



## **DOCUMENTO SIGU**

# **CARICO DI LAVORO DEL MEDICO GENETISTA CLINICO**

Approvato dal Consiglio Direttivo il 9 maggio 2018

**AUTORI**

**Prof.ssa Marcella Zollino** (coordinatrice)

Istituto di Medicina Genomica

Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma

**Dott. Matteo Della Monica**

SOC Genetica Medica AOU Meyer, Firenze

**Dott. Gioacchino Scarano**

AORN Rummo- Benevento

Registro Campano dei Difetti Congeniti, Napoli

**Dott. Fortunato Lonardo**

AORN Rummo-SOD Genetica Medica, Benevento

**Prof.ssa Teresa Mattina**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche/Dipartimento Servizi CRR per la Diagnosi e Cura delle Malattie Genetiche AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

**Prof. Giovanni Battista Ferrero**

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche

Università degli Studi di Torino

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

**CONTENUTI:**

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUZIONE                      | Pag. 3    |
| 2. SCOPO DEL DOCUMENTO               | Pag. 3    |
| 3. IL MEDICO GENETISTA CLINICO       | Pag. 3    |
| 4. LA CONSULENZA GENETICA            | Pag. 4    |
| 4a. LA CONSULENZA GENETICA SEMPLICE  | Pag. 4    |
| 4b. LA CONSULENZA GENETICA COMPLESSA | Pag. 5, 6 |
| 5. PROPOSTA OPERATIVA                | Pag. 7    |
| 6. RINGRAZIAMENTI E BIBLIOGRAFIA     | Pag. 8    |

## **1. INTRODUZIONE**

L'attività clinica di Genetica Medica sta affrontando profondi cambiamenti, in linea non solo con il crescente inserimento delle malattie genetiche nella medicina di precisione, ma soprattutto con la rapida evoluzione e i progressi delle tecniche di laboratorio e della bioinformatica (1).

Tuttavia, a fronte della diffusa consapevolezza del ruolo crescente della Genetica nella Medicina, il lavoro del medico genetista clinico continua a non essere completamente noto né chiaro agli stessi colleghi medici, ai dirigenti amministrativi delle strutture sanitarie e all'utente.

## **2. SCOPO DEL DOCUMENTO**

Attraverso una disamina delle attività peculiari del medico genetista clinico, il presente documento ha lo scopo di portare evidenza:

- a) Sulla complessità del lavoro svolto dal medico genetista clinico, e sulla necessità di definirne i tempi, i costi e i luoghi;
- b) Sull'autonomia del lavoro svolto dal medico genetista clinico, che può garantire, con la pari autonomia di altri specialisti con esperienza nel settore, l'approccio multidisciplinare alle malattie genetiche.

Nell'approccio multidisciplinare alle malattie genetiche il medico genetista clinico è inoltre lo specialista che crea una connessione critica e vicendevole tra il laboratorio e la clinica.

## **3. IL MEDICO GENETISTA CLINICO**

Il medico genetista clinico svolge la propria professione nell'applicare "la pratica della clinica medica con particolare riguardo alle malattie genetiche ereditarie-costituzionali (2).

Il suo ruolo ha prerogative proprie e autonome, che si definiscono nell'atto della consulenza genetica e dei suoi contenuti, e non è quindi solo consultivo rispetto all'interpretazione del test di laboratorio.

Inoltre, il medico genetista clinico frequentemente inizia, indirizza e coordina una rete di opinione con altri specialisti nel disporre il percorso per arrivare alla diagnosi genetica.

La sua formazione è uno degli obiettivi delle Università, attraverso le scuole di specializzazione in Genetica Medica, ed è sostenuta dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), che ne rappresenta le peculiarità professionali e ne recepisce i bisogni (3).

La consulenza genetica si differenzia fortemente dalla maggior parte delle altre consulenze specialistiche, e gli aspetti che la caratterizzano sono riassunti di seguito.

