

Vademecum Cardiologia



ISTITUTO DIAGNOSTICO
VARELLI



INDICE

Markers genetici per coronaro-arteriopatie e tromboembolismo	pagina 1
Farmacogenomica	pagina 5
Biomarcatori cardiaci	pagina 7
Genetica cardiologica	pagina 9
Dosaggi ematici specialistici	pagina 12
Cardiologia strumentale	pagina 17

CERTIFICAZIONI

I test offerti dall'Istituto Diagnostico Varelli sono certificati IMQ-LABMED, ISO 15189 e ISO 9001:2008.

Il Laboratorio di Analisi effettua controlli di qualità interni ed esterni.

I controlli interni vengono effettuati su tutti i parametri prima e dopo ogni seduta analitica, e riportati su appositi registri o nel software della strumentazione se previsto.



Gentile Collega,

scriviamo queste poche righe per sottoporre alla tua attenzione **il servizio** da noi organizzato **per gli specialisti in Cardiologia**.

Abbiamo innovato la tipologia degli esami di laboratorio normalmente effettuati **e di Imaging**, per assecondare le tante e diverse esigenze che una professionalità moderna attenta e di qualità richiede per gestire qualunque problematica si presenti.

La nostra trentennale esperienza ci ha consentito, accanto alle comuni metodiche di laboratorio, di gestire le indagini più sofisticate e meno ricorrenti.

Soprattutto **abbiamo voluto innovare il settore della Genetica Molecolare** sicuri dell'importanza sempre maggiore di una prevenzione **mirata a individuare i fattori di rischio** presenti in soggetti portatori di assetti genetici sfavorevoli, **nell'ottica di una medicina preventiva personalizzata**.

Difatti le tecniche di genetica molecolare ci consentono di attuare un'indirizzo terapeutico mirato. (farmacogenomica e farmacogenetica).

Siamo in grado di servire il Paziente in tutte le fasi della malattia:

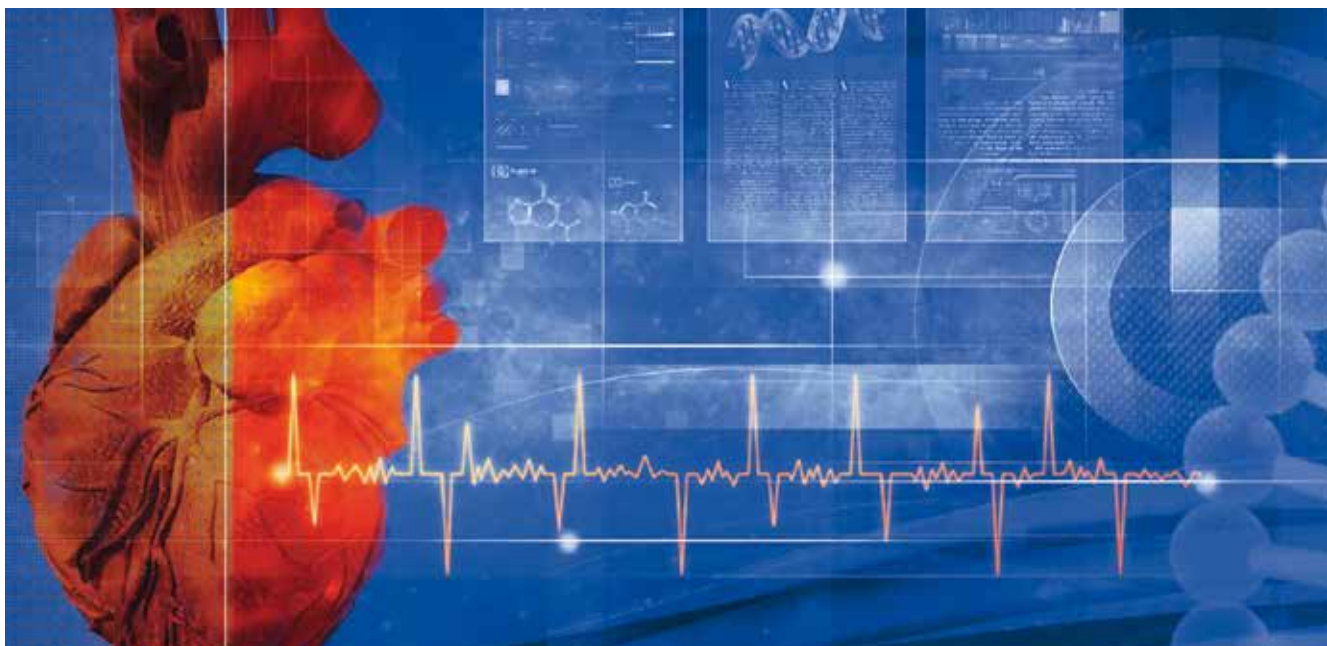
- ✓ dalla prevenzione primaria (genotipica e fenotipica), alla fase acuta;
- ✓ alla gestione del monitoraggio delle terapie e dello scompenso.

Accanto alle indagini di Laboratorio sono fruibili esami sofisticati di Imaging, (es. RM Cuore), e di diagnostica Aritmologica (controllo Pace maker e ICD).

