



## INFORMATIVA

### Analisi molecolare del gene dell'emoglobina

Nella relazione di cura fra medico e paziente è importante che vi siano dei momenti in cui confrontarsi sulle scelte di salute: in particolare, è suo diritto ricevere tutte le informazioni necessarie per poter scegliere in modo consapevole.

Questo documento ha lo scopo di affiancare il medico nel fornirle un'informazione corretta e completa sul test che sta per eseguire, affinché Lei possa esprimere una scelta libera e informata.

#### **1. Breve informativa sulle basi genetiche della patologia:**

Le talassemie e le emoglobinopatie costituiscono un gruppo di malattie ereditarie che comportano anemia cronica. Sono determinate da alterazioni, cosiddette "mutazioni", dei geni responsabili della sintesi dell'emoglobina, una proteina contenuta nei globuli rossi, la cui funzione principale è quella di legare l'ossigeno e di trasportarlo nei tessuti; l'emoglobina adulta è composta da quattro catene globiniche (due catene alfa e due catene beta) e da quattro atomi di ferro.

Le sindromi talassemiche sono caratterizzate da ridotta sintesi di emoglobina, che causa la produzione di globuli rossi di dimensioni ridotte (microcitemia), di forma anomala e con vita media minore rispetto al normale.

Le emoglobinopatie invece sono determinate da una variazione della struttura dell'emoglobina, che può alterarne le normali funzioni.

Le talassemie e le emoglobinopatie sono malattie genetiche rare ereditarie che si trasmettono secondo modalità autosomica recessiva; questo significa che una persona affetta possiede un difetto genetico su entrambi i geni globinici ereditati da ciascuno dei due genitori, che a loro volta, devono essere almeno portatori sani della patologia, cioè portatori di un difetto su uno dei due geni globinici. Se due genitori sono entrambi portatori di una mutazione nel gene dell'emoglobina, possono nascere figli malati (25% di probabilità), portatori (50% di probabilità) e sani (25% di probabilità).

#### **2. Informazioni sul test**

L'analisi genetica molecolare è il test che analizza frammenti di DNA/RNA estratto da un prelievo di sangue periferico. Il test serve ad identificare l'anomalia presente nel patrimonio genetico dei malati o dei portatori sani di Talassemia e/o Emoglobinopatie.

Esistono diversi tipi di Talassemia: nel bacino del Mediterraneo è più diffusa la beta talassemia, mentre in Africa e Asia è più diffusa l'alfa talassemia; anche se con minore frequenza esistono forme di talassemia legate ai geni delta e gamma globinici.

##### Talassemia legata ai geni beta globinici

Il difetto beta talassemico può essere lieve o molto grave e ciò dà luogo a due forme distinte di talassemia di cui la prima porta a una condizione di malattia definita talassemia intermedia, mentre la seconda produce una malattia importante (talassemia major). Sia la talassemia major che quella intermedia sono dovute alla presenza di due geni difettosi ereditati da entrambi i genitori; il soggetto affetto da talassemia major manifesta i sintomi della malattia.

Il portatore, invece, è una persona sana in quanto solo uno dei due geni beta globinici che controllano la produzione dell'emoglobina è difettoso, l'altro gene funziona bene.

##### Talassemia legata ai geni alfa globinici

E' possibile definire la gravità della talassemia alfa in base al numero di geni coinvolti: lieve microcitemia (un gene  $\alpha$ ), severa microcitemia (due geni  $\alpha$ ), malattia da Hb H (tre geni coinvolti), fino all'idrope fetale (quattro geni implicati).

Lo studio dei geni alfa e la definizione dell'eventuale rischio riproduttivo è necessaria in coppie di portatori di alfa talassemia, al fine di escludere il rischio di figli affetti da malattia da Hb H o da Idrope fetale che sono le due forme più severe.



### Talassemia legata ai geni delta e gamma globinici

Esistono mutazioni nei geni delta e gamma globinici che solitamente non causano malattia ma che con la loro presenza possono alterare il quadro ematologico.

Per l'analisi delle diverse forme di Talassemia e Emoglobinopatie vengono utilizzate le seguenti metodiche:

- Ricerca simultanea delle mutazioni più frequenti tramite Kit commerciale Reverse Dot Blot per i geni alfa e beta globinici.
- Ricerca delle mutazioni dei geni alfa, beta, gamma e delta globinici mediante sequenziamento diretto.
- Ricerca delle varianti emoglobiniche tramite PCR specifiche.

