



*Libretto Informativo per pazienti della SC Cardiologia di Trieste
sottoposti a test genetico per le Cardiomiopatie*

VARIANTI GENETICHE VEROSIMILMENTE PATOGENE

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Questo documento è pensato per chi è stato sottoposto a test genetico per malattie genetiche del cuore, con riscontro di variante "verosimilmente patogena".

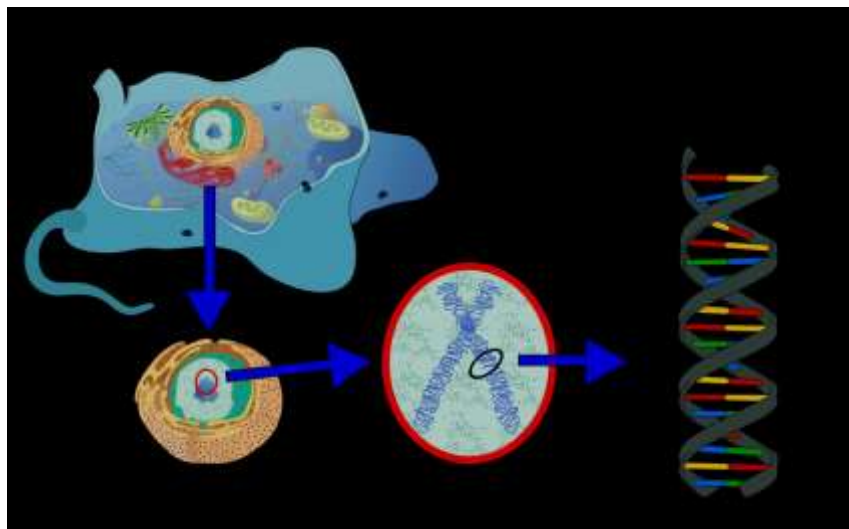
Qui troverà le informazioni necessarie per comprendere meglio le indagini genetiche sulle malattie genetiche del cuore e le possibili varianti che potrebbero riguardarla. L'obiettivo è fornire una guida chiara e diretta per una migliore comprensione del funzionamento del suo cuore.

Benvenuto quindi nel libricino informativo sulle varianti "Verosimilmente patogene".

Non si faccia impressionare dal nome, useremo un linguaggio semplice ma dobbiamo necessariamente partire da quello tecnico.

Premessa: cos'è il DNA?

Per capire meglio come funzionano le indagini genetiche, è importante ricordare cosa si intende per DNA. Tutti i tessuti e gli organi del corpo, compreso il cuore, sono costituiti da cellule. All'interno del nucleo di ogni cellula è presente il DNA, una molecola a forma di doppia elica, che racchiude le istruzioni, sottoforma di codice, per il funzionamento della cellula e la sua replicazione.



Il DNA di un individuo si forma, al momento del concepimento, dall'unione delle 2 metà del DNA di ciascun genitore. È diviso in "geni", ovvero sequenze specifiche che contengono le istruzioni per la produzione di una specifica proteina, che avrà una specifica funzione nella cellula.

Il DNA, che racchiude il **codice genetico**, è composto da quattro diverse "lettere" chiamate **basi** (adenina, citosina, guanina e timina) che si combinano in diverse sequenze per formare il "linguaggio" delle istruzioni genetiche. Un po' come le lettere dell'alfabeto che usiamo per comunicare tra di noi.

Il codice genetico è il fondamento di ciò che ci rende unici: ogni persona, infatti, ha il proprio specifico DNA che contiene alcune decine di piccole differenze (dette "**varianti**") rispetto al DNA degli altri individui, varianti che definiscono la propria unicità senza alterare il funzionamento delle istruzioni genetiche.

Cosa sono le malattie genetiche del cuore?

Ogni individuo possiede quindi all'interno del proprio corredo genetico delle varianti che lo rendono unico, costituendo "variabilità" nella norma.

Queste varianti possono essere ereditate da uno o entrambi i genitori o possono verificarsi spontaneamente.

Alcune varianti rare, tuttavia, possono disturbare la struttura e/o il funzionamento delle cellule del cuore determinando la predisposizione a ciò che definiamo cardiopatia geneticamente determinata (malattie del cuore su base genetica).

Alcuni esempi di malattie genetiche del cuore includono cardiomiopatie ereditarie (Dilatativa, Ipertrofica, Aritmogena), malattie dei canali ionici (come la sindrome del QT lungo o la sindrome di Brugada), malattie delle arterie (per esempio la sindrome di Marfan) e altre ancora.

Queste malattie ereditarie possono manifestarsi in modo diverso, da forme più severe che influenzano la funzione cardiaca, aumentando il rischio di aritmie, insufficienza cardiaca o altre complicanze, a forme più lievi con possibile decorso asintomatico.

Una diagnosi accurata ed una consulenza genetica possono aiutare a identificare queste malattie e a implementare le più appropriate misure di prevenzione e gestione.

Cos'è un test genetico?