Al fine di agevolare la quotidianità del Tuo lavoro **abbiamo organizzato una Segreteria a Te dedicata con un servizio di raccolta campioni a domicilio** (tutti i prelievi di genetica saranno effettuati nel tuo studio da tampone buccale) **e un software di consegna referti on-line**.

Certi di aver interpretato le Tue esigenze, attendiamo con fiducia di conoscere ulteriori Tue eventuali desiderata.

Gianni e Marco Varelli - Patologi Clinici
Carlo Varelli - Radiologo



MARKERS GENETICI PER CORONARO-ARTERIOPATIE E TROMBOEMBOLISMO.

Numerose varianti genetiche sono state individuate come responsabili di malattie cardiovascolari arteriose e/o venose.

Studi di associazione genetica e statistica hanno individuato numerosi polimorfismi (varianti genetiche) che si sono dimostrati essere correlati a patologie arteriose e in alcuni casi a patologie tromboemboliche venose. Oltre al maggior rischio relativo individuato per ogni polimorfismo è emerso chiaramente come il rischio coronarico/arterioso si cumuli per ogni singola mutazione riscontrata: maggiore è il numero di alleli mutati presenti, maggiore è il rischio individuale. Ciò vale anche per l'associazione di fattori di rischio tradizionali e genetici.

Le varianti genetiche spiegano l'insorgenza di infarto miocardico o ictus cerebrale o di una avanzata patologia aterosclerotica in pazienti giovani senza altri fattori di rischio manifesti.

La ricerca e l'individuazione dei fattori di rischio genetici, unitamente alla valutazione dei fattori di rischio tradizionali, conduce ad un approccio terapeutico e di follow-up più completo e mirato.

Bibliografia

- **Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease.** Samani. N Engl J Med, 357:443 - 453 (2007).
- **Myocardial Infarction Genetics Consortium.** Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nature Genetics, 41: 334 - 341 (2009).
- **Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction.** Gudbjartsson. Nature Genetics, 41: 342-347 (2009).
- **Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease.** Clarke. N Engl J Med, 361: 2518 - 2528 (2009).
- **Worldwide patterns of haplotype diversity at 9p21.3, a locus associated with type 2 diabetes and coronary heart disease.** Silander. Genome Medicine, 1:51 (2009).
- **Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging "golden dozen" loci.** Girelli. Semin Thromb Hemost, 35 (7): 671 - 82 (2009).
- **Genetics of Coronary Artery Disease.** Musunuru. Annu Rev Genomics Hum Genet, 11: 91 - 108 (2010).
- **Genetics of myocardial infarction: a progress report.** Schunkert. Eur Heart J, 31 (8): 918-925 (2010).
- **The Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium.** A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. Nature Genetics, 43 (4): 339 - 344 (2011).
- **Cardiovasc Drugs Ther.** 2011 Oct;25(5):489-94. doi: 10.1007/s10557-011-6333-5, **LOX-1/LOXIN: the yin/yang of atherosclerosis**, Mango R, Predazzi IM, Romeo F, Novelli G.
- **Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease;** HHeribert Schunkert, Inke R König, Sekar Kathiresan, Muredach P Reilly, TThemistocles L Assimes, Nature Genetics Volume 43: 333-338, 2011

PANNELLO 11 POLIMORFISMI

Tipo campione: **Tampone Buccale - Sangue EDTA** / Tempi di refertazione: **10 giorni** / Esami Mutuabili: **si**

Gene	Mutazione	Manifestazione Fenotipica	Freq. Allelica*	Rischio rel. CAD*	Rischio rel. TVP*
CDKN2B-AS1	SNP rs 1333049 G/C	Aumentato rischio per patologia coronarica ed arteriosa	35%	Eterozigosi 1,4X Omozigosi 1,9X	—
PRSC-1	SNP rs 599839 G/A	Livelli sierici di LDL aumentati; correlato con patologie coronariche	30%	Eterozigosi 1,27X Omozigosi 1,3X	—
MIA3	SNP rs 17465637 A/C	Correlato con aumentato rischio infarto miocardico	35%	Eterozigosi 1,17X Omozigosi 1,34X	—
CXCL12 Region	SNP rs 1746048 T/C	Correlato con patologia aterosclerotica (aumentato imt) e patologia coronarica	28%	Eterozigosi 1,25X Omozigosi 1,91X	—
MRPS6	SNP rs 9982601 C/T	Correlato con aumentato rischio infarto miocardico	10%	Eterozigosi 1,17X Omozigosi 1,37X	—
PHACTR1	SNP rs 12526453 G/C	Correlato con aumentato rischio infarto miocardico	19%	Eterozigosi 1,14X Omozigosi 1,48X	—
WRD12	SNP rs 6725887 T/C	Correlato con aumentato rischio infarto miocardico	7%	Eterozigosi 1,15X Omozigosi 1,25X	—
SMARCA 4	SNP rs 1122608 T/G	Aumentato rischio per patologia coronarica ed arteriosa	13%	Eterozigosi 1,18X Omozigosi 1,27X	—
MRAS	SNP rs 2306374 T/C	Aumentato rischio per patologia coronarica ed arteriosa	13%	Eterozigosi 1,12X Omozigosi 1,22X	—
CNNM2	SNP rs 12413409 G/A	Aumentato rischio di patologia aneurismatica	14%	Eterozigosi 1,22X Omozigosi 1,35X	—
MRAS	SNP rs3736235 T/C	Aumentato rischio per patologia coronarica ed arteriosa	25%	Eterozigosi 1,10X Omozigosi 1,20X	—

Legenda

Frequenza Allelica*

Frequenza con la quale un locus genetico è presente nella popolazione generale.