#### 4. LA CONSULENZA GENETICA

La consulenza genetica è un atto medico strutturalmente articolato in diverse fasi atte a diagnosticare e opportunamente comunicare la presenza di una malattia genetica ad un individuo e/o ad una famiglia.

Attraverso questo processo di diagnosi e comunicazione il paziente e/o la sua famiglia può/possono:

1. Essere edotto/i delle conseguenze cliniche della malattia
2. Comprendere la componente ereditaria ed il possibile rischio di ricorrenza nei familiari
3. Capire come fare fronte all'eventuale rischio di ricorrenza
4. Utilizzare le informazioni ricevute in maniera personale ed utile a favorire la propria salute e limitare le problematiche psicologiche che possano subentrare per gestire al meglio la malattia diagnosticata
5. Scegliere, in base alle informazioni ricevute, le modalità più appropriate a gestire il rischio riproduttivo, le proprie prospettive familiari e quindi agire secondo le decisioni prese;
6. Raggiungere il miglior adattamento possibile rispetto alla condizione diagnosticata e/o al rischio di ricorrenza. (4)

Cinque punti cardine sono generalmente riconosciuti nel processo di consulenza genetica:

1. Valutazione del motivo per cui è richiesta;
2. Anamnesi personale e anamnesi familiare di almeno tre generazioni;
3. Proposta di eventuali test genetici;
4. Lettura e discussione del consenso informato dove tali test si proponano;
5. Comunicazione dei risultati del test genetico di laboratorio.

In rapporto agli ambiti in cui è svolta, e ai quesiti clinici che ne sostanziano la richiesta, è opportuno fare una distinzione tra consulenza genetica semplice e consulenza genetica complessa.

##### 4a. LA CONSULENZA GENETICA SEMPLICE

La consulenza genetica semplice, che includa o no il suggerimento di test genetici, è sufficiente a garantire una buona pratica clinica di genetica medica nei seguenti ambiti:

1. Aborto ricorrente
2. Infertilità
3. Screening
4. Consulenza per diagnosi prenatale in gravidanze a basso rischio
5. Consulenza collegata a test genetico per malattia mendeliana semplice, finalizzata esclusivamente alla spiegazione delle finalità del test e dei suoi possibili esiti
6. Consultazione per una seconda opinione relativa a risultati già ottenuti nei punti 1.- 5.

**Il tempo richiesto per la sua esecuzione è in media di 30-45'.**

**In caso di comunicazione di risultato patologico di test genetico, si articola in una seconda consulenza genetica semplice, il cui tempo appropriato è di 30-45'.**

#### 4b. LA CONSULENZA GENETICA COMPLESSA

La consulenza genetica complessa riguarda sostanzialmente tutte le situazioni cliniche al di fuori di quelle sopraesposte.

In particolare, è applicata agli ambiti fortemente eterogenei delle patologie genetiche costituzionali, che includono sia patologie connatali ad esordio precoce pre/perinatale e nella prima e seconda infanzia (es. sindromi con ritardo psicomotorio e anomalie della morfogenesi), sia patologie ad esordio tardivo (es. malattie neurodegenerative e tumori ereditari).

Oltre ad una elevata eterogeneità clinica, tali condizioni hanno anche una elevata eterogeneità genetica, che va da variazioni cromosomiche, a variazioni di sequenza, fino a modificazioni epigenetiche. Anche i meccanismi di malattia sono eterogenei, da monofattoriali a oligogenici/multifattoriali.

La consulenza genetica complessa richiede spesso la concatenazione delle seguenti azioni:

**Valutazione del fenotipo clinico.** Questa fase può richiedere o l'esame fisico dell'individuo tramite visita, la valutazione di documenti di ricovero ospedaliero, biochimici, strumentali ed anatomopatologici già prodotti. Può rendersi inoltre opportuna la richiesta di approfondimenti diagnostici prima dell'indicazione ad eseguire eventuali test genetici.

