

## **CONSENSO INFORMATO PER DIAGNOSI DI SINDROME DA X- FRAGILE**

### **CHE COS'E' LA SINDROME DA X-FRAGILE E QUALI SONO LE SUE CAUSE GENETICHE**

La Sindrome da X-fragile (anche detta Sindrome di Martin-Bell) è la causa più comune di ritardo mentale ereditario con un'incidenza stimata di 1 su 4.000-9.000 maschi e 1 su 7.000-15.000 femmine. Nei ragazzi colpiti, i sintomi più comuni sono il ritardo nel linguaggio e/o problemi comportamentali. Oltre ai deficit cognitivi, possono essere presenti dismorfismi lievi e disturbi del comportamento come iperattività da deficit di attenzione o comportamento di tipo autistico. La patologia può colpire anche le femmine ma solo il 50-60% delle femmine portatrici della malattia possono presentare un ritardo mentale da lieve a moderato.

La Sindrome da X-fragile è causata nella maggior parte dei casi (95%) da un'espansione di una regione del DNA (tripletta nucleotidica CGG presente nel 5'UTR) del gene FMR1 e sua successiva metilazione. Nel restante 5% dei casi la Sindrome è causata da mutazioni del gene FMR1. Questi fenomeni portano ad uno "spegnimento" del gene FMR1 e successiva perdita del prodotto proteico che ne deriva. Poiché la proteina è necessaria al normale sviluppo del sistema nervoso centrale, la mancanza della proteina è causa di ritardo mentale.

### **IN CHE COSA CONSISTE IL TEST GENETICO**

Il test genetico prevede un esame del materiale genetico (DNA) estratto da sangue periferico oppure da cellule fetali (amniociti o villi coriali). Il DNA viene amplificato alle estremità della regione di espansione. La grandezza della espansione viene misurata mediante una elettroforesi capillare. Le pazienti di sesso femminile presenteranno due frammenti uno per ciascun cromosoma X che possiedono. I pazienti di sesso maschile invece avranno un solo frammento presente sull'unico cromosoma X.

I frammenti possono risultare delle seguenti grandezze:

da 6 a 44 triplette CGG: sono valori normali non soggetti ad instabilità. I pazienti che presentano questo numero di triplette non sono portatori di malattia e non hanno nessun rischio di trasmettere la malattia ai figli

da 45 a 55 triplette CGG: sono valori intermedi con incerto significato. I pazienti che presentano questo numero di triplette non sono portatori di malattia ma è possibile che nelle successive generazioni la regione tenda ad espandersi fino a valori premutati

da 56 a 200 triplette CGG: sono valori premutati. Tali frammenti sono solitamente non patologici ma altamente instabili e con forte tendenza ad espandersi fino a valori mutati nelle generazioni successive. Le pazienti di sesso femminile che presentano un allele premutato sono potenzialmente a rischio di avere un figlio maschio affetto. I pazienti di sesso maschile che presentano un allele premutato solitamente non manifestano patologia.

maggiore di 200 triplette CGG: sono valori mutati. Pazienti di sesso femminile che presentano un frammento mutato hanno il 50-60% di probabilità di essere affette da Sindrome da X-fragile. Pazienti di sesso maschile sono nella maggior parte dei casi affetti da Sindrome da X-fragile.