Rischio relativo per CAD (Coronary Artery Disease) - Coronaropatia*

Misura il rischio aggiuntivo di sviluppare patologie cardiovascolari dei pazienti mutati rispetto ad una popolazione di controllo.

Rischio relativo per TVP (Trombosi Venosa Profonda)*

Misura il rischio aggiuntivo di sviluppare patologie trombotiche arterovenose dei pazienti mutati rispetto ad una popolazione di controllo.



PANNELLO 14 MUTAZIONI - (APOE - AGT - FV - FVY1299R - FII - MTHFR C677T - MTHFR1298 - PAI1 - BFIB - HPA - FXIII - CBS1 - ACE)

Tipo campione: **Tampone Buccale** / Tempi di refertazione: **10 giorni** / Esami Mutuabili: **si**

Gene	Mutazione	Manifestazione Fenotipica	Freq. Allelica*	Rischio rel. CAD*	Rischio rel. T.VP*
Cardiotest AGT	M235T	Iperensione arteriosa ace inibitore sensibile; aumentato rischio per patologia arteriosa (aum imt)	30%	1,5 X (effetto incrementale con mutazione gene ACE)	—
ACE	INS/DEL	Iperensione arteriosa ace inibitore sensibile; aumentato rischio per patologia arteriosa (aum imt)	35%	1,5 X (effetto incrementale con mutazione gene AGT)	—
APO E	genotipizzazione aplotipi E2-E3-E4	Elevati livelli sierici di colesterolo totale LDL: correlato con infarto miocardico e patologia arteriosa	14%	2,2 X	—
FATTORE V	G1691A (rs 6025 G/A)	Attività procoagulante; resistenza proteina c attivata	4%	1,12X (associazione incrementale con mutazioni fattore II)	Eterozigosi 8 X Omozigosi 80 X
FATTORE V	H1299R	Attività procoagulante; resistenza proteina c attivata	0,5%	1,15 X	Eterozigosi 4 X
FATTORE II	G20210A	Attività procoagulante aumentati livelli di fibrina	2%	1,1 X (associazione incrementale con mutazioni fattore V, in fumatori e in pazienti in terapia contraccettiva orale o ipertesi)	Eterozigosi 1,5 X Omozigosi 4 X
PAI-1	DEL-INS 4G/5G	Elevati livelli sierici di PAI 1 rischio aumentato per patologie arteriose e venose	20%	1,2 X (associazione incrementale con altre mutazioni e/o altri fattori di rischio)	Eterozigosi 1,4 X
Beta Fibrinogeno	455 G/A	Elevati livelli sierici di fibrinogeno: Attività procoagulante	1,50%	1,3 X (associazione incrementale con altri fattori rischio/ mutazioni)	Eterozigosi 1,2 X
MTHFR	677 C/T	Elevati livelli sierici di omocisteina; effetto pro-aterosclerotico	32%	1,49 X (associazione incrementale con altri fattori di rischio/ mutazioni)	Eterozigosi 7 X
MTHFR	1298 A/C	Elevati livelli sierici di omocisteina; effetto pro-aterosclerotico	22%	1,3 X (associazione incrementale con altri fattori rischio/ mutazioni)	Eterozigosi 4 X
HPA Glicoproteina III	Tipizzazione allelica A1-A2 T/C	Iperaggregabilità, trombofilia artero-venosa (fumatori-PCA), aumentato rischio restenosi coronarica	24%	1,1 X (associazione incrementale in fumatori e in pazienti sottoposti a PCA)	Eterozigosi 2 X
FATTORE XIII	V34L G/T	Effetto protettivo contro patologie trombotiche	8%	Rischio da valutare nel contesto clinico	Eterozigosi 0,9 X

PANNELLO 14 MUTAZIONI - (APOE - AGT - FV - FVY1299R - FII - MTHFR C677T - MTHFR1298 - PAI1 - BFIB - HPA - FXIII - CBS1 - ACE)

Tipo campione: **Tampone Buccale** / Tempi di refertazione: **10 giorni** / Esami Mutuabili: **si**

Gene	Mutazione	Manifestazione Fenotipica	Freq. Allelica*	Rischio rel. CAD*	Rischio rel. TVP*
CBS1	844INS68	Elevati livelli sierici di omocisteina; effetto pro-aterosclerotico	8%	Rischio da valutare nel contesto clinico	—
ATR 1	H1166C	Ipertensione arteriosa; aumentato rischio per patologia arteriosa (aum imt)	4%	Rischio da valutare nel contesto clinico	—

ALTRI POLIMORFISMI

Tipo campione: **Tampone Buccale** / Tempi di refertazione: **10 giorni** / Esami Mutuabili: **si**

Gene	Mutazione	Manifestazione Fenotipica	Freq. Allelica*	Rischio rel. CAD*	Rischio rel. TVP*
Fattore V	Y1702C	Attività procoagulante; Resistenza proteina C attivata	1%	1,5X	Eterozigosi 4X
IRS-1	Gly972Arg	Predisposizione insulinoresistenza: se associato a aumento BMI dieta e attività fisica		Rischio da valutare nel contesto clinico	—
Enos	G894T	Ridotta sintesi ossido nitrico (NO); effetto pro-aterosclerotico	5%	Rischio da valutare nel contesto clinico	—

Legenda

Frequenza Allelica*

Frequenza con la quale un locus genetico è presente nella popolazione generale.