L'esame fisico del paziente deve rispondere a criteri sia qualitativi, in forma di analisi standardizzata delle caratteristiche morfologiche delle diverse regioni anatomiche, sia quantitativi (misurazione di circonferenza cranica, peso, altezza; delle proporzioni tra vari segmenti corporei; di singoli distretti fisici). Richiede spesso l'esecuzione di fotografie, previa acquisizione del consenso informato.

**La valutazione del fenotipo clinico è indispensabile non solo per orientare l'ipotesi diagnostica, ma anche per l'interpretazione dei risultati del test genetico, soprattutto delle analisi di sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS) (5).**

**a. Valutazione del test genetico di laboratorio più appropriato,** dove se ne ponga indicazione. Il fenotipo clinico orienta la scelta del test diagnostico da indicare con priorità, tra quelli disponibili di vecchia e nuova generazione, a favore di una maggiore sensibilità diagnostica dell'analisi e di una ottimizzazione della spesa sanitaria. La scelta del test genetico in diverse circostanza deve tener conto anche del "fattore tempo", in relazione al possibile impatto dell'esito del test sulla gestione clinica del paziente. Inoltre, può crearsi la circostanza in cui il test genetico debba essere richiesto presso un laboratorio esterno, tramite invio del materiale biologico o di campione di DNA, e le procedure di contatto, di documentazione e di invio richiedono tempo aggiuntivo;

**b. Il ricorso a tecniche NGS,** che possono includere anche il sequenziamento dell'esoma o dell'intero genoma, è più frequente negli ambiti a cui è devoluta la consulenza genetica complessa, e **rende più articolata la discussione del consenso informato;**

**c. L'elaborazione scritta della consulenza genetica** è più complessa: richiede la revisione della letteratura scientifica, di database, e può includere la consultazione di altri centri nazionali o esteri o di network di esperti nazionali/internazionali;

- d. Riguardo alla comunicazione dei risultati**, in particolare di quelli ottenuti con tecniche NGS, **l'evento relativamente frequente di difetto di penetranza o di presenza di varianti di incerto significato** richiede tempi aggiuntivi;
- e. Si rende spesso opportuno estendere l'indagine genetica ad altri familiari**, ma con motivazioni diverse, che possono essere o l'accertamento di familiari portatori sani o a rischio, oppure strategie mirate a meglio definire il significato clinico delle varianti osservate. La trasmissione e la discussione appropriata delle informazioni in merito richiede tempo aggiuntivo;
- f. L'indicazione a diagnosi prenatale in gravidanze successive** non è applicabile in tutte le circostanze, e le diverse situazioni devono essere discusse e condivise;
- g. La consulenza genetica di ricontatto a distanza di tempo è più complessa**. Richiede una revisione dei dati scientifici, delle informazioni prognostiche e spesso il suggerimento di nuovi test genetici.

**Il tempo richiesto per una consulenza genetica complessa, dal momento iniziale fino all'elaborazione della consulenza scritta è in media di 3 ore.**

Si sottolinea che non tutte le 3 ore sono impegnate nel contatto frontale con il paziente.

**La consulenza genetica di ricontatto, successiva ad una consulenza genetica complessa, si svolge in media nel tempo di 45-60'.**

## 5. PROPOSTA OPERATIVA

Si propone di distinguere la consulenza genetica in semplice e complessa

### **A) Consulenza genetica semplice 30-45'**

Sono considerati oggetto di consulenza genetica semplice i seguenti ambiti:

1. Aborto ricorrente
2. Infertilità
3. Screening
4. Consulenza per diagnosi prenatale in gravidanze a basso rischio
5. Informazioni specifiche su test per patologia d'organo isolata o malattia mendeliana semplice (es. ipoacusia isolata; neuropatia ereditaria isolata; fibrosi cistica)
6. Consultazione per una seconda opinione relativa a risultati già ottenuti nei punti 1- 5
7. Comunicazione frontale di risultati di test genetico, relativamente ai punti 1-5. In questi casi va richiesta una seconda consulenza genetica semplice;
8. Consulenza di ricontatto, successiva o a consulenza genetica semplice, o a consulenza genetica complessa.