### **PROBLEMATICHE E LIMITI CONNESSI ALL'ESECUZIONE DEL TEST GENETICO PER LA SINDROME DA X FRAGILE**

- In generale l'analisi genetica è un'indagine di sviluppo recente, continuamente sottoposta a revisione e perfezionamento. E' raro ma possibile che per problemi tecnici il test vada ripetuto o fornisca un risultato non corretto.
- Per il test genetico viene eseguita la ricerca di premutazione con amplificazione PCR del DNA che non permette di identificare espansioni che superano le 100 triplette. Pertanto una paziente di sesso femminile che ha due frammenti della stessa misura e una paziente che possiede un frammento misurabile e uno mutato, troppo grande per essere misurabile, hanno lo stesso risultato. Per questo motivo nel caso che in una paziente di sesso femminile sia identificato solo 1 frammento sarà consigliato di procedere con approfondimenti per verificare la presenza o meno di 1 allele premutato o mutato. L'analisi di mutazione completa prevede invece una amplificazione PCR del DNA mediante primer fluorescenti, richiede 21 giorni lavorativi ulteriori per l'esecuzione e può essere integrata successivamente.
- Nel caso venga identificato in un paziente maschio un frammento di misura premutata o mutata è indispensabile procedere con l'analisi in Southern blot per escludere un mosaicismo premutazione/mutazione completa (mosaicismo presente nel 15-20% dei soggetti con mutazione completa).
- Il presente test genetico non evidenzia mutazioni puntiformi e delezioni/duplicazioni coinvolgenti il gene FMR1
- Il presente test genetico non valuta lo stato di metilazione del promotore FMR1
- Il presente test genetico non valuta lo stato di mosaicismi
- Il risultato dell'analisi genetica può portare a considerare l'eventualità di diagnosi prenatale
- La diagnosi prenatale di sindrome dell'X Fragile dovrebbe essere richiesta solo nel caso che sia stato precedentemente accertato lo stato di portatrice di premutazione e/o mutazione completa nella madre.
- La diagnosi prenatale può essere eseguita sia su DNA estratto da amniociti che da villi coriali; nel caso di villi coriali il prelievo deve essere eseguito dopo la 13° settimana per essere certi che lo stato di metilazione sia completo.
- La diagnosi prenatale è fortemente sconsigliata nel caso di feti di sesso femminile perché in caso di riscontro di mutazione completa è praticamente impossibile predire se questa sarà o no affetta da ritardo mentale.
- Nei casi che il test identifichi la presenza di frammenti con premutazione e mutazione viene consigliata consulenza genetica.

## INFORMATIVA E CONSENSO PER IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI NELL'ESECUZIONE DI TEST GENETICI PRESSO GENETICLAB SRL

Gentile Signora/Signore,

La Struttura Sanitaria alla quale Lei si è affidata effettuerà un trattamento di dati finalizzati a compiere una diagnosi o a confermare un sospetto clinico (test diagnostico). Questa attività di analisi è stata affidata al nostro laboratorio Geneticlab SRL, che è un laboratorio autorizzato e accreditato nel Sistema di Qualità Regionale (L.R. 22/2002), nonché Laboratorio Certificato UNI EN ISO 9001, SIGUCERT e EN ISO 13485, con sede legale in via Roveredo 20/B, Pordenone (PN) e sede operativa in via Corte Ferrigni 16/B, Noventa Vicentina (VI). Il titolare del trattamento dei dati personali è GENETICLAB S.R.L. Via Roveredo 20/B, Pordenone (PN)

I Suoi dati personali sensibili saranno trattati da incaricati del trattamento di Geneticlab SRL, specificatamente autorizzati e formati secondo principi e regole del D.lgs 196/03 e del Provvedimento di autorizzazione al trattamento dei dati n. 8/2014 del Garante per la protezione dei dati personali.

La informiamo che, salvo le attività organizzative strettamente indispensabili, Geneticlab procederà al trattamento disgiunto dei dati sanitari dagli altri Suoi dati personali che permettono di identificarla direttamente.

I Suoi referti con i risultati delle analisi saranno trasmessi alla Struttura Sanitaria cui Lei si è rivolta, tramite una "web application" che prevede protocolli di comunicazione sicuri e garantisce, previa verifica, l'identità digitale del server che eroga il servizio e della postazione client da cui si effettua l'accesso ai dati, ricorrendo a certificati digitali emessi in conformità alla legge da un'autorità di certificazione. Il sito è accessibile attraverso protocollo HTTPS, la connessione è cifrata usando un certificato SSL. Il referto telematico è in formato elettronico sottoscritto con firma digitale ai sensi del D.lgs 82/05 e può anche essere trasmesso ai Clienti con posta elettronica certificata. Con apposita richiesta scritta, Lei ha facoltà di limitare l'ambito di comunicazione dei dati e il trasferimento dei campioni biologici, nonché di opporsi per motivi legittimi all'utilizzo di questi, da parte di Geneticlab SRL. In tale caso, però, l'attività sopra indicata non potrà essere da noi perfezionata.

I dati saranno da noi trattati principalmente con strumenti elettronici e memorizzati su supporti informatici, su server criptato con chiave sicura, nel rispetto delle misure minime di sicurezza ai sensi del provvedimento di Autorizzazione Generale al trattamento di dati e del disciplinare tecnico in materia di misure minime di sicurezza, allegato B del Codice della Privacy, per le finalità sopra indicate. Ogni dato e informazione che ci sarà trasmesso dalla Struttura Sanitaria, sarà indispensabile per perfezionare le attività sottese alle finalità sopra indicate.

