



INFORMATIVA

Analisi molecolare del gene MDR3 per la diagnosi di Colestasi Intraepatica Familiare Progressiva di tipo III (PFIC3)

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 professionista nel fornire un'informazione corretta e completa sul test che vostro/a figlio/a / la persona della quale lei è tutore/rappresentante sta per eseguire, affinché possiate/possa esprimere una scelta libera e informata.

1. Breve informativa sulla patologia

La Colestasi Intraepatica Familiare Progressiva di Tipo 3 (PFIC3) manifesta i primi sintomi principalmente in età pediatrica o in fase adolescenziale, ma anche in età adulta. E' caratterizzata da elevati valori nel sangue di un enzima (gamma-glutamiltanspeptidasi: γ GT) e da un quadro istologico ed ecografico di danno epatico (fibrosi epatica, proliferazione dei dotti biliari, e infiammazione).

La PFIC3 è determinata da mutazioni del gene MDR3 responsabili della sintesi di una proteina ABCB4 anomala oppure della diminuzione o totale assenza della stessa.

Anche se la proteina anomala mantiene una attività residua, il danno epatico è progressivo fino a rendere necessario il trapianto del fegato.

Nella maggior parte dei casi, la malattia ha carattere ereditario con modalità di trasmissione autosomica recessiva, ossia una copia del gene MDR3 mutato viene trasmessa dal padre ed una dalla madre. Gli individui che possiedono una copia del gene alterato e una normale sono definiti portatori sani e non dovrebbero esprimere la malattia.

I bambini malati di PFIC3 nascono da genitori entrambi portatori. Una coppia di portatori può avere sia figli sani (25%), sia figli malati (25%), sia figli portatori (50%).

In un ristretto numero di soggetti con sintomatologia epatica è stata identificata una sola mutazione puntiforme nel gene MDR3 .

In questo caso il gene MDR3 sembra agire come gene di suscettibilità alla manifestazione di malattia con presenza di segni clinici sia nel genitore che nel bambino.

Inoltre mutazioni nel gene MDR3 sono state descritte anche in altri tipi di patologie biliari quali la colestasi intraepatica della gravidanza (ICP), la colestasi indotta da farmaci (in particolare in seguito ad assunzione di terapia anticoncezionale), la colestasi neonatale transitoria, la cirrosi biliare criptogenica, la colelitiasi associata a bassi livelli di fosfolipidi.

2. Informazioni sul test

L'analisi genetica molecolare è il test che analizza frammenti di DNA che viene estratto da un prelievo di sangue. Il test serve ad identificare le mutazioni presenti nel patrimonio genetico dei malati di PFIC3 o dei portatori.

La ricerca di mutazioni del gene MDR3 si esegue mediante il sequenziamento (analisi delle singole basi che compongono il gene) che permette di esaminare tutte le porzioni (27 esoni) che contengono le informazioni per produrre la proteina e di identificare eventuali mutazioni puntiformi (alterazioni di piccole dimensioni).

3. Possibili risultati del test

- l'identificazione di due mutazioni conferma la diagnosi di un possibile deficit funzionale del gene MDR3 nella condizione clinica di PFIC3
- l'identificazione di una sola mutazione non esclude la diagnosi di PFIC3



- l'assenza di mutazioni puntiformi sul gene MDR3 non esclude la diagnosi di PFIC3
Per genitori e familiari che non presentano sintomatologia clinica
- la presenza di una delle due mutazioni identificate nel caso indice (paziente affetto) è indicativa di uno stato di portatore sano di PFIC3
- l'assenza delle mutazioni identificate nel caso indice (paziente affetto) esclude lo stato di portatore sano di PFIC3
Per donne in età fertile:
- la presenza di una mutazione può essere associata a espressione transitoria della malattia (condizione di colestasi della gravidanza o di colestasi conseguente all'assunzione di terapia anticoncezionale). Studi recenti hanno indicato che circa il 20% di donne portatrici di una mutazione puntiforme nel gene ABCB4 ha sviluppato la condizione di colestasi correlata alla gravidanza o correlata all'assunzione della terapia anticoncezionale.

4. **Quali notizie inattese possono emergere dal test**

- Mancata correlazione familiare imputabile a presumibile non-paternità.

Secondo le norme di legge attuali Lei può chiedere di non essere informato di tali risultati.

Potrà pertanto chiarire la Sua volontà nell'allegato consenso al trattamento dei dati genetici.

5. **Possibili limiti del test**

- L'analisi di sequenza è in grado di identificare soltanto mutazioni puntiformi. In una bassa percentuale di casi, la PFIC3 può essere causata anche da delezioni/duplicazioni. La metodica attualmente in uso non è in grado di rilevare queste mutazioni. Pertanto un risultato negativo del test per un sospetto clinico non è indicativo ai fini della diagnosi.
- Limiti nella conoscenza scientifica relativa al gene e alla patologia.

Si ricorda che, in assoluto, gli studi sul DNA 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 di definizione del genotipo. Questi ultimi possono derivare da tracce di contaminazione nelle reazioni, da contaminazione dei campioni in esame da DNA estraneo, da rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi, da risultati falsi negativi o falsi positivi. Pertanto la probabilità di errore diagnostico ammonta all'1% circa.

6. **Conservazione campione biologico e dati genetici**

Il campione biologico di suo/a figlio/a - tutelato/a 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. I suoi dati genetici verranno conservati presso il Laboratorio secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

7. **Modalità e tempi di consegna dei referti**

I risultati sia di negatività che di positività dell'esame vengono inviati al Clinico inviante o al medico Genetista che ha proposto il test, secondo i tempi concordati. I tempi di risposta variano dai 40 ai 80 giorni lavorativi.

A chi chiedere ulteriori informazioni : D.ssa Marina Castagni tel. 02.5503 6611