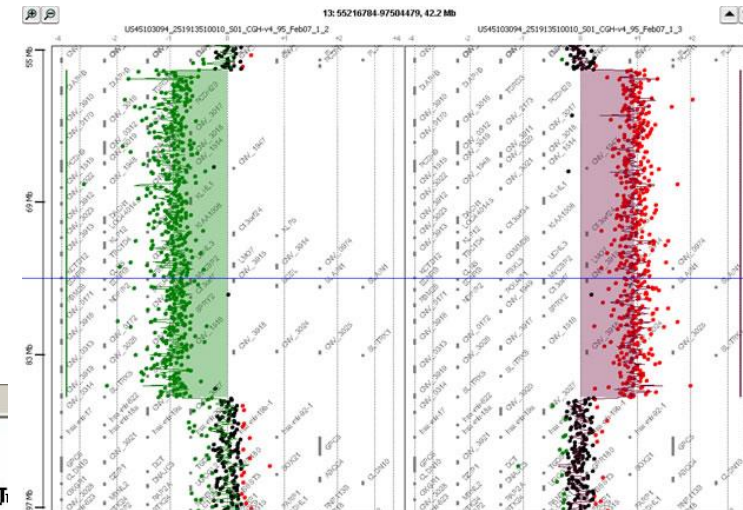
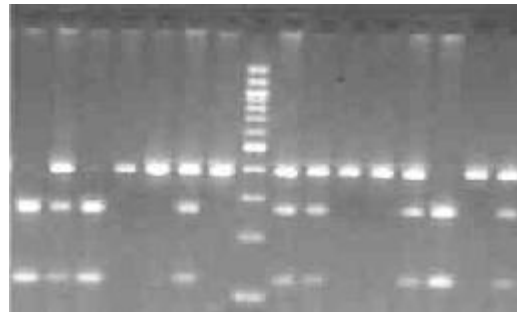
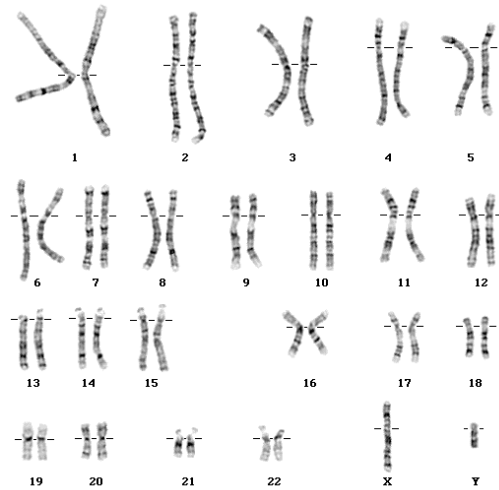
Riduzione dei costi

**Necessità di tempo per
interpretazione diagnostica**



SCELTA DELL'APPROCCIO DIAGNOSTICO GENETICO APPROPRIATO

Conoscenza della sensibilità e specificità dei test genetici, scelta del test genetico appropriato, anche in funzione del quesito diagnostico



TEST GENETICI & CONSULENZA GENETICA

L'analisi di un gene a livello di DNA/RNA/suo prodotto/sua funzione o l'analisi dei cromosomi, finalizzata ad individuare o ad escludere una alterazione associata con una malattia genetica

COMPONENTI ESSENZIALI DEI TEST GENETICI

CONSULENZA PRE-TEST

- Raccolta dati-albero
- Informazione (limiti, significato, potenzialità)
- **Consenso informato**



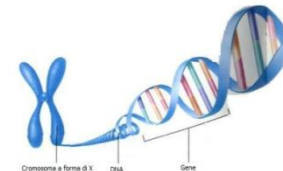
TEST GENETICO

Test diagnostici
Test per identificazione dei portatori sani
Test presintomatici
Test farmacogenetici
Test di suscettibilità /predittivi
Test medico-legali
Test finalizzati alla ricerca



CONSULENZA POST-TEST

- Interpretazione risultati
- Azioni conseguenti



La consulenza genetica e il consenso informato costituiscono parte integrante dell'esecuzione dei test genetici pre e post-natali.

