

Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o a prelievo di sangue periferico per effettuare l'analisi del DNA volta ad individuare mutazioni nei 33 geni associati ad **ipogonadismo ipogonadotropo congenito**: **LEPR, KISS1, HS6ST1, PROK2, IL17RD, HESX1, GNRHR, TACR3, OTUD4, PCSK1, SPRY4, SEMA3A, SEMA3E, FEZF1, LEP, FGFR1, GNRH1, FGF17, CHD7, NSMF, FGF8, WDR11, TAC3, DUSP6, SEMA7A, PNPLA6, AXL, KISS1R, FLRT3, PROKR2, SOX10, NR0B1, ANOS1.**

La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che le sono state spiegate nel corso del colloquio con il medico. Tali informazioni hanno lo scopo di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e quindi più consapevole se effettuare o meno la prestazione.

La informiamo, inoltre, che questa Struttura accoglie anche medici in formazione specialistica che partecipano, laddove valutati idonei allo scopo, alle attività delle équipes medico-chirurgiche e comunque sotto la direzione di professionisti strutturati.

1. DIAGNOSI

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH) è una malattia rara (incidenza di 1:8000 maschi e di 1:40000 femmine) dello sviluppo sessuale caratterizzata da deficit delle gonadotropine (Gn) associato a bassi livelli di steroidi sessuali, dell'ormone follicolo stimolante (FSH) e luteinizzante (LH). Alla base di questa patologia vi è una forte componente genetica, benché eterogenea, e sono stati riportati sia casi sporadici che familiari, con diverse modalità di trasmissione, tra cui *X-linked*, autosomica dominante e autosomica recessiva. Tale patologia viene classificata in due distinte entità cliniche a seconda che si associ o meno ad anomalie olfattive:

1. la sindrome di Kallmann (KS), in cui al difetto riproduttivo si associa anosmia/iposmia, ovvero la perdita totale/parziale della capacità di percepire gli odori. Oltre a questi due sintomi, i pazienti affetti da KS possono presentare un'ampia serie di manifestazioni cliniche (palatoschisi, agenesia dentale, anomalie uditive, agenesia renale, sincinesia bimanuale).
2. l'ipogonadismo ipogonadotropo normosmico (nCHH) con esclusivo deficit della funzione gonadica. L'analisi molecolare dei geni candidati costituisce un importante strumento per la diagnosi e per definire la modalità di trasmissione. Infatti, la trasmissione può essere legata al cromosoma X (nel maschio trasmesso dalla madre) oppure legato ai cromosomi autosomici (recessiva ovvero la malattia si manifesta in presenza di due mutazioni oppure dominante, ovvero è sufficiente una sola mutazione). Inoltre, negli ultimi anni, è emerso che le varianti genetiche in questi geni causativi possono agire in maniera sinergica. Infatti, in circa il 20% dei casi si ha una condizione di digenicità/oligogenicità (presenza di mutazioni in eterozigosi in 2 o più geni candidati) alla base del fenotipo patologico.

2. PROCEDURA PROPOSTA

Prelievo di sangue periferico per effettuare l'analisi del DNA volta ad individuare mutazioni nei 33 geni associati ad ipogonadismo ipogonadotropo congenito.

3. DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

Il test genetico si effettua prelevando un campione di sangue e valutando la presenza di varianti patogenetiche a carico del gene proposto in questo tipo di esame.

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento massivo in parallelo (NGS) dei geni **LEPR, KISS1, HS6ST1, PROK2, IL17RD, HESX1, GNRHR, TACR3, OTUD4, PCSK1, SPRY4, SEMA3A, SEMA3E, FEZF1, LEP, FGFR1, GNRH1, FGF17, CHD7, NSMF, FGF8, WDR11, TAC3, DUSP6, SEMA7A, PNPLA6, AXL, KISS1R, FLRT3, PROKR2, SOX10, NR0B1, ANOS1;**
2. Conferma mediante sequenziamento in automatico delle varianti identificate.
3. Analisi mediante test MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per la ricerca di riarrangiamenti genomici nel gene **ANOS1**.

Per completamento dell'analisi potrebbe essere necessario eseguire ulteriori indagini su altri familiari. In rarissimi casi è possibile dover ripetere il prelievo di sangue o di tessuto a causa di problemi tecnici, assenza o scarsità di materiale (DNA), necessità di approfondimenti diagnostici.

