

Direttore Responsabile Piero Meucci - Autorizzazione Tribunale di Firenze n 6148 del 27-7-2021



### **Tutte le risposte che servono a chi affronta la consulenza e i test genetici**

Cari amici di AICARM,

Questa scheda tematica rappresenta una sorta di vademecum per tutti i pazienti che si rivolgono agli specialisti per individuare – se esiste – l'origine genetica della propria cardiomiopatia e si pongono interrogativi sui tempi sui modi della consulenza, sulle caratteristiche e l'efficacia dei test e sul che fare dopo aver eventualmente identificato una mutazione genetica.

La dottoressa Francesca Girolami, genetista presso il laboratorio di Cardiogenetica dell'ospedale pediatrico Meyer, ha sintetizzato in quindici domande e in altrettante risposte dubbi, incertezze, perplessità che sono emersi nel corso della sua lunga attività professionale. Ne risulta un breve, ma essenziale manuale di istruzione, ma anche di rassicurazione, visto che è rassicurante apprendere che il proprio problema è già stato affrontato e risolto in molte occasioni.

Il Presidente  
Prof. Franco Cecchi

## **Test e consulenza genetica nella Cardiomiopatia Ipertrofica**

### **Le 15 domande più frequenti dei pazienti**

di **Francesca Girolami**

Una selezione di domande sul tema del test genetico  
nella Cardiomiopatia Ipertrofica che la Dottoressa Francesca Girolami, genetista  
presso la Cardiogenetica dell'Ospedale Meyer IRCCS  
di Firenze, ha raccolto durante l'attività di consulenza genetica.  
Ne risulta un breve compendio su come, quando  
e perché eseguire il test genetico.



# Domande & Risposte

**Ecco le domande più frequentemente poste dai pazienti con Cardiomiopatia Ipertrofica (CMI) durante i colloquidi consulenza genetica pre e post test con le relative risposte da parte del team degli specialisti che si dedicano a questa patologia (cardiologi, genetisti, psicologi etc..)**

## 1) A cosa può servire fare il test genetico per CMI?

Il test genetico permette di identificare la causa genetica (mutazione) della CMI, aiutando il cardiologo nella diagnosi; questo è particolarmente importante nel caso di una diagnosi differenziale con altre forme di ipertrofia come quelle infiltrative (ad es. la malattia di Fabry o l'amiloidosi cardiaca). Tuttavia, la ricaduta pratica più rilevante del test genetico nella CMI è quella di poter, una volta identificata la mutazione causativa, escludere o confermare la presenza della stessa nei familiari mediante uno screening a cascata. Conoscere se la mutazione che nella famiglia causa la CMI è stata ereditata o meno può essere molto importante. Infatti, se la mutazione è stata ereditata, c'è un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di sviluppare la malattia per cui è consigliato eseguire periodicamente una visita cardiologica; inoltre, il soggetto ha un rischio del 50% di trasmettere la mutazione per ogni figlio. Al contrario, se la mutazione non è stata ereditata, il rischio di sviluppare la malattia è molto basso, lo stesso della popolazione generale; in questo caso il risultato del test può essere rassicurante e può influire positivamente sulla qualità della vita. Inoltre, la mutazione non comparirà nelle generazioni successive.

## 2) Clinicamente mi è stata fatta una diagnosi dubbia di CMI.

**In questo caso l'identificazione della mutazione genetica può definitivamente chiarire la diagnosi?**

In questo caso l'individuazione della mutazione genetica è il metodo più sicuro per confermare la diagnosi clinica. Viceversa se la mutazione non viene identificata questo non vuol dire che non si tratti di CMI, ma la situazione resta quella iniziale. Nella nostra esperienza abbiamo avuto ad esempio un caso di un atleta con dati clinici dubbi in cui l'identificazione di una mutazione descritta nel gene MYBPC3 ha permesso di confermare la diagnosi.

