

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI SINDROME DELL'X-FRAGILE

Gentilissima Signora,

nel modulo di consenso informato che Le accludiamo troverà alcune informazioni sugli aspetti clinici, genetici e sull'analisi molecolare di sindrome dell'X-Fragile, sul trattamento dei dati sensibili, genetici e sulla conservazione del campione biologico.

Aspetti clinici

La sindrome dell'X-fragile (o di Martin-Bell) è la causa più frequente di ritardo mentale dopo la sindrome di Down. La malattia colpisce circa un maschio su 4000 e una femmina su 8000 e si presenta con ritardo mentale di grado variabile, da lieve a profondo, disturbi del comportamento da lieve (instabilità dell'umore) a grave (autismo), dismorfismi cranio-facciali (asimmetrie del volto, prominenza di fronte, orecchie e mento). Nelle femmine i disturbi cognitivi sono più lievi e, consistono in disturbi emotivi e dell'apprendimento.

Aspetti genetici

La sindrome dell'X-fragile è una malattia monogenica a trasmissione ereditaria recessiva legata al sesso ed è determinata dalla perdita di funzione del gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) presente nella regione terminale del cromosoma X (Xq27.3), in seguito ad una mutazione costituita dall'espansione del numero di triplette CGG (successione delle basi citosina-guanina-guanina) superiore a 200 (mutazione completa) e successiva inattivazione del gene, mediante metilazione. L'espansione determina una strozzatura, visibile al microscopio, nella struttura del cromosoma X, da cui il nome X-fragile.

La mutazione del gene FMR1 causa la mancata produzione di una proteina importante per lo sviluppo neuronale. Il gene FMR1 normale ha un numero di triplette CGG inferiore a 45; occorre ricordare che circa il 20-30% dei soggetti di sesso femminile ha un numero di triplette CGG, nel range di normalità, identico per i due alleli (soggetti omozigoti). Se il numero di triplette è compreso tra 45 e 54 si parla di "zona grigia" in quanto il gene è normale ma può presentare instabilità, cioè tendenza all'aumento del numero di triplette nel corso di generazioni successive. Un numero di triplette CGG compreso tra 55 e 200 è definito "premutazione" e il gene è instabile poiché di generazione in generazione può aumentare il numero di triplette CGG fino a raggiungere la mutazione completa. L'entità del rischio di espansione da premutazione a mutazione è generalmente proporzionale alla dimensione della premutazione.

Inoltre, circa il 20% delle donne portatrici di premutazione presenta insufficienza ovarica precoce (POF).

Quando il gene presenta un numero di triplette superiore a 200 ed è metilato si parla di mutazione completa. La trasmissione della sindrome dell'X-Fragile si definisce X-linked, cioè legata al cromosoma X; madri portatrici di "premutazione" hanno il 50% di probabilità di trasmettere il gene premutato o mutato ai figli. Il gene premutato paterno è invece stabile e viene trasmesso solo alle figlie.

Analisi molecolare

Il test genetico permette di valutare il numero di triplette CGG nel gene FMR1, coinvolto nella sindrome dell'X-Fragile, ma occorre non trascurare alcuni limiti diagnostici legati alle tecniche utilizzate, che dipendono anche da aspetti peculiari della sindrome.

- La tecnica utilizzata per l'analisi può identificare alleli nel range di normalità, intermedi e premutazioni fino 200 triplette CGG.
- Nel caso in cui l'analisi mettesse in evidenza lo stato di portatrice di premutazione, in gravidanza ricorrono le condizioni di rischio aumentato e quindi può essere eseguita l'indagine anche sul feto analizzando il DNA estratto da villi coriali o coltura di amniociti.
- L'analisi condotta su villi coriali non esclude la possibilità di risultati falsi negativi per la presenza di mosaici allele normale / allele con mutazione completa (1% dei soggetti con mutazione completa).
- Inoltre se il test, condotto su villi coriali, viene eseguito prima della 12^a settimana ecografica e rivela un'espansione del numero di triplette al limite tra premutazione e mutazione (200-230 triplette), l'indagine sullo stato di metilazione del gene, utile generalmente per distinguere tra premutazione e mutazione completa, non è informativa perché il processo di metilazione risulta completato dopo la 12^a settimana.

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI SINDROME DELL'X-FRAGILE

- Se il DNA estratto da materiale fetale risultasse insufficiente, potrebbe essere necessario eseguire un altro prelievo di materiale fetale.

Il risultato dell'analisi è disponibile dopo circa 20 giorni dal prelievo, tuttavia problemi tecnici legati alle procedure di laboratorio possono ritardare l'analisi. Gli **eventuali approfondimenti diagnostici necessari** (presenza di premutazioni, mutazione completa, studio del pattern di metilazione) **potrebbero allungare i tempi di risposta di altre 2-3 settimane**, pertanto è possibile che il risultato dell'indagine prenatale, su liquido amniotico, non sia disponibile nei tempi previsti per l'applicazione della legge 194/78 (interruzione terapeutica della gravidanza).

Gli studi sul DNA non sono esenti da possibilità di errore diagnostico. Tali errori possono derivare da limiti di sensibilità delle metodiche applicate, tracce di contaminazione nelle reazioni di amplificazione (PCR), rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi e, in diagnosi prenatale, contaminazione materna dei campioni fetali.

Il materiale biologico residuo viene conservato per 6 mesi dalla conclusione dell'analisi.

L'esame è svolto in collaborazione con la Genetica Medica dell'Ospedale San Pietro.

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI SINDROME DELL'X-FRAGILE

Letta e compresa l'informativa, di cui mi è stata consegnata copia,

Il/la sottoscritto/a _____ nato/a il ____/____/____

a _____ (Prov ____) residente a _____ (Prov ____)

via _____ n° ____ CAP _____ tel _____

A nome proprio

In qualità di: genitore coniuge tutore **in caso di minore o di persona non in grado di esprimere il proprio consenso, compilare anche la parte sottostante** *(nel caso di un minore, il consenso deve essere manifestato da chi esercita legalmente la potestà ovvero nel caso di un soggetto incapace di agire da chi esercita la curatela o la tutela)*

Nome e Cognome _____ nato/a il ____/____/____

a _____ (Prov ____) residente a _____ (Prov ____)

via _____ n° ____ CAP _____ tel _____

richiede che venga eseguita/o

l'analisi molecolare del gene FMR1 responsabile della sindrome dell'X-fragile

E dichiara di essere consapevole dei limiti diagnostici legati alla tecnica

Data: ____/____/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____

Nome di chi ha raccolto il consenso _____

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI SINDROME DELL'X-FRAGILE

Inoltre,

1) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

A che i risultati delle analisi sui campioni biologici siano comunicati a:

Cognome e Nome _____

Cognome e Nome _____

2) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

A che i suoi campioni biologici siano conservati e trattati per finalità di ricerca medico-scientifica e/o per attività volte al miglioramento della qualità dei risultati delle analisi di laboratorio

3) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

A che i suoi dati anonimizzati ed i relativi risultati genetici siano condivisi con altri centri in attività di collaborazione.

4) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

Ad essere informato in merito ad eventuali nuovi risultati o possibilità diagnostiche derivanti dai suddetti studi o ricerche.

5) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

Ad essere informato in merito a eventuali risultati inattesi rispetto a quelli per le quali erano state effettuate le analisi richieste

Data: ____/____/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____

Nome di chi ha raccolto il consenso _____

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

REVOCO il consenso sopra espresso al punto [1], al punto [2], al punto [3], al punto [4], al punto [5]

Data: ____/____/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____

Firma di chi ha raccolto la revoca _____