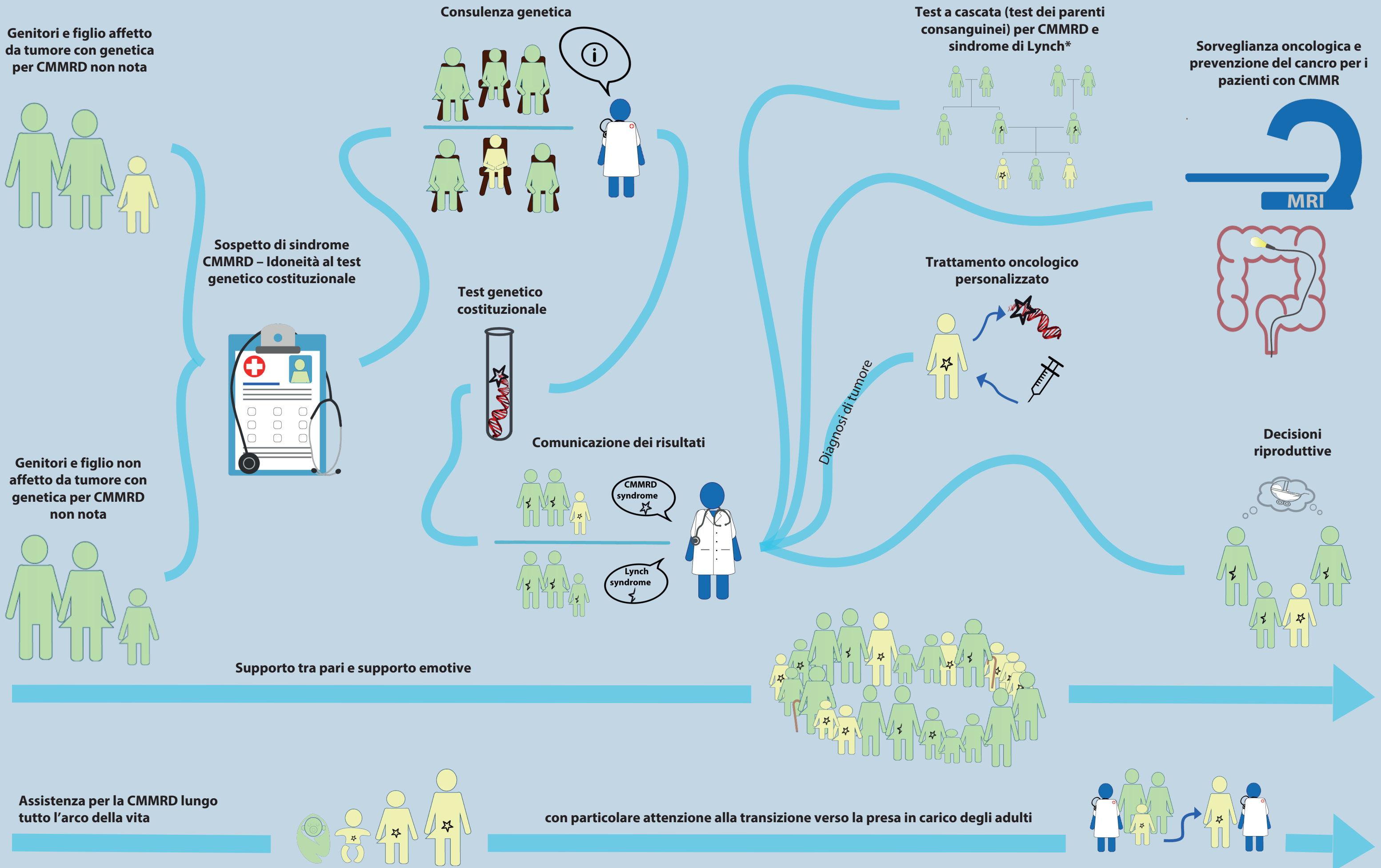


Percorso del paziente ERN GENTURIS: Sindrome da Deficit Costituzionale del Mismatch Repair (CMMRD)



Dichiarazione di esclusione di responsabilità: Questo percorso del paziente è pensato come una panoramica generale del percorso clinico e diagnostico per la CMMRD o il suo sospetto. Non deve sostituire una consulenza clinica e genetica individuale presso un centro di riferimento. Non intende inoltre affrontare tutte le sfide specifiche legate alla complessa condizione della CMMRD. Linee guida cliniche specifiche, criteri diagnostici e nomenclatura possono cambiare con breve preavviso e, pertanto, in questo percorso vengono solo richiamati.