Rischio relativo per CAD (Coronary Artery Disease) - Coronaropatia*

Misura il rischio aggiuntivo di sviluppare patologie cardiovascolari dei pazienti mutati rispetto ad una popolazione di controllo.

Rischio relativo per TVP (Trombosi Venosa Profonda)*

Misura il rischio aggiuntivo di sviluppare patologie trombotiche arterovenose dei pazienti mutati rispetto ad una popolazione di controllo.



FARMACOGENOMICA

Studi volti a caratterizzare la diversa sensibilità dei pazienti ai derivati cumarinici hanno portato alla identificazione di almeno 2 geni i cui polimorfismi (variazioni della sequenza genetica) contribuiscono a caratterizzare le differenti risposte ai farmaci.

CYP2C9 con le varianti 430 C>T e 1075 A>C

influenzano l'attività dell'enzima citocromo che regola il metabolismo dei cumarinici.

I portatori delle varianti alleliche necessitano di una dose inferiore di farmaco perché più a rischio per eventi emorragici.

VKORC-1 con la variante 1369 G>A

è responsabile di una ridotta attività del promotore del gene e di conseguenza di una aumentata sensibilità al farmaco.

CYP2C19 con le varianti alleliche

sono responsabili di diversi profili metabolici relativi ai farmaci antiaggreganti piastrinici, in particolare Clopidogrel e Plasuragrel. Un genotipo del tipo "poor responder" necessiterà di dosaggi maggiori rispetto a soggetti con un profilo metabolico normale.

Bibliografia

- **Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events.** Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators.
- **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy** SA Scott, K Sangkuhl, EE Gardner, CM Stein, J-S Hulot, JA Johnson
- **Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation.** Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. N Engl J Med 2005;352:1179-89.
- **Platelet function testing and cardiovascular outcomes: steps forward in identifying the best predictive measure.** Angiolillo DJ, Alfonso F. Thromb Haemost 2007; 98:707-9.
- **Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease.** Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1822-34.
- **PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation.** Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. - Blood Coagul Fibrinolysis 2004;15:89-93.
- **Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity.** Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Eur Heart J 2006;27: 647-54.

FARMACOGENOMICA - Risposta terapia con cumarinici

Gene	Polimorfismo	Genotipo	Sensibilità al Farmaco
CYP2C9	430 C>T	CC	Forte
		CT	Intermedia
		TT	Debole
CYP2C9	1075 A>C	AA	Forte
		AC	Intermedia
		CC	Debole
VKORC-1	1369 G>A	AA	Forte
		AC	Intermedia
		CC	Debole

FARMACOGENOMICA - Risposta terapia con antiaggreganti

Gene	Polimorfismo	Genotipo	Sensibilità al Farmaco
CYP2C19	Varianti alleliche da *2 a *8	Assenza di varianti	Forte
		1 allele tra *2 e *8	Intermedia
		2 alleli tra *2 e *8	Debole

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

Conclusions

Among patients with an acute myocardial infarction who were receiving clopidogrel, those carrying CYP2C19 loss-of-function alleles had a higher rate of subsequent cardiovascular events than those who were not.

This effect was particularly marked among the patients undergoing percutaneous coronary intervention. (ClinicalTrials.gov number, NCT00673036.)



BIOMARCATORI CARDIACI

L'importanza e il contributo della medicina di laboratorio in campo cardiologico è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi anni.

Sono stati identificati infatti numerosi biomarcatori che meglio sottendono ai meccanismi fisiopatologici del cuore rispetto ai classici indici di monitoraggio biochimico. Tali biomarcatori informano sullo stress di parete ventricolare, sul livello di infiammazione vascolare e correlano con livelli del rischio per eventi cardiovascolari.

Tali marcatori permettono di identificare soggetti a rischio cardiovascolare che non mostrano attraverso le indagini di routine, un profilo di rischio alterato.

Bibliografia

- **Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lp-PLA2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines.** Davidson MH, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, Lerman A, McConnell JP, Weintraub H. *Am J Cardiol.* 2008; 101[suppl]: 51F-57F.
- **Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials.** Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. *Am Heart J.* 2014 Jun; 167(6):853-860.e4. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.011. Epub 2014 Mar 5.
- **Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH.** Van der Velde AR1, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, Muntendam P, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. *Circ Heart Fail.* 2013 Mar; 6(2):219-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129. Epub 2013 Feb 8.
- **Prognostic utility of B-type natriuretic peptides in patients with heart failure and renal dysfunction.** Waldum BI, Stubnova V2, Westheim AS3, Omland T4, Grundtvig M5, Os I1. *Clin Kidney J.* 2013 Feb; 6(1):55-62. Epub 2012 Dec 21.
- **Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as a Novel Risk Marker for Cardiovascular Disease: a Systematic Review of the Literature.** Madjid M, Ali M, Willerson JT. *Tex Heart Inst J.* 2010; 37(1):25-39.
- **Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure.** Shah RV1, Januzzi JL Jr2. *Clin Lab Med.* 2014 Mar; 34(1):87-97, vi-vii. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.009. Epub 2014 Jan 14.
- **Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure.** Lok DJ1, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. *Clin Res Cardiol.* 2013 Feb ;102(2):103-10. doi:10.1007/s00392-012-0500-y. Epub 2012 Aug 12.