### **3. Finalità del test:**

Lo scopo dell'analisi è quello di identificare eventuali mutazioni genetiche specifiche per Talassemia e/o Emoglobinopatie. Nel suo caso con questo test è possibile:

- Confermare la diagnosi per un paziente con sospetto clinico o con malattia conclamata.
- Identificare i soggetti portatori sani.
- Definire il rischio riproduttivo dell'interessato/della coppia.
- Eseguire eventuali accertamenti prenatali.

### **4. Possibili risultati del test:**

#### Risultato negativo:

- **Assenza di mutazione** fra quelle analizzate: la probabilità di essere portatore non si azzerava ma diminuisce drasticamente.

#### Risultato positivo:

- **Identificazione di una mutazione** nel gene della Emoglobina, questo significa che il soggetto è portatore sano (eterozigote). In questo caso il risultato sarà commentato in sede di consulenza genetica con proposta del test per l'eventuale partner e per i familiari.
- **Identificazione di due mutazioni**, questo significa che il soggetto ha la malattia.

In questo caso il risultato sarà rinviato al clinico che ha richiesto il test genetico.

La coppia/donna con rischio riproduttivo accertato e mutazioni note per talassemia può, in caso di gravidanza, accedere alla diagnosi prenatale.

### **5. Quali notizie inattese possono emergere dal test**

- Raramente può succedere che, in soggetti che si sottopongono all'analisi per sospetto di portatore, siano identificate due mutazioni: identificazione inattesa di un soggetto affetto. In questo caso al soggetto in esame sarà consigliata una consulenza genetica.
- Mancata correlazione familiare imputabile ad una presumibile non-paternità.

Secondo le norme di legge attuali, Lei può chiedere di non essere informato di tali risultati. Potrà pertanto dichiarare la sua volontà nell'allegato consenso al trattamento dei dati.

### **6. Possibili limiti del test:**

In presenza di un risultato negativo (assenza di mutazione fra quelle analizzate) ma con un quadro ematologico sospetto, rimane un rischio residuo che il soggetto sia comunque un portatore di altre mutazioni non incluse nel pannello ricercato.

Si ricorda che, in assoluto, gli studi sul DNA/RNA non costituiscono un test diagnostico definitivo per tutti i casi e non sono esenti da possibilità di errore diagnostico. Tali errori possono essere dovuti a scambio di campioni, errori di identificazione e ad errori di definizione del genotipo. Questi ultimi possono derivare da tracce di contaminazione nelle reazioni, da contaminazione dei campioni in esame da DNA/RNA estraneo, da rare varianti



genetiche che possono interferire con l'analisi, da risultati falsi negativi o falsi positivi (1% probabilità di errore diagnostico).

### **7. Conservazione campione biologico e dati genetici**

Il suo campione biologico verrà conservato presso il Laboratorio di Genetica Medica per il periodo di tempo strettamente necessario all'eventuale verifica dei risultati, salvo diversa disposizione da Lei espressa nell'allegato consenso informato al trattamento dei dati genetici e potrà essere utilizzato per controlli di qualità interni ed esterni in forma anonimizzata. I suoi dati genetici verranno conservati presso il Laboratorio secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

### **8. Modalità e tempi di consegna dei referti Referti per screening del portatore:**

I risultati negativi vengono immediatamente comunicati all'interessato/a dal medico Genetista o dallo specialista che ha richiesto il test, secondo i tempi concordati (tempo di risposta circa 21 giorni lavorativi), definendo quindi le modalità di ritiro del referto.

In caso di esito positivo al test, il referto sarà consegnato in sede di consulenza genetica, previo appuntamento telefonico, per commento del risultato genetico.

### **Referti per diagnosi o conferma della malattia**

I referti sono consegnati dal Clinico inviante direttamente all'interessato previo appuntamento per un colloquio esplicativo del risultato e secondo i tempi concordati (tempo di risposta – circa 21 giorni lavorativi).

**A chi chiedere ulteriori informazioni:** Dott.ssa Cristina Curcio Tel: 02 55036611