## 3) La mutazione presente nel mio DNA è associata ad un decorso benigno o sfavorevole della patologia?

Non è possibile al momento associare al tipo di mutazione il decorso della patologia questo perchè esiste una grande variabilità intra individuale del fenotipo associata ad una medesima mutazione. Nella nostra esperienza abbiamo famiglie in cui ci sono soggetti con la stessa mutazione (ad es. il probando, la madre ed il nonno materno) nei quali la malattia si è manifestata in maniera completamente diversa, per sintomatologia, decorso, età di insorgenza. Questa variabilità, nota anche come penetranza incompleta, al momento è possibile spiegarla con l'influenza sulla mutazione genetica di fattori ambientali (ad esempio abitudini alimentari, fumo, pratica sportiva etc.) e di ulteriori fattori genetici in parte ancora sconosciuti quali geni modificatori o polimorfismi. Soltanto studi di correlazione genotipo fenotipo su larga scala potranno darci una risposta in futuro.

## 4) La conoscenza della mutazione genetica mi permetterà di accedere a terapie farmacologiche mirate?

Il test genetico è poco rilevante dal punto di vista medico poiché non esiste una terapia preventiva, anche se ci sono studi sperimentali e terapie emergenti che aprono speranze per il futuro (ad es terapia genica). L'individuazione della mutazione genetica può comunque essere di aiuto per il cardiologo per le scelte terapeutiche.

## 5) Se la mutazione non viene identificata (test genetico negativo), vuol dire che la mia cardiomiopatia non ha una base genetica?

Oggi il test genetico prevede l'analisi di un gruppo di geni (sarcomericici) noti come associati a CMI. Si calcola che quest'analisi copra circa un 40/60% delle diagnosi (specificità del test). Se, completato il pannello di geni, la mutazione non viene identificata, questo significa che potrebbe trovarsi in geni ad oggi sconosciuti. Per questo motivo i familiari del probando dovrebbero comunque fare visite cardiologiche di controllo periodicamente.

## 6) Qual è la probabilità di trasmissione della mutazione ai miei figli?

Il rischio a priori che un individuo avendo uno dei due genitori con CMI sia portatore della mutazione è del 50%. La modalità di ereditarietà della CMI viene detta autosomica dominante; questo significa che è sufficiente che uno dei due genitori abbia la mutazione genetica per trasmetterla alla metà dei suoi figli ed inoltre che la trasmissione non è legata al sesso dei figli ma la probabilità è la stessa per i maschi e per le femmine.

## 7) E' possibile che un familiare che ha ereditato la mutazione non si ammali mai?

Data la penetranza incompleta della patologia, e la variabilità anche intra familiare del fenotipo l'identificazione di una mutazione sarcomerica in un soggetto sano non può essere intesa equivalente alla certezza di ammalarsi.

La presenza della mutazione deve essere interpretata come una probabilità elevata che l'ipertrofia si manifesti, e perciò un rischio elevato di andare incontro alla malattia. In genere la malattia si manifesta entro la 4°-5° decade di vita; esiste però una percentuale di casi dove questa resta latente fino anche dopo i 60 anni.

## 8) Sembra che io sia l'unico caso della mia famiglia con la CMI; anche in questo caso la causa della malattia è genetica, e se è così possotrasmettere la mutazione ai figli?

In circa un terzo dei casi la CMI si manifesta "de novo" cioè per la prima volta in un soggetto di una famiglia. In questo caso la causa è sempre una mutazione genetica che è insorta casualmente nel DNA di quel soggetto. La modalità di trasmissione ai figli risulta essere uguale a quella della CMI familiare cioè autosomica dominante (50% di probabilità di trasmissione della mutazione).

## PERCHÉ ESEGUIRE IL TEST GENETICO

### • Conferma diagnostica

• Studio familiare  
(occorrono considerazioni particolari  
in caso di minori non affetti)

### • Autopsia molecolare

• Prerequisito per accedere  
a sperimentazioni (trials)  
di TERAPIA GENICA

## 9) Dato che ho la CMI e conosco la mutazione che l'ha causata, posso far fare il test genetico a mio figlio che ha quattro anni anche se al momento non ha nessun segno clinico della malattia?

