

Gentile Signore, Lei dovrà essere sottoposto a prelievo di sangue periferico per effettuare l'indagine genetica di **microdelezioni del cromosoma Y**, volta ad identificare: a) le delezioni complete AZF (AZFa, AZFb, AZFc e AZFbc), che sono associate ciascuna a quadri clinici distinti di anomalie della spermatogenesi; b) le delezioni parziali della regione AZFc, che rappresentano un fattore di rischio per alterata spermatogenesi.

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 consapevolmente 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 e comunque sotto la direzione di professionisti strutturati, alle attività delle equipe medico-chirurgiche.

## 1 DIAGNOSI

L'infertilità maschile colpisce il 15% della popolazione generale ed è considerata una condizione patologica multifattoriale e poligenica associata a: 1) alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi; 2) difetti quantitativi della spermatogenesi; 3) difetti qualitativi della spermatogenesi; 4) ostruzioni/disfunzioni delle vie urogenitali.

Le microdelezioni del braccio lungo del cromosoma Y (Yq) o **delezioni delle regioni AZF** rappresentano la seconda causa genetica più frequente dei difetti quantitativi della spermatogenesi (assenza di spermatozoi nell'eiaculato – azoospermia – o ridotta concentrazione di spermatozoi nell'eiaculato – oligozoospermia), dopo le anomalie del cariotipo. Le delezioni AZF presentano una frequenza particolarmente elevata nei soggetti con azoospermia non-ostruttiva (8-10%), mentre nei soggetti oligozoospermici gravi questa frequenza si riduce a circa 3-5%. Le **delezioni complete** sono state riscontrate solo in persone con alterata spermatogenesi. Nello specifico, le delezioni AZFa e AZFb sono responsabili di azoospermia, mentre la delezione completa AZFc è stata riscontrata in pazienti con vari gradi di compromissione della spermatogenesi. Tra le delezioni parziali, che sono associate ad una ridotta produzione di spermatozoi, la delezione **gr/gr** della regione AZFc si può trovare in soggetti con normale o alterata spermatogenesi e rappresenta un fattore di rischio di oligozoospermia.

## 2 PROCEDURA PROPOSTA

La procedura che Le viene proposta consiste in un Prelievo di sangue periferico per effettuare l'analisi del DNA volta ad individuare le microdelezioni del cromosoma Y responsabili del fenotipo di azoo/oligozoospermia

## 3 DESCRIZIONE PROCEDURA ED ESITI ATTESI

Il test genetico si effettua sul DNA estratto da un campione di sangue ottenuto mediante un prelievo venoso in provette contenenti EDTA (con che modalità- sede di prelievo). Il test valuta la presenza/assenza di loci specifici del cromosoma Y (Sequence-Tagged Sites, STS) localizzati all'interno delle regioni AZF.

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Analisi di I livello: PCR multiplex dei marcatori STS e dei geni presenti nelle regioni AZFa, AZFb e AZFc

2. Analisi di II livello (analisi di estensione): PCR simplex dei marcatori specifici che stanno ai margini della delezione.

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

Il test genetico può avere tre diversi esiti:

- A. Viene identificata la presenza di una delezione completa AZF.* Questo risultato definisce la causa genetica di azoo/oligozoospermia severa. Se viene identificata la delezione completa AZFc, è consigliato estendere l'esame ai fratelli maschi e al padre del portatore, per definire se la delezione è stata ereditata o se è insorta "de novo". Dal momento che la delezione completa AZFc è compatibile con la presenza di spermatozoi, essa sarà obbligatoriamente trasmessa alla progenie maschile sia per via naturale, sia più frequentemente, tramite tecniche di fecondazione assistita.
- B. Viene identificata la presenza di una delezione parziale AZF.* Questo risultato definisce la causa genetica di oligozoospermia. Se vengono identificate delezioni parziali AZFa o AZFb o AZFc, è consigliato estendere l'esame ai fratelli maschi e al padre del portatore, per definire se la delezione è stata ereditata o se è insorta "de novo". Delezioni di questo tipo verranno obbligatoriamente trasmesse alla progenie maschile sia per via naturale sia tramite tecniche di fecondazioni assistite.
- C. Non viene identificata alcuna delezione AZF.* In questo caso sarà necessario effettuare ulteriori approfondimenti al fine di definire una diagnosi genetica.

#### **4 POTENZIALI BENEFICI**

La diagnosi genetica di microdelezioni del cromosoma Y consente sia di fare diagnosi di azoo/oligozoospermia che di predire la probabilità di ritrovamento di spermatozoi nel testicolo tramite biopsia testicolare in caso di azoospermia. Le delezioni complete AZFa e AZFb sono altamente pregiudicanti la salute riproduttiva e rappresentano un fattore predittivo negativo per la biopsia: in caso di delezione completa AZFa o AZFb la probabilità di ritrovamento di spermatozoi testicolari è virtualmente zero. Invece, in caso di delezione AZFc e assenza di spermatozoi nell'eiaculato, la probabilità di ritrovare spermatozoi nel testicolo è intorno al 50%.

#### **5 CONSEGUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DELLA PRESTAZIONE**

La mancata effettuazione dell'analisi genetica comporta l'impossibilità di predire la prognosi di una biopsia testicolare in termini di ritrovamento di spermatozoi. Infatti, qualora il soggetto risulti portatore della delezione completa AZFa o AZFb, la probabilità di ritrovare spermatozoi nel testicolo è virtualmente zero e pertanto la biopsia testicolare multipla è sconsigliata. Al contrario, in soggetti portatori della delezione completa AZFc, tale procedura chirurgica è consigliata; tuttavia, in questi casi, è importante considerare anche il cariotipo in quanto un eventuale mosaicismo 46, XY/45, X0 rappresenta un fattore predittivo negativo per il successo della biopsia testicolare. Inoltre, data la



progressiva riduzione del numero di spermatozoi nel tempo, la diagnosi delle delezioni AZF può consentire di attuare una misura preventiva, ovvero la crioconservazione del liquido seminale dei pazienti oligozoospermici contestualmente alla diagnosi dell'anomalia genetica. La mancata esecuzione dell'esame preclude la possibilità di effettuare una consulenza genetica appropriata, infatti, essendo il cromosoma Y presente solo in una copia nel genoma dei maschi, la delezione sarà trasmessa obbligatoriamente al futuro figlio.

## 6 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.....

Firma e Timbro del medico

.....

data

.....