4. POTENZIALI BENEFICI

1. Il test genetico può fornire informazioni aggiuntive e certezze sulla malattia.
2. Può aiutare a diagnosticare una malattia, permettendo una migliore terapia (se disponibile) o misure preventive.
3. La diagnosi genetica permette lo screening dei familiari, in particolare i fratelli/sorelle che potrebbero beneficiare di una diagnosi precoce della malattia. Infatti, una diagnosi precoce consente l'induzione della pubertà secondo i tempi fisiologici con vantaggi clinici indiscutibili. Inoltre, l'identificazione della(e) mutazione(i) causativa(e) delle forme sindromiche è importante nel caso di ricerca di gravidanza per evitare la trasmissione di tali forme attraverso la diagnosi genetica pre-impianto. Infatti, questa misura preventiva è attuabile solo se la(e) mutazione(i) è(sono) nota(e).

5. POSSIBILI RISULTATI DEL TEST

Il test genetico può avere tre diversi esiti:

1. *Viene identificata la presenza di varianti patogenetiche.* Questo risultato confermerebbe il sospetto diagnostico permettendo di stabilire un protocollo di controlli clinici ravvicinati. Consentirebbe inoltre di estendere l'esame ad altri familiari sani a rischio, che desiderino eseguirlo, in tal caso si parla di test "predittivo", permettendo di definire meglio il loro rischio di ricorrenza.
2. *Non viene identificata alcuna variante patogenetica.* Questo risultato può essere spiegato da molteplici interpretazioni: la possibilità che vi sia una mutazione non rilevabile con le tecniche usate nel laboratorio; la possibilità che la



condizione sia causata da mutazioni a carico di un altro gene non ancora identificato e pertanto non presente nel suddetto pannello genico.

3. *Viene identificata una variante genetica di significato incerto.* In questo caso potrebbe essere necessario effettuare ulteriori accertamenti o esami più estesi anche ad altri membri della famiglia, in modo da chiarire se queste varianti possono avere un significato informativo.

6. CONSEGUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DELLA PRESTAZIONE

La mancata effettuazione dell'analisi genetica non comporta svantaggi dal punto di vista terapeutico. Tuttavia, la diagnosi genetica permette lo screening dei familiari, in particolare i fratelli/sorelle che potrebbero beneficiare di una diagnosi precoce della malattia. Infatti, una diagnosi precoce consente l'induzione della pubertà secondo i tempi fisiologici con vantaggi clinici indiscutibili. Inoltre, l'identificazione della(e) mutazione(i) causativa(e) delle forme sindromiche è importante nel caso di ricerca di gravidanza per evitare la trasmissione di tali forme attraverso la diagnosi genetica pre-impianto. Infatti, questa misura preventiva è attuabile solo se la(e) mutazione(i) è(sono) nota(e).

7. STRUTTURE AZIENDALI DI RIFERIMENTO

SOD Endocrinologia

Attestazione di presa visione e lettura dell'informativa

Nome e Cognome in stampatello del paziente, o del delegato o di altro soggetto legittimato (in stampatello)

.....

Firma.....

IN CASO DI PAZIENTE MINORE

Firma del delegato o di altro soggetto legittimato:

Genitore 1.....Firma.....

Genitore 2.....Firma.....

Tutore.....Firma.....

PRESTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per forma congenita di Ipogonadismo Ipogonadotropo**

Firmadata.....

RIFIUTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per forma congenita di Ipogonadismo Ipogonadotropo**

Firmadata.....



**INFORMATIVA
DIAGNOSTICA GENETICA PER FORMA
CONGENITA DI IPOGONADISMO
IPOGONADOTROPO**



IN CASO DI MINORE:

PRESTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per forma congenita di Ipogonadismo Ipogonadotropo**

firma GENITORE 1.....data..... firma GENITORE 2.....data..... firma TUTORE.....data.....
--

RIFIUTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per forma congenita di Ipogonadismo Ipogonadotropo**

firma GENITORE 1.....data..... firma GENITORE 2.....data..... firma TUTORE.....data.....
--

Firma e Timbro del medico

data

.....

.....