TEST GENETICI & CONSULENZA POST-TEST

RISULTATI

Interpretazione dei risultati

Variante/sbilancio patogenetico

- Presente:** conferma diagnosi
- Assente:** - esclusione diagnosi posta
- non diagnosi

Variante/sbilancio a incerto significato (VUS)



TEST GENETICI: benefici, rischi e limiti

BENEFICI

- ✓ Identifica individui a rischio
- ✓ Identifica i non portatori nelle famiglie con mutazione nota
- ✓ Permette una diagnosi precoce e strategie di sorveglianza
- ✓ Può determinare una riduzione dell'ansia e del senso di insicurezza

RISCHI E LIMITI

- ✓ Può determinare danno psicologico
- ✓ Non identifica tutte le mutazioni e significato incerto di alcune mutazioni
- ✓ Cambiamento nelle dinamiche familiari
- ✓ Eccessivo senso di sicurezza

TEST GENETICI IN EPOCA PRENATALE

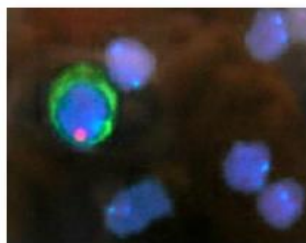
Procreazione
medicalmente
assistita



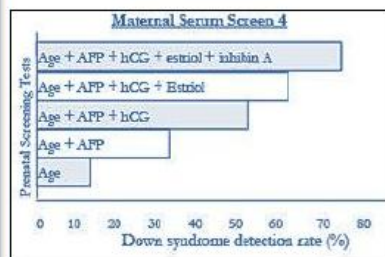
Diagnosi preimpianto



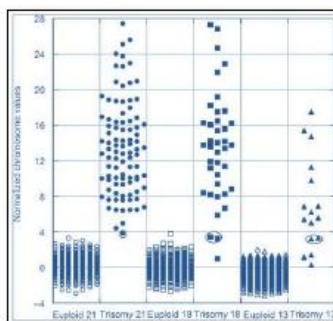
Tecniche non invasive



Cellule fetali circolanti

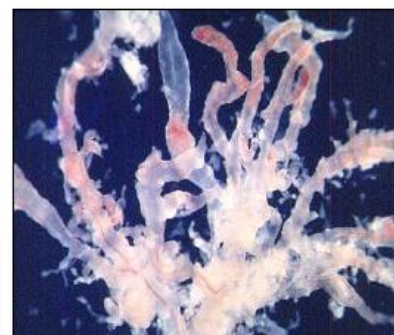


Screening biochimico

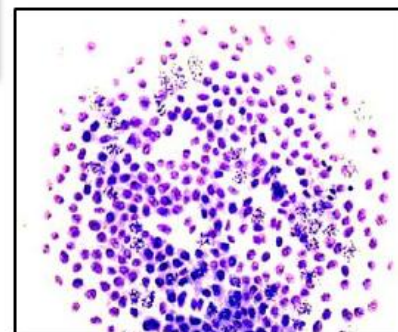


NIPT

Tecniche invasive



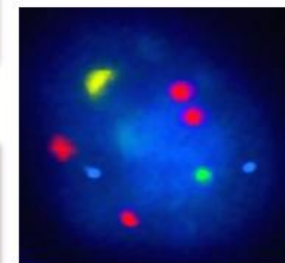
Villi coriali



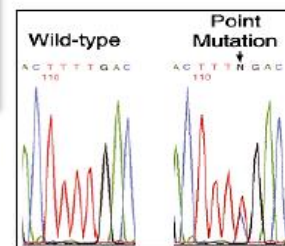
Amniociti



Citogenetica



Citogenetica molecolare



Genetica molecolare

LA CONSULENZA GENETICA: prenatale vs postnatale

PRENATALE

vs

POSTNATALE

Evidenza ecografica/citogenetica

- ✓ Richiesta principalmente a scopo diagnostico
- ✓ Rapidità nella formulazione
- ✓ Chiarezza vs non direttività
- ✓ Accanimento diagnostico vs limiti temporali di ITG
- ✓ Uso limitato di accertamenti



URGENZA!!!!

- ✓ Richiesta a scopo riproduttivo e gestionale
- ✓ Non carattere di urgenza
- ✓ Esaustività
- ✓ Accuratezza diagnostica
- ✓ Ampia gamma di indagini strumentali e di laboratorio



ITER LUNGO E COMPLESSO!!!!