In questo caso non c'è indicazione, poiché ogni individuo deve essere libero di scegliere di sapere o di non sapere se ha ereditato la mutazione. Non riteniamo ragionevole mettere a conoscenza un bambino di essere a rischio di ammalarsi nel corso della vita non sapendo definire né l'età d'esordio della malattia né come potrà manifestarsi, e soprattutto non potendo intervenire in nessun modo per evitare che la mutazione si esprima dando la malattia. Perciò nel caso di minori non affetti il test genetico potrà essere effettuato solo a partire dall'adolescenza (dai 10-12 anni), almeno che non emergano nel frattempo i segni clinici della CMI.

## 10) Adesso che si conosce la mutazione genetica causa della CMI, si potrebbe eventualmente vedere se questa è stata ereditata in un eventuale nostro figlio già prima della nascita?

Questa è una questione molto personale. Attraverso le tecniche della diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi, villocentesi) è possibile ottenere il DNA del futuro nascituro, quindi procedere alla ricerca della mutazione.

In realtà non riteniamo opportuno effettuare questo tipo di test in quanto se identificassimo la presenza della mutazione non potremmo associarvi con certezza né l'epoca della comparsa della malattia, né la gravità, in quanto nella medesima famiglia abbiamo soggetti con la stessa mutazione ma con manifestazioni estremamente diverse della patologia.

## 11) Se il test genetico risulta negativo, visto che al momento sono clinicamente sano posso praticare attività sportiva con tranquillità? E se risultasse positivo devo interrompere?

Il test genetico negativo, quando concorda con il quadro clinico, è sicuramente un dato rassicurante anche per lo specialista che deve stabilire l'idoneità sportiva. Nel caso invece del soggetto sano ma portatore della mutazione è importante che effettui controlli ripetuti al fine di intervenire tempestivamente se e quando si potrà manifestare l'ipertrofia.

E' permesso fare attività fisica regolare, mentre l'attività sportiva agonistica, può essere sconsigliata se la mutazione concorda con un quadro familiare di morte improvvisa.

## 12) Se il test risulta positivo, che influenza può avere sulle polizze assicurative che ho già stipulato?

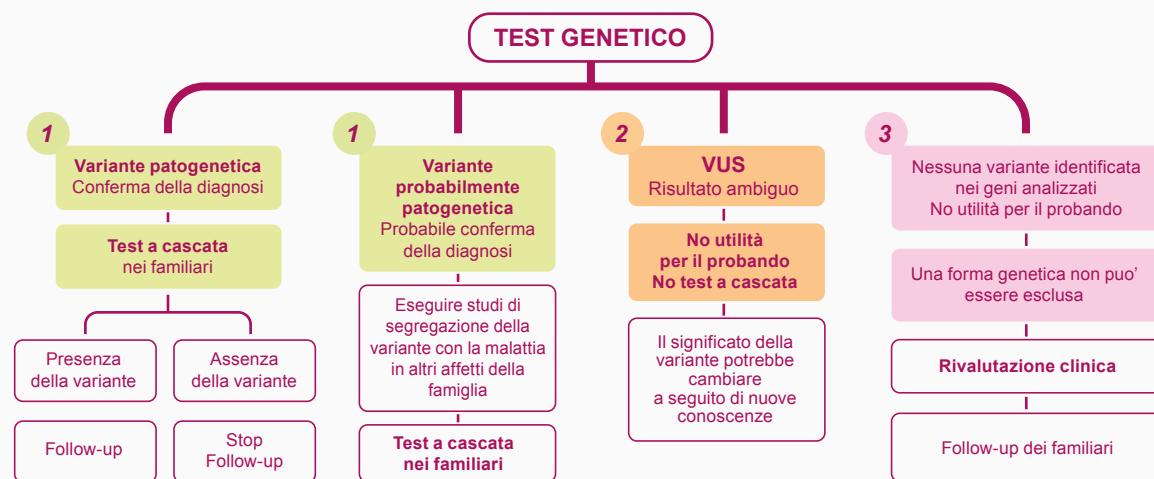
Il dato genetico è strettamente personale e tutelato da normative diverse da paese a paese. Anche in Italia abbiamo queste leggi, per cui il paziente non è tenuto né in ambito lavorativo né in seguito alla stipulazione di un'assicurazione sulla vita a dichiarare di aver fatto il test genetico.