Un test genetico è un esame di laboratorio che analizza il DNA dell'individuo confrontandolo con un DNA di riferimento, per identificare varianti genetiche che siano associate a malattie cardiache ereditarie.

Poiché ogni individuo è caratterizzato da varianti del DNA, la difficoltà del test genetico sta non tanto nell'individuazione di queste varianti, quanto nella loro corretta interpretazione e classificazione.

Il test genetico è raccomandato sia per coloro che hanno ricevuto una diagnosi di malattia cardiaca di possibile origine genetica, sia per i familiari dei pazienti in cui l'origine genetica della malattia è già stata identificata.

Il test genetico viene eseguito utilizzando un **campione di sangue** e i risultati vengono interpretati da un medico genetista specialista.

Normalmente per l'elaborazione del materiale biologico, l'estrazione e l'analisi del DNA e infine la produzione di un referto sono necessari circa **sei mesi di tempo**.

Cos'è una variante genetica "Verosimilmente patogena"?

Vista l'importante variabilità tra le persone, ed il grande numero di possibili varianti, è stato necessario classificare le varianti genetiche normalmente riscontrate nei test genetici in due grandi gruppi:

- 1) "Verosimilmente patogene"
- 2) "Varianti di significato incerto" (VUS)

Una variante è considerata "verosimilmente patogena" quando, in base alle attuali conoscenze scientifiche, è considerata la verosimile, cioè possibile anche se non certa, causa di una malattia cardiaca.

Tuttavia, è importante ricordare che ogni persona è unica, e l'interpretazione di una variante "verosimilmente patogena" può variare a seconda del contesto clinico, e **può variare nel tempo** a seconda delle nuove conoscenze scientifiche acquisite.

Il cardiologo specialista sarà in grado di valutare attentamente le informazioni genetiche insieme ad altri fattori per fornire una valutazione personalizzata.

Cosa devo fare se ho ricevuto una diagnosi di variante “Verosimilmente patogena”?

Innanzitutto, non deve preoccuparsi perché **l'individuazione della variante è il primo passo per gestire la situazione in modo adeguato.**

Se ha ricevuto una diagnosi di variante “verosimilmente patogena”, il passo più importante è parlare con il suo cardiologo specialista. Insieme potrete valutare le opzioni migliori per la gestione del rischio e pianificare l'eventuale percorso clinico e terapeutico più adatto.

Essere portatore di una variante “verosimilmente patogena” potrebbe richiedere maggiore attenzione alla malattia: controlli medici più frequenti, tecniche diagnostiche più avanzate come l'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca, o, in casi più rari, terapie più aggressive. Il dato genetico va sempre collocato all'interno del quadro clinico generale, e le scelte vengono prese sulla base della valutazione globale del paziente.

Posso avere figli se sono portatore di una variante “Verosimilmente patogena”?

Essere portatori di una variante “verosimilmente patogena” non influisce direttamente sulla fertilità, ovvero sulla capacità di avere figli. Tuttavia, durante la gravidanza, il cuore deve lavorare in modo più intenso del normale. Pertanto, alcune varianti genetiche possono influenzare la salute cardiaca generale e, di conseguenza, avere un impatto indiretto sulla salute della madre e del feto durante la gravidanza. Il cardiologo valuterà il rischio specifico e discuterà delle possibili implicazioni sulla salute riproduttiva in base alla situazione individuale e alla variante specifica.

Posso trasmettere la variante ai miei figli?

Come con il colore degli occhi o il gruppo sanguigno, caratteri determinati da varianti genetiche, anche una variante genetica del cuore può essere trasmessa ai figli.

Essendo le cardiomiopatie in gran parte a manifestazione adulta, è molto raro che i bambini portatori di varianti manifestino segni e sintomi di malattia.

Qual è la probabilità di trasmissione della variante ai miei figli?

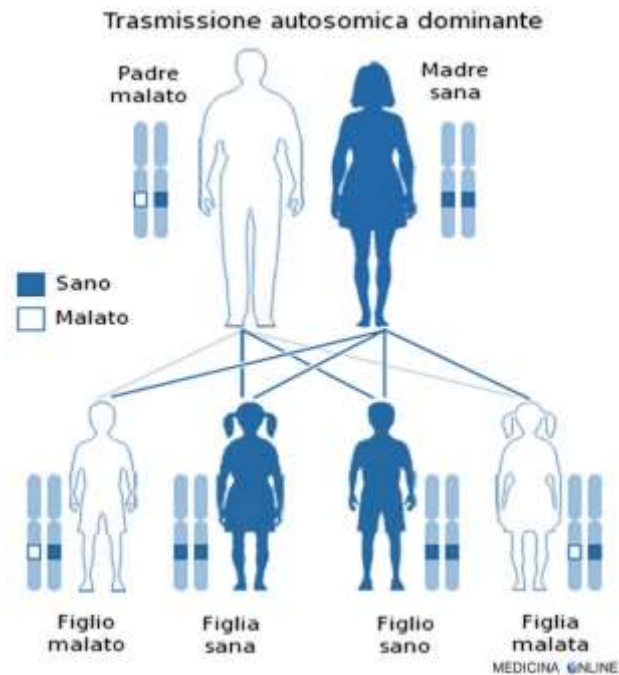
La probabilità di trasmissione dipende dal tipo di variante, dal suo modo, o “pattern” di ereditarietà e da altri fattori genetici.

