

Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o a prelievo di sangue periferico per effettuare l'analisi del DNA volta ad individuare mutazioni nel gene *CDKN1B*, che è associato alla Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 4 (MEN4).

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

1 DIAGNOSI

La **Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 4 (MEN4)** è una sindrome rara con una prevalenza inferiore a 1/1000000 facente parte di un gruppo di malattie chiamate Neoplasie Endocrine Multiple (MEN), caratterizzate dalla predisposizione allo sviluppo di tumori endocrini e non endocrini. Tale sindrome può presentare caratteristiche fenotipiche sovrapponibili alla MEN1 e/o alla MEN2 in assenza di mutazioni germinali, rispettivamente, nei geni *MEN1* e *RET*. Lo spettro di tumori endocrini tipici della MEN4 include adenomi delle paratiroidi, adenomi ipofisari, tumori gastro-entero-pancreatici e tumori a carico di organi riproduttivi; i tumori non endocrini, invece, includono il lipoma e il leiomioma uterino. Clinicamente questa sindrome può manifestarsi con la presenza di iperparatiroidismo primitivo (80%), causato da iperplasia delle paratiroidi o da uno o più adenomi paratiroidi, e con lo sviluppo di uno o più tumori dell'ipofisi anteriore (42%). L'età d'esordio dei tumori è variabile: i pazienti possono sviluppare tumori dell'ipofisi anteriore a partire dalla terza decade di vita, e alterazioni delle paratiroidi a partire dalla quarta. Tuttavia, essendo ad oggi stati descritti solo pochi casi, non è possibile definirne un quadro clinico esatto. La presenza di una mutazione germinale nel gene *CDKN1B*, che codifica un inibitore della progressione del ciclo cellulare, la proteina p27, è la causa molecolare di questa sindrome, che può presentarsi in forma sporadica o familiare. La forma familiare si trasmette con carattere autosomico dominante. Pertanto, l'oncosoppressore CDKN1B offre la diagnosi di MEN4 e ne garantisce il trattamento, permette la diagnosi delle forme familiari e l'individuazione dei portatori a rischio.

2 MOTIVAZIONE DEL TEST PROPOSTO

L'esame che Le proponiamo è finalizzato alla comprensione e alla diagnosi della patologia genetica da cui è affetta/o o di cui è portatrice/ore. Tale malattia può manifestarsi se il gene è mutato e può essere ereditaria, cioè trasmissibile di generazione in generazione. Il test genetico è volto all'identificazione di alterazioni genetiche, cioè delle possibili variazioni riscontrabili in una sequenza del DNA, e viene effettuato mediante l'analisi del gene.

3 DESCRIZIONE 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 sulla seguente metodica:

1. Sequenziamento in automatico con metodica SANGER degli esoni 1, 2 e 3 del gene *CDKN1B*.

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

- Il test genetico consente di confermare la diagnosi di MEN4
- La certezza di diagnosi può permettere un adeguato iter diagnostico e terapeutico del paziente
- Le informazioni sulle sue caratteristiche genetiche possono essere utili, previo suo consenso, per altre indagini rivolte ad altri membri della famiglia.

5 RISULTATI DEL TEST

Il test genetico può avere tre diversi esiti:

A. Viene identificata la presenza di varianti patogenetiche. Questo risultato fornirebbe conferma dell'esistenza di una predisposizione ereditaria allo sviluppo della MEN4 nella famiglia, e quindi permetterebbe 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 anche per loro rischio e controlli clinici indicati.

B. Non viene identificata alcuna variante patogenetica. Questo risultato può essere dovuto a :

- i) la possibilità che vi sia una mutazione non rilevabile con la tecnica usata nel laboratorio (< 1% circa);
- ii) la possibilità che la condizione sia causata da mutazioni a carico di un altro gene ancora non identificato;
- iii) la possibilità che il/i tumore/i nel soggetto e/o nella famiglia non siano legati a fattori genetici, ma rappresentino evenienze casuali.

C. 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 possano avere un significato informativo.

6 RISCHI CONNESSI/EFFETTI COLLATERALI POSSIBILI E/O PREVEDIBILI E COMPLICANZE

NON PERTINENTE

7 CONDIZIONI CLINICHE CHE RENDONO PIÙ COMPLESSO L'INTERVENTO/TRATTAMENTO E IL DECORSO POST OPERATORIO

NON PERTINENTE



8 CONSEQUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DELLA PRESTAZIONE

La mancata effettuazione dell'analisi genetica può comportare una diagnosi tardiva della sindrome e conseguente sviluppo dei tumori sopra elencati. Inoltre, la diagnosi genetica permette lo screening dei familiari, in particolare i fratelli/sorelle che potrebbero beneficiare di una diagnosi precoce della malattia. Infatti, nei familiari che risultano portatori del gene mutato, e quindi a rischio di sviluppare la sindrome, è possibile intervenire precocemente con la terapia profilattica e/o chirurgica consentendo la prevenzione della malattia e/o la guarigione se già manifesta. Lo screening deve essere eseguito in tutti i familiari di primo grado di un soggetto affetto.

9 LE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

NON PERTINENTE

10 COMPORTAMENTI DA OSSERVARE PRIMA E DOPO L'INTERVENTO / TRATTAMENTO

NON PERTINENTE

11 COMPORTAMENTO DA TENERE NEL DECORSO POST OPERATORIO

NON PERTINENTE

12 STRUTTURE AZIENDALI DI RIFERIMENTO

SOD di 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 la MEN4**

firmadata.....



RIFIUTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per la MEN4**

firmadata.....

IN CASO DI MINORE:

PRESTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per la MEN4**

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

RIFIUTO il mio consenso **alla diagnostica genetica per la MEN4**

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

Firma del medico

data

.....

.....