BIOMARCATORI CARDIACI

Esame	Significato Clinico	Tempi di Refertazione
ADIPONECTINA	Insulino sensibilizzante Attività antiaterogena	3 giorni
B.N.P.	Distensione ventricolare sx Classificazione NYHA Fattore prognostico	1 giorno
PRO B.N.P.	Distensione ventricolare sx Fattore prognostico	5 giorni
GALECTINA 3	Correlato con il grado di fibrosi e remodeling cardiaco	5 giorni
PLA2-PLAC TEST	Marker di infiammazione vascolare; predittivo per patologia ischemica.	7 giorni
ST2 PRESAGE	Fattore prognostico correlato al rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare	5 giorni
OMOCISTEINA	Correlata a evoluzione e progressione patologia aterosclerotica	1 giorno
Pannello CARDIAC PROGNOSTICS FACTORS (B.N.P - GALACTINA 3 - ST2 PRESAGE)		7 giorni

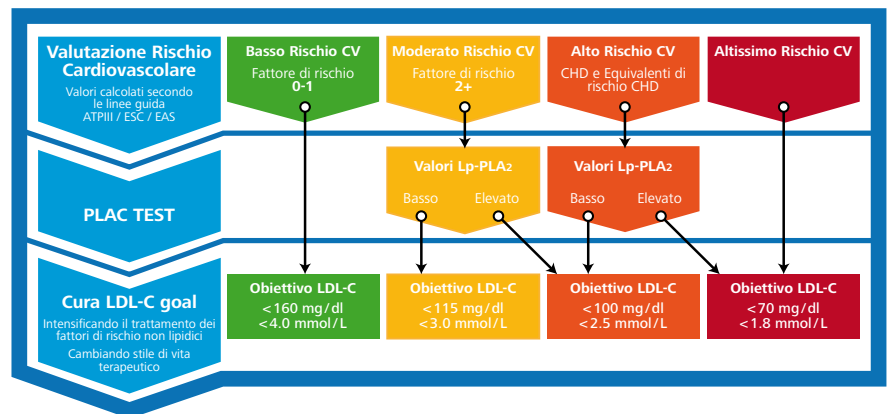
PLA2-PLAC Test

PLAC Test è un nuovo test diagnostico per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, un nuovo esame del sangue per rilevare la proteina Lp-PLA2.

La proteina Lp-PLA2 è un marker specifico per le infiammazioni cardiovascolari ed è indipendente rispetto ai tradizionali fattori di rischio cardiaco.

Livelli di Lp-PLA2 sono significativamente correlati al rischio di malattie cardiovascolari in una funzione continua e lineare logaritmica: basandosi su una meta-analisi che include valori di attività di Lp-PLA2 individuati su circa 58.000 soggetti da 18 studi prospettici.

In questa meta-analisi il 10% di incremento del rischio di malattie coronariche per **ogni incremento di SD nell'attività di Lp-PLA2 è comparabile con il profilo di rischio associato con altri due ben stabiliti marker di rischio: Colesterolo non-HDL e pressione arteriosa.**