## 13) Ho saputo che il test genetico richiede tempi lunghi per essere effettuato.

Ma una volta identificata la mutazione sarà altrettanto lungo effettuare il test sui miei familiari?

Nel caso dello screening dei geni causativi di CMI occorre analizzare una quantità molto grande di DNA. Il DNA è una molecola presente nel nucleo delle nostre cellule e quindi anche di quelle cardiache che contiene l'informazione per la produzione di proteine. Nel caso della CMI le proteine prodotte sono quelle del sarcomero, cioè l'unità contrattile del cuore. L'informazione conservata nel DNA è come raccolta in un grande libro ed è compito della cellula leggerlo per riuscire a costruire le varie proteine. Anche per effettuare il test genetico occorre leggere e decifrare il libro del DNA al fine di identificare qual è la "parola" non scritta bene e in che pagina si trova. Questa "parola" che non si legge bene è proprio la mutazione che causa la CMI. La lettura e decifrazione del codice genetico, paragonabile al nostro alfabeto richiede tempo, in quanto è necessario interrogare numerosi database e cercare nella letteratura scientifica dati a sostegno della nostra ipotesi. Però, una volta identificata la mutazione nel paziente, nei familiari si va a cercare solo quella, motivo per cui il test richiede pochi giorni; in questo caso conosciamo già la pagina del libro dove si trova la "parola" non scritta bene.

## I TRE POSSIBILI RISULTATI DEL TEST GENETICO



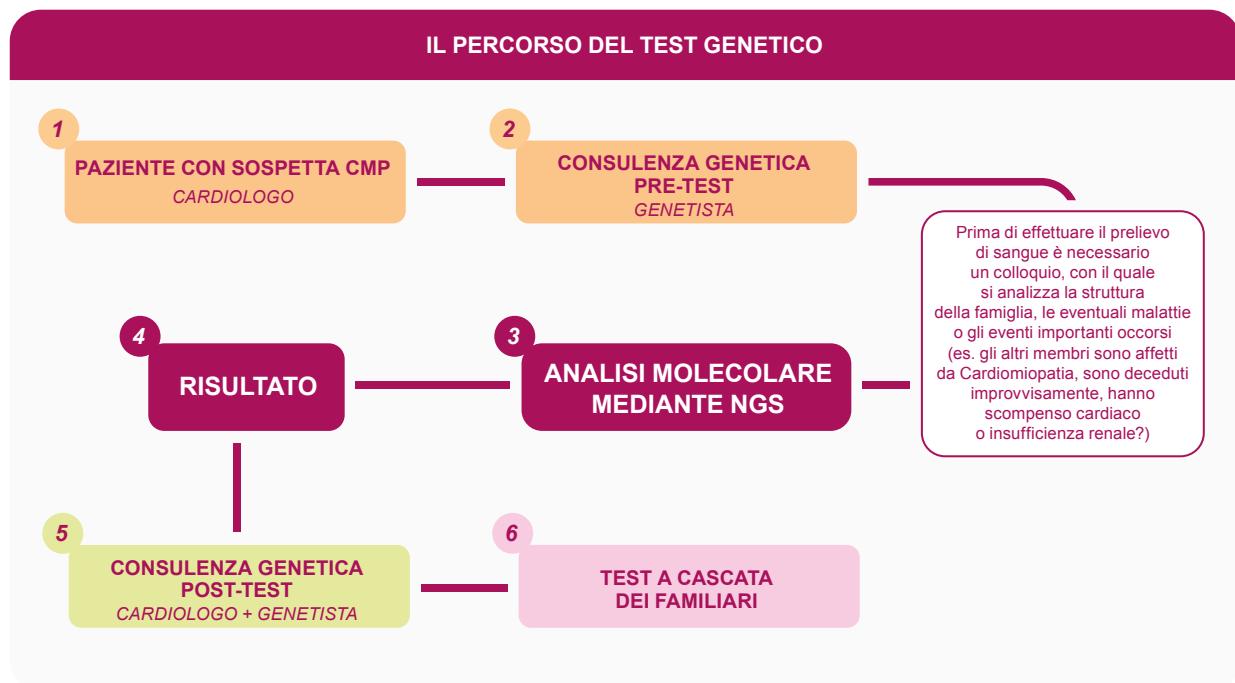
## 14) Cosa significa se il risultato del test genetico è "inconclusivo"?

