

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 **CBX2, DHH, MAP3K1, NR5A1, SOX9, SRY, WT1, AMH, AMHR2, AR, HSD17B3, MMMLD1, SRD5A2, BMP15, HSDB3**, che sono associati ad un **disturbo della differenziazione sessuale**.

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

## 1. DIAGNOSI

I disordini dello sviluppo e differenziazione sessuale (DSD), sono caratterizzati da condizioni tra loro molto eterogenee nelle quali lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o anatomico è atipico. La loro prevalenza è variabile secondo il tipo di anomalia. I DSD possono derivare sia da difetti cromosomici che da alterazioni di una serie di geni coinvolti:

I) nello sviluppo delle gonadi (causando *disgenesia gonadica*);

II) nella produzione di ormoni o dei loro recettori necessari per la corretta differenziazione sessuale (ovvero sviluppo dei genitali interni ed esterni).

I sintomi possono essere visibili già alla nascita a causa delle ambiguità dei genitali. In alcuni soggetti la diagnosi viene posta perché presentano uno sviluppo puberale anomalo o assente. Esistono, inoltre, DSD che si diagnosticano solo in età adulta come per esempio durante gli accertamenti per infertilità maschile da mancata produzione di spermatozoi (maschio XX con traslocazione del gene *SRY*).

## 2. PROCEDURA PROPOSTA

Il test genetico si effettua prelevando un campione di sangue e valutando la presenza di varianti patogenetiche in uno dei geni che sono stati proposti in questo tipo di esame.

## 3. DESCRIZIONE PROCEDURA

Per effettuare la diagnosi molecolare è sufficiente un prelievo di sangue periferico.

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento massivo in parallelo (NGS) dei geni **CBX2, DHH, MAP3K1, NR5A1, SOX9, SRY, WT1, AMH, AMHR2, AR, HSD17B3, MMMLD1, SRD5A2, BMP15, HSDB3**.
2. Analisi mediante test MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per la ricerca di riarrangiamenti genomici nel gene **NR5A1**.
3. 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), oppure per la necessità di approfondimenti diagnostici.

#### **4. POTENZIALI BENEFICI**

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.
2. *Viene identificata una variante genetica di significato incerto.* In questo caso potrebbe essere necessario estendere l'esame ai genitori o 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 dovuto a:
  - 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.

#### **5. CONSEGUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DEL TEST**

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 dei 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).

#### **6. STRUTTURE AZIENDALE 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 Disordine della Differenziazione sessuale**

firma .....data.....

**RIFIUTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Disordine della Differenziazione sessuale**

firma .....data.....

**IN CASO DI MINORE:**

**PRESTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Disordine della Differenziazione sessuale**

firma GENITORE 1.....data.....

firma GENITORE 2.....data.....

firma TUTORE.....data.....

**RIFIUTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Disordine della Differenziazione sessuale**

firma GENITORE 1.....data.....

firma GENITORE 2.....data.....

firma TUTORE.....data.....

Firma e Timbro del medico

.....

data

.....