### **B) Consulenza genetica complessa 3 ore**

Nell'arco temporale della consulenza genetica complessa è incluso non solo l'incontro frontale con il paziente e la sua famiglia, ma anche la consultazione dei dati scientifici e la redazione della consulenza scritta.

Gli ambiti che la possono motivare sono estremamente eterogenei, e spesso richiedono il ricorso a tecniche NGS e ad una valutazione critica dei risultati. Si portano come esempio le seguenti situazioni:

1. Anomalie del neurosviluppo/morfogenesi e malformazioni complesse;
2. Tumori eredo-familiari;
3. Malattie oligogeniche/multifattoriali, come cardiopatie aritmogene, nefropatie, malattie neurodegenerative, malattie del neurosviluppo;
4. Diagnosi genetica prenatale in accertate patologie fetali.

#### **IN SINTESI:**

**A) CONSULENZA GENETICA SEMPLICE 30-45'**

**B) CONSULENZA GENETICA COMPLESSA 3 ore**

**Si sottolineano i seguenti aspetti:**

1. Nessuna delle due tipologie di consulenza genetica è riconducibile a prestazioni già definite.
2. La consulenza genetica semplice è più articolata e richiede tempo maggiore rispetto ad altre consulenze specialistiche definibili come "semplici".



3. La definizione di “complessità” della consulenza genetica è insita nella consulenza stessa, e prescinde dalla contemporanea azione di altri specialisti.

## **RINGRAZIAMENTI**

Si ringraziano il Presidente della SIGU (Maurizio Genuardi), il Consiglio Direttivo della SIGU, la Coordinatrice del Gruppo di Lavoro di Genetica Clinica (Alessandra Renieri), che ha favorito l’elaborazione del documento e l’attuale coordinatore del Gruppo di Lavoro di Genetica Clinica (Corrado Romano) per il sostegno che ha continuato a dare all’iniziativa

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Sukenik-Halevy R., Ludman M.D., Ben-Shachar S., Raas-Rothschild A. The time-consuming demands of the practice of medical genetics in the era of advanced genomic testing. *Genet Med.* 2016;18(4):372-7
2. American Board Medical Geneticists Group, [www.abmgg.org](http://www.abmgg.org)
3. Standard SIGUCERT. Sistema di Gestione per la Qualità nelle Strutture Cliniche di Genetica Medica. Documenti SIGU, pg.11.<https://www.sigu.net/show/documenti>
4. [http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/guidelines\\_of\\_GC\\_final.pdf](http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/guidelines_of_GC_final.pdf)
5. Hennekam R.C.M., Biesecker L.G. Next-Generation Sequencing Demands Next-Generation Phenotyping. *Human Mutation*, 2012;33 (5): 884–886,

## **COPYRIGHT DISCLAIMER**

Tutti i contenuti (testi, immagini, grafica, layout ecc.) presenti di questo documento appartengono alla SIGU. I contenuti, ove non diversamente specificato, appartengono alla SIGU e non potranno essere pubblicati, riscritti, commercializzati, distribuiti, radio o videotrasmessi, da parte degli utenti e dei terzi in genere, in alcun modo e sotto qualsiasi forma salvo preventiva autorizzazione da parte del Consiglio Direttivo SIGU. E' proibita la riproduzione, anche parziale, in ogni forma o mezzo, senza espresso permesso scritto del Consiglio Direttivo SIGU.

E' concessa la divulgazione senza alcuna manomissione o cancellazione, utilizzando

**Copyright © [2018]. Tutti i diritti riservati.**