LA CONSULENZA GENETICA: epoca

L'ITER DELLA CONSULENZA GENETICA È LUNGO E COMPLESSO

- per la valutazione della documentazione clinica
- per il tempo tecnico richiesto per l'analisi genetica
- per l'interpretazione dei risultati dei test genetici
- per la stima del rischio genetico (mendeliano/modificato con bayes/empirico)
- per la valutazione delle azioni conseguenti

L'epoca più indicata è preconcezionale

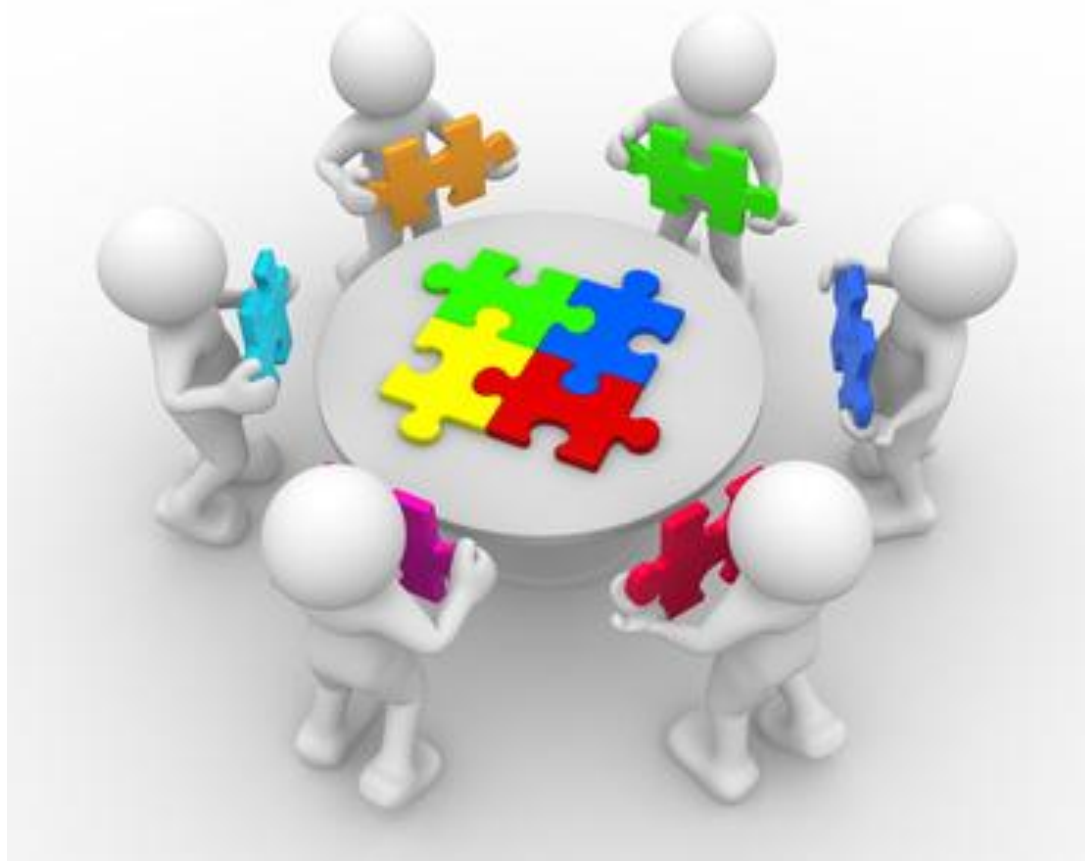
- per offrire un più ampio ventaglio di opzioni
- per la complessità e la lunghezza dell'iter spesso necessario
- per la diversa ricaduta psicologica rispetto alla gravidanza in corso

LA CONSULENZA GENETICA: comunicazione

Approccio “**non direttivo**” utile alla condivisione delle informazioni sulla condizione, che tiene conto delle potenzialità di comprensione

- ✓ Revisione della condizione e decorso atteso
- ✓ Causa genetica e la modalità di trasmissione
- ✓ Confronto dei rischi personali vs popolazione generale
- ✓ Discussione delle opzioni disponibili:
 - diagnosi prenatale genetica/ecografica
 - indisponibilità di diagnosi prenatale
 - diagnosi preimpianto/fecondazione assistita
 - cura e possibili trattamenti

LA CONSULENZA GENETICA



**La consulenza genetica parte integrante
nell'approccio multidisciplinare**

DIPARTIMENTO DI LABORATORIO E SERVIZI

Direttore: Dr. Patrizio Caciagli

U.O.M. Patologia Clinica – Osp. S. Chiara - Trento

**SERVIZIO CLINICO DI
GENETICA MEDICA**

Indirizzo Via Paolo Orsi, 1 Trento – II° piano

Amb. TAO – Osp. Rovereto (martedì pomeriggio)

Telefono 0461 902747 (lun-ven 11.00-12.30)