Tutti i risultati delle analisi sono strettamente riservati e sottoposti al vincolo del segreto professionale. Il tempo di conservazione del Suo materiale biologico e DNA presso Geneticlab SRL è di 1 giorno dalla conclusione delle analisi. Trascorso tale termine essi verranno distrutti secondo le procedure descritte dalle Normative Vigenti. I risultati delle analisi di laboratorio sono conservati in formato elettronico, con idonee misure di sicurezza, per 5 anni, per fini statistici e per garantire una eventuale copia di sicurezza al Cliente. Trascorso tale termine essi verranno distrutti, ai sensi delle norme vigenti. I dati personali sensibili potranno essere da noi comunicati esclusivamente alla Struttura Sanitaria a cui Lei si è rivolta e che ci ha commissionato le analisi. I dati non saranno mai diffusi.

In relazione al trattamento di dati personali l'interessato ha diritto, ai sensi dell'art. 7 (diritti di accesso ai dati personali ed altri diritti) del D.lgs 196/03

1. l'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati e la loro comunicazione.
2. l'interessato ha diritto di ottenere:
  - a) l'indicazione dell'origine dei dati personali
  - b) delle finalità e delle modalità del trattamento
  - c) della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici
  - d) gli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 5, comma 2
  - e) dei soggetti e delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza in qualità di rappresentante designato nel territorio dello Stato, di responsabili o incaricati.
3. l'interessato ha diritto di ottenere:
  - a) l'aggiornamento, la rettifica ovvero quando vi ha interesse l'integrazione dei dati
  - b) la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati
  - c) l'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccetto il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta l'impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato
  - d) l'interessato ha diritto di opporsi, in tutto o in parte:
    - a) per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta
    - b) al trattamento di dati personali ai fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_ Nato il \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_  
Residente a \_\_\_\_\_ Via/Piazza \_\_\_\_\_

**Dichiaro**

di aver ricevuto l'informazione chiara e dettagliata sull'indagine, le implicazioni ed i limiti del test genetico, le modalità di gestione dei dati e dei campioni, e le loro finalità d'uso. Pertanto:

**ACCONSENTO**  **NON ACCONSENTO**

di sottopormi/re all'indagine genetica per la Sindrome dell'X-fragile  per me  per il minore:

Nome e Cognome Minore \_\_\_\_\_ Nato il \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_  
Residente a \_\_\_\_\_ Via/Piazza \_\_\_\_\_

**DICHIARO inoltre di:**

- volere  non volere essere informato circa i risultati delle analisi genetiche, anche quando inattesi
- volere  non volere che il materiale biologico relativo all'analisi venga conservato, presso il laboratorio Geneticlab e utilizzato, con garanzia di massima riservatezza, per ulteriori studi o ricerche di interesse genetico
- volere  non volere essere informato di eventuali nuovi risultati o possibilità diagnostiche derivanti da tali studi o ricerche, per me o per i familiari che ne possano trarre beneficio.

Essere consapevole di poter comunicare tempestivamente tramite i contatti in intestazione, ogni eventuale cambiamento di opinione in merito a quanto dichiarato.

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA (ASSISTITO MINORE IN CASO DI ASSENZA DI UN GENITORE)**

dichiaro che l'altro genitore non può firmare il consenso perché assente per impedimento (lontananza o altro)

L'eventuale opinione del minore assistito è stata presa in considerazione.

Data .....

Firma .....

Firma .....

Firma/Timbro del personale sanitario che ha raccolto il consenso .....

**Geneticlab Srl**

Sede legale: Via Roveredo, 20/B - 33170 Pordenone (PN)  
Laboratorio: Via Corte Ferrigni, 16/B - 36025 Noventa Vicentina (VI)  
Tel. 0444 760314 Fax. 0444 789071 Email: info@geneticlab.it PEC: geneticlab@legalmail.it - www.geneticlab.it  
P. IVA e C.F. 03328980242 Iscr. Reg. Imprese PN 03328980242 REA: PN-90276 Cap. Soc. Euro 111.111,11 i.v.