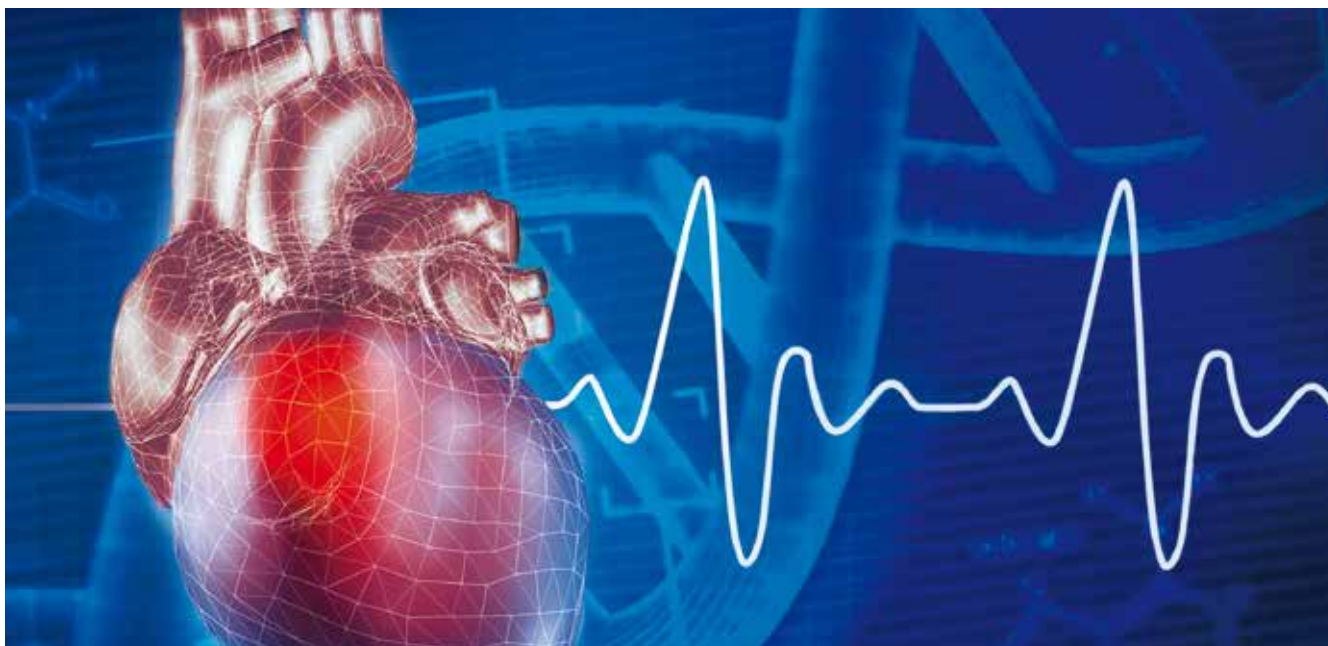


Galectina - 3

Marcatore diretto di fibrosi cardiaca e rimodellamento del miocardio. Indicatore prognostico in pazienti con diagnosi di infarto miocardico: Stratificazione del rischio per mortalità e morbilità. Rischio relativo per tutte le cause di mortalità e morbilità derivanti da patologia cardiaca.

Probabilità cumulativa di tutte le cause di mortalità e ospedalizzazione per categoria di Galectina - 3 e time point in percentuale.

Galectina 3	6 mesi	12 mesi	24 mesi	36 mesi
≤17.8 ng/mL	24.2% (21.1% - 27.7%)	39.4% (35.7% - 43.3%)	58.9% (55.0% - 62.9%)	69.8% (65.8% - 73.7%)
>17.8 ng/mL e ≤25.9 ng/mL	39.5% (21.1% - 27.7%)	58.1% (50.8% - 65.7%)	74.7% (67.7% - 81.1%)	81.7% (74.9% - 87.6%)
>25.9 ng/mL	44.2% (33.9% - 55.9%)	55.8% (45.2% - 67.1%)	79.8% (69.9% - 88.2%)	82.1% (72.0% - 90.0%)



GENETICA CARDIOLOGICA

Il ruolo della genetica in cardiologia è di importanza cruciale sia nell'identificazione dei pazienti a rischio di patologie coronariche e vascolari, sia come ausilio diagnostico in patologie ereditarie.

Nelle cardiomiopatie ereditarie, nei disturbi elettrici primari e nelle dislipidemie ereditarie i saggi di next generation sequencing rappresentano il gold standard per effettuare analisi multigeniche, facilitando e anticipando la diagnosi.

PANNELLI Next Generation Sequencing

Sindromi aritmiche e canalopatie

SINDROME DI QT LUNGO FAMILIARE

Prevalenza 1:5000 - Autosomica Recessiva/Dominante

Malattia congenita autosomica recessiva (Jervell e Lange-Nielsen) o dominante (Romano e Ward, Timothy) che interessa in totale un individuo su 5.000; l'origine dell'anomalia risiede nel canale del potassio e/o del sodio che determinano un difetto di ripolarizzazione ventricolare. Essa rappresenta la prima causa di morte improvvisa (cioè il decesso per cause naturali di origine cardiaca che consegua ad una improvvisa perdita di coscienza entro un'ora dall'esordio dei sintomi) sotto i vent'anni e circa il 15% delle cosiddette "morti in culla" o SIDS .

Tempi di Refertazione

Prescrivibile

Matrice biologica

30 giorni

SI

Sangue EDTA

SINDROME DI QT CORTO FAMILIARE

La sindrome del QT corto familiare è una cardiopatia, che associa un intervallo QT corto (QT e QTc 300 ms) all'elettrocardiogramma (ECG) e un elevato rischio di sincope o morte improvvisa da aritmia ventricolare maligna. Questa sindrome, estremamente rara, colpisce soprattutto i giovani adulti o i neonati.

Lo spettro clinico è molto eterogeneo, con soggetti portatori asintomatici e soggetti con sincope o che vanno incontro a morte improvvisa. Si associa spesso alla fibrillazione atriale. Sono state identificate nei pazienti mutazioni nei geni che codificano per canali ionici cardiaci del potassio.

Tempi di Refertazione	Prescrivibile	Matrice biologica
30 giorni	SI	Sangue EDTA

SINDROME DI BRUGADA

Prevalenza 1:3500 - Autosomica Dominante

La sindrome di Brugada (SB) è caratterizzata da sovraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni elettrocardiografiche precordiali destre (da V1 a V3), blocco di branca destra completo o incompleto e suscettibilità alla tachiaritmia ventricolare e alla morte improvvisa. La SB è un disturbo elettrico in assenza di difetti evidenti del miocardio. I sintomi in genere si presentano nella terza-quarta decade di vita e, più spesso, nei maschi rispetto alle femmine (8:1). Sono stati descritti sia casi sporadici che familiari e le analisi dell'albero genealogico suggeriscono una trasmissione autosomica dominante.