In questo caso il test genetico ha identificato una variante rara denominata VUS (Variante di Significato Incerto).

Per questa tipologia di varianti a causa della loro rarità nella popolazione, è disponibile solo una quantità limitata di informazioni. E' importante sapere che quando viene identificata una VUS, il risultato del test è ambiguo e inconcludente a livello clinico. Per questo motivo, una VUS non dovrebbe essere utilizzata per stabilire una diagnosi genetica e guidare lo screening familiare a cascata. Le conoscenze future o i rapporti scientifici potrebbero migliorare la nostra comprensione della VUS e aiutarci a rivalutarla. L'identificazione di una VUS, anche se rappresenta uno dei tre possibili risultati di un test genetico (1, positivo: variante causale patogena/verosimilmente patogena; 2, VUS; 3, nessuna variante rara identificata) può essere considerata una limitazione dei test genetici.

## 15) È possibile che il vaccino COVID-19 abbia causato la comparsa della CMI?

Il materiale genetico fornito dai vaccini a mRNA non entra mai nel nucleo delle nostre cellule, dove è conservato il nostro DNA. I vaccini COVID-19 con vettore virale forniscono il materiale genetico al nucleo delle cellule per consentire alle nostre cellule di costruire una protezione contro il COVID-19. Tuttavia, il virus vettore non possiede i macchinari necessari per integrare il suo materiale genetico nel nostro DNA, pertanto non può causare la CMI.



**Dr.ssa Francesca Girolami**

*Genetista*

Responsabile di una piattaforma di diagnostica e di ricerca scientifica a supporto degli ambiti assistenziali per le cardiomiopatie geneticamente determinate pediatriche e le malattie rare di rilevanza cardiologica presso il servizio di Cardiogenetica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer IRCCS di Firenze.

La dr.ssa Francesca Girolami si è laureata cum laude presso l'Università degli Studi di Firenze in Scienze Biologiche nel 1999, conseguendo successivamente la Specializzazione cum laude in Genetica Medica. Negli ultimi 20 anni si è occupata della diagnostica genetica delle malattie ereditarie cardiache prima presso la SOD Diagnostica Genetica dell'Azienda ospedaliero Careggi di Firenze dove ha ricoperto il ruolo di responsabile del settore Cardiomiopatie Ereditarie e dal 2018 presso il servizio di Cardiogenetica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer IRCCS di Firenze.

In questo specifico campo ha ottenuto un ruolo di rilievo sia a livello nazionale che all'estero. È autrice di oltre 100 pubblicazioni scientifiche ed è stata relatrice o moderatrice di numerose conferenze nazionali ed internazionali. Si è dedicata ad attività di tutoraggio per studenti tirocinanti e tesisti che ha seguito nella preparazione e nella stesura della tesi di laurea sperimentali. Dall'AA 2012-2013 svolge attività di docenza presso l'Università degli Studi di Firenze per l'insegnamento di Genetica.

È specializzata nell'attività di consulenza genetica e nell'interpretazione del test genetico nelle Cardiomiopatie e Aritmie ereditarie.

**AICARM APS - Associazione Italiana Cardiomiopatie** – è un'associazione di pazienti, volontari e medici che fornisce sostegno ai pazienti con Cardiomiopatia e alle loro famiglie, promuove la formazione e la diffusione di informazioni scientificamente corrette e sostiene la ricerca sulle Cardiomiopatie.

AICARM APS è un'Associazione senza fini di lucro che si finanzia grazie alle donazioni di privati ed enti.

**È possibile sostenere AICARM attraverso:**

**Una donazione detraibile fiscalmente**

**Il 5x1000 nella dichiarazione dei redditi (CF 94288930483)**

Tutte le informazioni per donare sono disponibili sul sito dell'Associazione.



Realizzato  
con il contributo di:

