

Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o a prelievo di sangue periferico per effettuare l'analisi del DNA volta ad individuare mutazioni nei geni *CYP21A2*, *CYP17A1*, *CYP11B1*, *STAR*, *POR*, *HSD3B2*, che sono associati ad **iperplasia surrenalica congenita**.

Affinché sia informata/o in maniera per Lei chiara e sufficiente sulla prestazione a cui potrà essere sottoposta/o, La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che le sono state spiegate nel corso del colloquio con il medico specialista. Tali informazioni hanno lo scopo di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e quindi consapevole se effettuare o meno questa analisi.

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'**iperplasia surrenalica congenita**, (CAH) rappresenta un gruppo di patologie ereditarie causate da una alterata attività di uno degli enzimi coinvolti nella biosintesi del cortisolo. In base al tipo e alla gravità del difetto, il paziente può manifestare diverse alterazioni nella produzione di mineralcorticoidi, glucocorticoidi e ormoni sessuali. La forma causata dal **deficit dell'enzima 21-idrossilasi** (21-OHD) è la più frequente e determina circa il 90-95% dei casi di CAH ed è la principale causa dei difetti del differenziamento sessuale con cariotipo 46,XX (46,XX DSD). Seconda per frequenza è la forma dovuta al deficit dell'enzima 11 β -idrossilasi, responsabile del 5-8% dei casi. Più raramente possono essere coinvolti altri geni. La CAH da deficit di 21-OHD è una patologia che può manifestarsi in due varianti: una forma "classica", distinta a sua volta in due tipi (1. con perdita di sali e con attività enzimatica residua inferiore all'1%; 2. virilizzante semplice con attività enzimatica residua dell'1-2%) e una forma "non classica" (NC 21-OHD). L'incidenza della forma "classica" è di 1:10-16000 nati vivi, e nel 75% dei casi si presenta la variante con perdita di Sali. La prevalenza dei portatori nella maggior parte delle popolazioni è di 1:50-1:60. La NC, invece, ha un'incidenza molto più alta, stimata attorno a 1:1000 nella popolazione caucasica, con una frequenza di portatori di 1:10. Il deficit di 21-OH "variante classica" si manifesta già in epoca neonatale, a differenza della forma "non classica" che è ad insorgenza tardiva.

La forma "classica" può presentare una variante più grave caratterizzata da deficit della secrezione sia di cortisolo che di aldosterone o una più attenuata con presenza del solo deficit di cortisolo. In entrambi i casi i pazienti presentano aumentati livelli di ormoni androgeni con segni di virilizzazione e soltanto nella forma più grave con perdita di sali, manifestano sintomi caratteristici quali: nausea, vomito, ipotensione, disidratazione fino allo shock, mancato aumento di peso e ipoglicemia.

La forma "non classica" può essere asintomatica o associarsi a pochi segni di iperandrogenismo (pubertà precoce, acne, irsutismo, irregolarità mestruali).

Nei pazienti con deficit degli enzimi **11 β -idrossilasi** e **17 α -idrossilasi** un segno distintivo è la presenza di ipertensione legata all'accumulo dei precursori mineralcorticoidi.

Il deficit dell'enzima **3 β idrossi-steroidodeidrogenasi** è responsabile di crisi surrenalica alla nascita che nel sesso femminile si può associare a blanda virilizzazione legata all'accumulo di un androgeno debole.

2. PROCEDURA PROPOSTA

Il test genetico si effettua prelevando un campione di sangue; in alcuni casi possono essere utilizzati altre tipologie di campioni.

3. DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento massivo in parallelo (NGS) dei geni **CYP17A1, CYP11B1, STAR, POR, HSD3B2**.
2. Sequenziamento diretto del gene **CYP21A2**: esoni 1-10 con giunzioni esone-introne e regioni non codificanti al 5' e del 3'
3. Analisi mediante test MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per la ricerca di riarrangiamenti genomici nel gene **CYP21A2**.
4. Conferma mediante sequenziamento in automatico delle varianti identificate.

Per completamento dell'analisi potrebbe essere necessario eseguire ulteriori indagini su altri familiari. 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.

4. POTENZIALI BENEFICI

1. Il test genetico può fornire informazioni aggiuntive e certezze sulla malattia.
2. Il test genetico conferma la diagnosi di malattia.
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 la causa genetica della malattia. In caso di presenza di due diverse varianti nel gene malattia, l'analisi dei genitori, ove possibile, consentirà di definire se entrambe le copie del gene sono affette.



2. *Viene identificata una variante genetica di significato incerto.* In questo caso potrebbe essere necessario estendere l'analisi ad altri membri della famiglia, in modo da chiarire se queste varianti possono avere un significato informativo.

3. *Non viene identificata alcuna variante patogenetica di significato incerto.* Questo risultato può essere spiegato da molteplici interpretazioni: a) la possibilità che vi sia una mutazione nelle regioni regolatorie del gene, e pertanto non rilevabile con le tecniche usate nel laboratorio; b) 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.

6. CONSEGUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DEL TEST

La mancata effettuazione dell'analisi genetica non comporta svantaggi dal punto di vista terapeutico.

7. STRUTTURE AZIENDALI DI RIFERIMENTO

SOD Endocrinologia Clinica Medica (padiglione 13 3° Piano)

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 iperplasia surrenalica congenita**

firmadata.....

RIFIUTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per iperplasia surrenalica congenita**

firmadata.....



IN CASO DI MINORE:

PRESTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per iperplasia surrenalica congenita**

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

RIFIUTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per iperplasia surrenalica congenita**

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

Firma e Timbro del medico

data

.....

.....