Tempi di Refertazione	Prescrivibile	Matrice biologica
30 giorni	SI	Sangue EDTA

CARDIOMIOPATIE**CARDIOMIOPATIA DILATATIVA**

Prevalenza 1:2000 - Autosomica Recessiva/Dominante | Recessiva X Linked

La cardiomiopatia dilatativa familiare (DCM) è una malattia del muscolo cardiaco, caratterizzata dalla dilatazione ventricolare e dalla funzione sistolica ridotta. I pazienti presentano insufficienza cardiaca, aritmie e aumento del rischio di morte improvvisa. La prevalenza della DCM è 1/2.500, con un'incidenza di 7/100.000 casi l'anno (ma, probabilmente, è sottodiagnosticata). In molti casi, la malattia è ereditaria e viene, perciò, definita DCM familiare (FDC). La FDC corrisponde al 20-48% dei casi di DCM ed è causata soprattutto da mutazioni nei geni che codificano per le proteine del citoscheletro e del sarcomero delle cellule muscolari cardiache.

Lo screening delle famiglie attraverso lo studio dell'albero genealogico e/o i test genetici rende possibile l'identificazione dei pazienti in fase precoce o in fase presintomatica. In questo modo, è possibile promuovere un cambiamento dello stile di vita e iniziare una terapia farmacologica precoce, così da influenzare, probabilmente, il decorso della malattia.

Tempi di Refertazione	Prescrivibile	Matrice biologica
30 giorni	SI	Sangue EDTA



CARDIOMIOPATIE

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

Prevalenza 1:500 - Autosomica Dominante

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è tra le più frequenti cardiomiopatie, con una prevalenza di 1/500. L' HCM è definita dalla presenza di incremento di spessore del ventricolo sinistro in assenza di cause che potrebbero giustificare l' ipertrofia. La malattia si può manifestare in qualunque età con penetranza ed espressività clinica variabile, da clinicamente asintomatica allo scompenso diastolico e raramente sistolico.

L' HCM è causa di morte improvvisa, si trasmette in modalità autosomica dominante e i geni più frequentemente coinvolti sono quelli del sarcomero, le cui mutazioni sono responsabili del circa il 60% dei casi di HCM.

Tempi di Refertazione

30 giorni

Prescrivibile

SI

Matrice biologica

Sangue EDTA

CARDIOMIOPATIA/DISPLASIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO (ARVC/D)

Prevalenza 1:2500 - Autosomica Dominante

La displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (D/ARVD) è una cardiopatia del muscolo cardiaco, caratterizzata clinicamente da aritmie ventricolari pericolose per la vita dei pazienti. La prevalenza è stimata tra 1:2.500. La D/ARVD è una delle cause maggiori di morte improvvisa nei giovani e negli atleti. La malattia consiste in una distrofia geneticamente determinata del miocardio del ventricolo destro, che viene sostituito da un tessuto grasso-fibroso di tale entità da causare aneurismi del ventricolo destro.

Il gene-malattia codifica per le proteine delle giunzioni cellulari meccaniche (placoglobina, placofilina, desmogleina, desmocollina, desmoplakina) ed è responsabile del rimodellamento dei dischi intercalari.

È stata riscontrata la ricorrenza familiare con trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile.

Tempi di Refertazione

30 giorni

Prescrivibile

SI

Matrice biologica

Sangue EDTA

DISLIPIDEMIE FAMILIARI

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Incidenza 1:5000

Nel mondo circa una persona ogni 500 ha un'alterazione genetica che causa ipercolesterolemia familiare; l'alterazione che si riscontra più frequentemente è a carico del gene che codifica per il recettore delle LDL. Questo recettore si trova sulla superficie della cellula ed ha il compito di "catturare" le particelle di colesterolo LDL, rimuovendole dal sangue. L'alterazione del gene provoca la formazione di recettori per le LDL malfunzionanti, ossia di recettori che non sono in grado di rimuovere il colesterolo LDL dal sangue.

Nei soggetti mutati, circa la metà dei recettori per le LDL presenti sulla superficie delle cellule, è correttamente funzionante. In questi casi si parla di ipercolesterolemia familiare eterozigote, mentre quando un soggetto eredita il gene difettoso per il recettore delle LDL da entrambi i genitori, si parla di ipercolesterolemia familiare omozigote. La diagnosi genetica per ipercolesterolemia familiare è indispensabile per la prescrivibilità degli inibitori PCSK9

Tempi di Refertazione

30 giorni

Prescrivibile

SI

Matrice biologica

Sangue EDTA

PREVENZIONE PRIMARIA

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
Acido Folico	SI	1 giorno
Vitamina D	SI	1 giorno
Vitamina A	NO	7 giorni
Vitamina E	NO	7 giorni
Vitamina B6	NO	7 giorni
Omocisteinemia	NO	1 giorno
Apolipoproteina A	SI	1 giorno
Apolipoproteina B	SI	1 giorno
Rapporto ApoA /ApoB	SI	1 giorno
Lipoproteina A	SI	1 giorno
Proteina C Reattiva ad Alta Risoluzione	NO	5 giorni
Proteina C Reattiva	SI	1 giorno
Colesterolo HdL	SI	1 giorno
Colesterolo LdL	SI	1 giorno
Colesterolo Totale	SI	1 giorno
OX-LdL	NO	7 giorni
Cotina Sierica	NO	7 giorni
Cotina Urinaria	NO	7 giorni
Nicotina	NO	7 giorni