Genitori e figlio affetto da tumore con genetica per CMMRD non nota

Un bambino o un giovane adulto a cui viene diagnosticato un tumore dovrebbe essere sottoposto a valutazione dell’indicazione al test genetico in caso di sospetto di CMMRD.

Lo spettro tumorale associato a CMMRD comprende principalmente neoplasie ematologiche, cerebrali e del tratto gastrointestinale, ma, in linea di principio, qualsiasi tipo di tumore può essere associato a CMMRD.

Genitori e figlio non affetto da tumore con genetica per CMMRD non nota

Una persona non affetta da tumore può essere idonea al test genetico (predittivo) per CMMRD.

Sospetto di sindrome CMMRD – Idoneità al test genetico costituzionale

Per un paziente oncologico, la sindrome CMMRD dovrebbe essere sospettata se:

- Il paziente soddisfa i criteri clinici raggiungendo un minimo di 3 punti secondo i criteri di indicazione C4CMMRD rivisti ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#) ([www.genturis.eu](#))) sommando i punti relativi al tipo di tumore (punti obbligatori) e i punti relativi a caratteristiche (non maligne) presenti nel paziente o nella famiglia (punti opzionali).
- Il tumore o il tessuto normale del paziente mostrano caratteristiche tipiche indicative di CMMRD, tra cui un elevato carico mutazionale tumorale in età pediatrica o la perdita di espressione delle proteine MMR nelle cellule normali.
- Il paziente ha <18 anni ed è noto che possiede una variante (probabilmente) patogenetica in un gene MMR in stato di eterozigosi, anche quando non è stata identificata una seconda variante patogenetica nello stesso gene MMR.

È importante avviare il test genetico il prima possibile dopo la diagnosi di tumore, in modo da poter adattare il trattamento ai risultati dell’analisi genetica ogni volta che ciò sia possibile.

Una persona non affetta da tumore è idonea al test genetico per la sindrome CMMRD se:

- Il soggetto è un bambino/adolescente con un sospetto de novo di neurofibromatosi di tipo 1 o sindrome di Legius (cioè i genitori non presentano segni di queste sindromi), in assenza di alcuna alterazione variante germinale (probabilmente) patogenetica in *NF1* o *SPRED1* rilevata dopo test approfonditi, e presenta almeno un'altra caratteristica correlata a CMMRD secondo [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#) ([www.genturis.eu](#)).
- Il test per CMMRD dovrebbe essere offerto ai fratelli di un paziente con diagnosi di CMMRD, indipendentemente dalla loro presentazione clinica.
- Il test per la CMMRD dovrebbe essere offerto ai bambini se entrambi i genitori sono portatori di una variante patogenetica nello stesso gene MMR.

Consulenza genetica

Le persone con sospetto di sindrome CMMRD e le loro famiglie necessitano di informazioni approfondite prima e dopo il test genetico costituzionale riguardo a:

- le manifestazioni cliniche e la storia naturale della CMMRD o di sindromi correlate
- il processo di consulenza genetica e le implicazioni del test genetico costituzionale per la persona e per i parenti consanguinei
- i possibili esiti del test genetico
- le strategie di sorveglianza oncologica e di trattamenti mirati nella CMMRD
- gli aspetti legali, sociali, assicurativi e finanziari della diagnosi
- il supporto emotivo, incluso il [supporto tra pari](#) ([www.genturis.eu](#)).

Test genetico costituzionale e comunicazione dei risultati

Informazioni generali sui test genetici costituzionali sono disponibili al seguente link: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>
Il test genetico costituzionale per la diagnosi di CMMRD dovrebbe includere un'analisi completa dei geni MMR (PMS2, MSH6, MLH1 e MSH2), comprese riarrangiamenti di maggiore grandezza e, se necessario, l’analisi dei trascritti. Potrebbe essere necessario includere anche il test per l’instabilità dei microsatelliti costituzionale (germinale) nel sangue, che rappresenta un segno distintivo della CMMRD. Questo è fondamentale per arrivare a una diagnosi definitiva che confermi o escluda la CMMRD nel paziente. È inoltre importante identificare le varianti causative nel gene MMR coinvolto.

I criteri diagnostici più recenti per la sindrome CMMRD sono disponibili sul [sito ERN GENTURIS](#) ([www.genturis.eu](#)), sezione CMMRD, linee guida di pratica clinica, guida tascabile: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

La comunicazione dei risultati del test deve essere accompagnata da una consulenza genetica.

Data la rarità della CMMRD, è fondamentale raccogliere dati sugli esiti della sorveglianza e del trattamento in tutti i pazienti con diagnosi di CMMRD. Il medico proporrà che le informazioni del paziente vengano registrate in un apposito registro, in conformità con il quadro normativo vigente nel Paese di origine.

