



## Informativa Analisi Molecolare per Sindrome di Bartter/Gitelman

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 informazione sulla patologia:**

Le tubulopatie renali ereditarie ipopotassiemiche comprendono le Sindromi di Bartter (BS) e la Sindrome di Gitelman (GS). Tali sindromi sono definite malattie rare e sono trasmesse con modalità autosomica recessiva (il paziente affetto eredita due geni alterati, uno dal padre e uno dalla madre). I portatori sani di GS, hanno una frequenza pari a 1:50.000, mentre la frequenza per la BS è di 1:100.000. La prevalenza della malattia nella GS è stimata in 1/40.000, mentre nella BS è 1/830.000.

Clinicamente le tubulopatie hanno un denominatore comune che è rappresentato da dosaggi di potassio nel sangue inferiori alla norma (ipopotassiemia), alcalosi metabolica (alterazione del pH del plasma corporeo) e pressione normale; tuttavia esistono altri caratteri distintivi che permettono una suddivisione in 3 distinti fenotipi:

- La Sindrome di Bartter antenatale (aBS): - È la forma più severa tra le tubulopatie. Questo disordine si manifesta già dal 2° trimestre di gravidanza, con lo sviluppo di un marcato ploidramnios (produzione eccessiva di liquido amniotico) che porta a un parto prematuro. Ipercalciuria (valori elevati di calcio nelle urine) e nefrocalcinosi (calcificazione del tessuto renale) sono aspetti biochimici comuni. La Sindrome di Bartter antenatale è causata sia da mutazioni a carico del gene *SLC12A1*, responsabili della Bartter tipo I, sia da mutazioni a carico del gene *KCNJ1*, responsabili della Bartter tipo II.
- La Sindrome di Bartter classica (cBS) o di tipo III: - La diagnosi è posta nell'infanzia o nell'adolescenza. È spesso difficile differenziare il quadro clinico di una s. di Bartter classica da una Gitelman o da una Bartter antenatale poiché la sintomatologia e i dati biochimici della BS classica sono variabili e sovrapponibili alle altre due forme. La Sindrome di Bartter classica è causata da mutazioni del gene *CLCNKB*.
- La Sindrome di Gitelman (GS): - Gli aspetti biochimici caratteristici sono rappresentati da valori bassi di calcio nelle urine e di magnesio nel sangue (ipocalciuria e ipomagnesiemia). Alcuni pazienti possono sia essere asintomatici sia presentare una lieve sintomatologia con esordio nell'adolescenza o nell'età adulta. La Sindrome di Gitelman è causata da mutazioni del gene *SLC12A3*.

### 2. **Finalità del test:**

Il test serve a identificare le anomalie presenti nel patrimonio genetico dei soggetti affetti da tubulopatia renale e/o definire il rischio genetico dei familiari che ne fanno richiesta.

### 3. **Informazioni sul test:**

L'analisi genetica molecolare è il test che analizza frammenti di DNA/RNA che viene estratto da un campione di sangue o da urine.

La ricerca di mutazioni dei geni *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB* e *SLC12A3* si esegue mediante analisi della sequenza genica (analisi delle singole basi che compongono il gene) che permette di esaminare le



porzioni che contengono le informazioni per produrre la proteina e di identificare eventuali mutazioni puntiformi (alterazioni di piccole dimensioni). Per i geni *CLCNKB* e *SLC12A3* si ricercano anche delezioni (assenza di sequenza genica) e duplicazioni (regioni ripetute due volte) delle regioni del gene codificanti la proteina.

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

##### **Presenza di due mutazioni**

- Per i sospetti clinici di malattia e per familiari, l'identificazione di due mutazioni a carico di uno dei geni indagati conferma la diagnosi di malattia. In tal caso, è consigliato verificare l'origine parentale delle mutazioni analizzando i campioni dei genitori.

##### **Presenza di una mutazione**

- Per i sospetti clinici di malattia, l'identificazione di una sola mutazione a carico di uno dei geni indagati non è sufficiente per escludere la malattia. È possibile che la seconda mutazione non sia localizzata nelle regioni analizzate.
- Per i familiari, l'identificazione di una delle mutazioni presenti nel caso indice è compatibile con lo stato di portatore sano.

##### **Assenza di mutazioni**

- Per i sospetti clinici di malattia, l'assenza di mutazioni a carico dei geni indagati non è sufficiente per escludere la malattia. È possibile che entrambe le mutazioni siano localizzate nelle regioni non indagate.
- Per i familiari l'assenza delle mutazioni presenti nel caso indice esclude lo stato di portatore sano.

#### 5. **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 dichiarare la sua volontà nel consenso informato al trattamento dei dati genetici allegato.

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

Per i sospetti clinici di malattia, è possibile che sia identificata una variante di cui non è noto il significato funzionale.

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 d'identificazione e 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. Pertanto la probabilità di errore diagnostico ammonta a 1% circa.

#### 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. I suoi dati genetici verranno conservati presso il Laboratorio secondo quanto previsto dalla normativa vigente.



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

I risultati dell'esame, sia negativi sia positivi, saranno comunicati all'interessato dallo Specialista che ha proposto il test con un tempo di risposta variabile in base al numero di geni indagati.

**A chi chiedere ulteriori informazioni:** Dott.ssa Silvana Tedeschi Tel: 0255032432