IPERTENSIONE

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
ACTH	SI	1 giorno
Cortisolo	SI	1 giorno
Cortisolo urinario	SI	1 giorno
Aldosterone	SI	1 giorno
Aldosterone urinario	SI	1 giorno
Attività reninica	SI	1 giorno
Angiotensina I	NO	2 giorni
Angiotensina II	SI	2 giorni
17 Chetosteroidi urinari	SI	5 giorni
17 OH corticosteroidi urinari	SI	5 giorni
Acido omovanillico	NO	7 giorni
Acido vanilmandelico	SI	7 giorni
Catecolamine sieriche	SI	7 giorni
Catecolamine urinarie	SI	7 giorni
Adrenalina urinaria	SI	7 giorni
Noradrenalina urinaria	SI	7 giorni
Adrenalina plasmatica	NO	7 giorni
Noradrenalina plasmatica	NO	7 giorni
Dopamina urinaria	NO	7 giorni

IPERTENSIONE

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
Metanefrine totali	NO	7 giorni
ADH (vasopressina)	NO	7 giorni
Microalbuminuria 24h	SI	1 giorno
Microalbuminuria su singola minzione	SI	1 giorno

TROMBOFILIA

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
Fattore II	SI	1 giorno
Fattore V	SI	1 giorno
Fattore VII Dosaggio	NO	1 giorno
Fattore VIII Dosaggio	NO	1 giorno
Fattore IX Dosaggio	NO	1 giorno
Fattore X Dosaggio	NO	7 giorni
Fattore XII (Hageman)	NO	7 giorni
Fattore Von Willebrand (Ag)	NO	7 giorni
PAI-1 Dosaggio	NO	7 giorni
Proteina C Coagulasi	SI	1 giorno
Proteina S Coagulasi	NO	1 giorno
Pro-C-Global	NO	1 giorno



TROMBOFILIA

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
Lupus Anti Coagulant	NO	1 giorno
Resistenza Proteina C Attivata	NO	1 giorno
Antitrombina III	SI	1 giorno
D-Dimero	SI	1 giorno
Anticorpi anti Cardiolipina IGG	SI	1 giorno
Anticorpi anti Cardiolipina IGM	SI	1 giorno
Anticorpi anti Annessina V IGG	NO	1 giorno
Anticorpi anti Annessina V IGM	NO	1 giorno
Anticorpi anti b2 glicoproteina IGG	NO	2 giorni
Anticorpi anti b2 glicoproteina IGM	NO	2 giorni
Prodotti degr. fibrinogeno	NO	3 giorni
Aggregazione piastrinica	NO	7 giorni
Dosaggio Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)	NO	1 giorno

DIABETE - Monitoraggio e Diagnosi Precoce

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
ABS anti Insulina	SI	7 giorni
Peptide C	SI	1 giorno
Insulina	SI	1 giorno
Emoglobina glicosilata - HBA1C HPLC	SI	1 giorno
Anti glutammico decarbossilasi - GAD Abs determinazione qualitativa	NO	3 giorni
Anti glutammico decarbossilasi - GAD Abs determinazione quantitativa	NO	3 giorni
Anti insula pancreatica - ICA ABS	SI	3 giorni
Glucagone	SI	7 giorni
OGTT	SI	1 giorno

MARCATORI - Fase Acuta

Esame	Prescrivibile	Tempi di Refertazione
Troponina	SI	1 ora
Mioglobina	SI	1 ora
C.P.K. MB	SI	1 ora
D - DIMERO	SI	1 ora
B.N.P.	NO	1 ora



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Esame	Prescrivibile	Tempo medio prenotazione	Tempo medio risposta
Risonanza Magnetica Cardiaca	SI	5 giorni	3 giorni

ANGIO TAC

Esame	Prescrivibile	Tempo medio prenotazione	Tempo medio risposta
Angio Tac Vasi Del Collo	SI	2 giorni	1 giorno
Angio Tac Aorta Toracica	SI	2 giorni	1 giorno
Angio Tac Aorta Addominale	SI	2 giorni	1 giorno
Angio Tac Vasi Intracranici	SI	2 giorni	1 giorno
Angio Tac Arti Inferiori	SI	2 giorni	1 giorno

CARDIOLOGIA STRUMENTALE

Esame	Prescrivibile	Tempo medio prenotazione	Tempo medio risposta
Holter Pressori	SI	2 giorni	2 giorni
Holter ECG	SI	2 giorni	2 giorni
Prove da Sforzo	SI	2 giorni	2 giorni

Istituto Diagnostico Varelli srl

Via Cornelia dei Gracchi, 65 - 80126 Napoli
Segreteria Pazienti 081 767.22.02 - Segreteria Lab-Service 081 766.34.99
www.istitutovarelli.it - info@istitutovarelli.it



L'Istituto Diagnostico Varelli è conforme alle certificazioni
"IMQ - Labmed" ISO 15189 e ISO 9001:2008.