Vi sono diversi “pattern” o modalità di trasmissione dei geni, tra cui i principali sono il Pattern Autosomico Dominante ed il Pattern Autosomico Recessivo.

Pattern Autosomico Dominante

Per la maggior parte delle varianti genetiche cardiache si ha una trasmissione definita “Autosomica dominante” che comporta una **probabilità del 50% di trasmissione alla prole.**

In questo pattern una persona portatrice di una variante “verosimilmente patogena” ha il 50% di probabilità di trasmetterla ai figli.



Schema esemplificativo dell'ereditarietà autosomica dominante

Pattern Autosomico Recessivo

In questo caso, un individuo portatore della variante “verosimilmente patogena” ha due copie di un gene associato alla malattia, ereditate una dal padre e una dalla madre; i figli avranno quindi il 25% di probabilità di ereditare entrambe le copie del gene mutato responsabile della predisposizione alla malattia. Ereditare una sola copia mutata del gene non predispone allo sviluppo della malattia cardiaca.

Anche i miei familiari devono sottoporsi al test genetico?

Secondo le attuali linee guida sullo scompenso cardiaco e cardiomiopatie, in presenza di una variante “verosimilmente patogena” è raccomandata l’esecuzione del test genetico nei **familiari di primo grado**. Pertanto, se lo desidera, consigliamo di condividere l’esito del test con i familiari prossimi (figli, genitori, fratelli e sorelle) perché possano decidere, a loro volta, se sottoporsi alla ricerca della stessa variante nel loro DNA.

Se un mio familiare è portatore della stessa mia variante, avrà la mia stessa malattia?

La presenza della stessa variante genetica in un familiare non implica automaticamente lo sviluppo della stessa malattia. Ereditare un gene mutato, infatti, non significa ereditare una malattia, ma solo la predisposizione a svilupparla. Questo fenomeno si definisce “**penetranza incompleta**” e rende difficile determinare la probabilità effettiva di sviluppare la patologia. È infatti possibile che il familiare rimanga un “portatore sano”, ovvero un portatore della stessa variante ma senza manifestare i segni della malattia. Inoltre, in caso si ereditasse un gene mutato, questo non necessariamente predisporrebbe allo sviluppo di una malattia uguale a quella dei genitori, ma potrebbe manifestarsi in modo più tardivo o con sintomi molto lievi. Questo fenomeno si definisce “**espressività variabile**”.

Pertanto, dato che l’età di insorgenza della malattia può variare, si consiglia comunque ai portatori sani di sottoporsi a controlli cardiologici periodici per monitorare la salute del cuore.

Posso fare sport se sono portatore di una variante “verosimilmente patogena”?

La capacità di fare sport con una variante genetica cardiaca dipende dal tipo specifico di variante, dallo stato di salute del cuore e dal tipo di sport. Alcune varianti possono richiedere precauzioni o restrizioni nell'attività fisica, mentre altre potrebbero non comportare limitazioni significative. È fondamentale consultare il proprio cardiologo affinché valuti la situazione individuale, con una valutazione cardiaca completa e fornisca raccomandazioni specifiche sulla pratica sportiva.

Ci sono lavori che non posso fare se sono portatore di una variante “verosimilmente patogena”?

Attualmente non ci sono raccomandazioni specifiche per limitare l'attività lavorativa in presenza di varianti "verosimilmente patogene". Tuttavia, in caso di varianti più aggressive o se il cuore fosse particolarmente affaticato a causa della malattia, potrebbe essere opportuno discutere con il medico la possibilità di evitare lavori particolarmente faticosi.

Posso viaggiare se sono portatore di una variante “verosimilmente patogena”?

Attualmente non ci sono raccomandazioni specifiche per limitare i viaggi in presenza di varianti "verosimilmente patogene".

Devo seguire una dieta se sono portatore di una variante “verosimilmente patogena”?

Essere portatori di una variante "verosimilmente patogena" non implica la necessità di seguire una dieta specifica. Tuttavia, potrebbero essere valide le eventuali raccomandazioni dietetiche fornite dal medico, che potrebbe valutarne la necessità in base allo stato di salute del cuore e dei vasi sanguigni.

IL GRUPPO GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

Dott. Dal Ferro Matteo
Dott.ssa Paldino Alessia
Dott.ssa Gigli Marta
Dott.ssa Brun Francesca

CONTATTI DI RIFERIMENTO

ambulatorio.cardiogenetica@asugi.sanita.fvg.it

Struttura Complessa CARDIOLOGIA
Direttore: Prof. Gianfranco Sinagra

Segreteria: 040 399 4865
Ambulatorio scopenso: 040 399 4125

1ª edizione – Agosto 2023, a cura di
Dott. Savonitto Giulio
Dott. Dal Ferro Matteo