Fax 0461 902746

LA CONSULENZA GENETICA: conclusioni

La **consulenza genetica** è indicata per

- inquadramento diagnostico
- valutazione dei test genetici appropriati a scopo diagnostico
- identificazione individui a rischio di patologia genetica
- valutazione dei rischi riproduttivi
- **L'epoca più indicata è preconcezionale**
- **La storia familiare è importante (1° test genetico)**
- **Progressi scientifici-tecnologici** nello studio delle patologie genetiche (potenzialità vs limiti)
- **Forti connotazioni psicologiche ed etiche**
- **Collaborazione multidisciplinare** per la gestione del pz
- In studio **terapie geniche mirate**

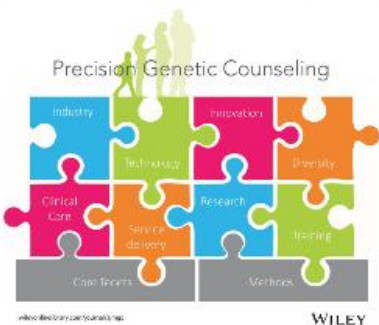
LA CONSULENZA GENETICA: prospettive attuali e future



Clinical genetic counselors: An asset in the era of precision medicine

Am J Med Genet. 2018;1–5

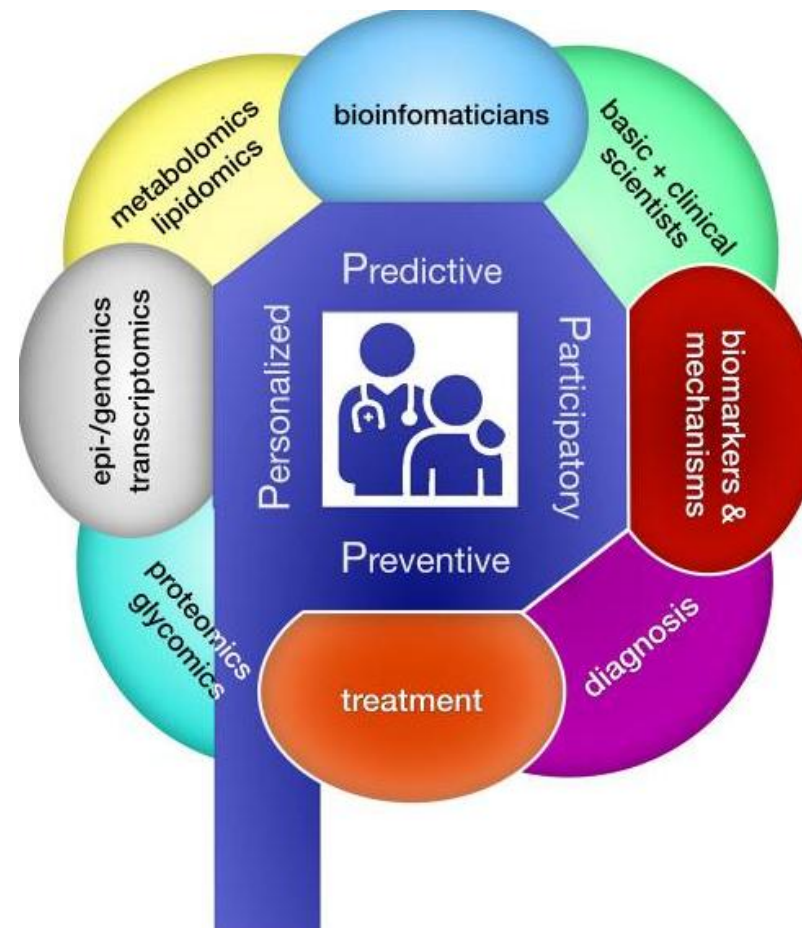
Catherine A. L. Wicklund¹  | Debra A. Duquette² | Amy L. Swanson¹



Precision medicine is an approach to disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle. Genetic counselors are integral to this new approach, given their training in helping people understand and adapt to the medical, psychological, and familial implications of genetic contributions to disease. As genomic testing becomes more routine in clinical practice, genetic counselors will likely see a change in referral patterns (post-test vs. pre-test) and employment settings (general practices vs. specialty clinics). Factors that will not likely change, but rather become increasingly important, include counseling strategies that emphasize the client and their individual needs throughout their lifetime and continued collaboration between genetic counselors and nongenetics health care providers to assess evidence and utility of genomic technologies.

The role of the clinician in the multi-omics era: are you ready?

Karnebeek^{1,2}



CONOSCERE PER CURARE
Malattie rare: percorsi assistenziali e vissuti
5° GIORNATA TRENTINA DELLE MALATTIE RARE

Trento, 23 febbraio 2019

Centro per i servizi sanitari, Palazzina D – viale Verona



GRAZIE!



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*