

Gentile Signora, Lei dovrà essere sottoposta a prelievo di sangue periferico per effettuare l'analisi del DNA volta ad individuare mutazioni nei 40 geni associati ad insufficienza ovarica prematura: *AMH, BMP15, BNC1, BTG4, CDC20, EIF2B2, EIF4ENIF1, ERCC6, FANCA, FANCM, FBXO43, FIGLA, FOXL2, FOXO3, FSHR, GDF9, HFM1, LHCGR, MCM8, MCM9, MEI1, MSH4, MSH5, NOBOX, NR5A1, NUP107, PANX1, PATL2, POF1B, POR, PSMC3IP, REC8, SOHLH1, STAG3, SYCE1, TUBB8, WEE2, ZP1, ZP2, ZP3*.

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'insufficienza Ovarica Precoce è caratterizzata dalla cessazione dei cicli mestruali prima dei 40 anni, condizione che si verifica nell'1% delle donne (0.1% sotto i 30 anni). Alla base di questa patologia vi sono fattori iatrogeni (chirurgia, chemio/radioterapia), ambientali (inquinanti, fumo, alcool, radiazioni), infettivi (herpes zooster, HPV, Paromyxovirus parotidis), autoimmunitari e genetici. Il 10-15% delle donne con insufficienza ovarica precoce ha un familiare di primo grado affetto, suggerendo una chiara origine genetica (con possibile modalità di trasmissione *X-linked*, autosomica dominante e autosomica recessiva). Tra le varianti nei geni associati ad insufficienza ovarica precoce che sono state studiate ad oggi, ve ne sono alcune che hanno maggiori dati sull'effetto deleterio sulla funzione ovarica e vengono indagate in questo test genetico.

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 di cui è portatrice. Il test genetico è volto all'identificazione di alterazioni genetiche, cioè delle possibili varianti patogenetiche in uno dei geni che sono stati proposti in questo tipo di esame.

3. PROCEDURA PROPOSTA

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

4. DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento massivo in parallelo (NGS) dei geni *AMH, BMP15, BNC1, BTG4, CDC20, EIF2B2, EIF4ENIF1, ERCC6, FANCA, FANCM, FBXO43, FIGLA, FOXL2, FOXO3, FSHR, GDF9, HFM1,*

LHCGR, MCM8, MCM9, MEI1, MSH4, MSH5, NOBOX, NR5A1, NUP107, PANX1, PATL2, POF1B, POR, PSMC3IP, REC8, SOHLH1, STAG3, SYCE1, TUBB8, WEE2, ZP1, ZP2, ZP3.

2. Conferma mediante sequenziamento in automatico delle varianti identificate.

5. POTENZIALI BENEFICI

1. Il test genetico consente di confermare la diagnosi di Insufficienza Ovarica Precoce (POI).
2. La certezza di diagnosi può permettere un adeguato iter diagnostico e terapeutico della paziente.
3. Le informazioni sulle sue caratteristiche genetiche possono essere utili, previo consenso, per altre indagini rivolte ad altri membri della famiglia. Il test genetico può fornire informazioni aggiuntive e certezze sulla malattia.

6. 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 ed un appropriato trattamento delle conseguenze della cessazione dell'attività ovarica (cardiovascolari, ossee, sessuali e qualità di vita). Inoltre, permetterebbe uno screening a eventuali parenti di primo grado (fratelli, sorelle, figli): se venisse identificata la stessa variante patogenetica nella sorella/figlia, si potrebbe proporre la crioconservazione degli ovociti nel caso la familiare volesse posporre la ricerca di prole ad un'età più avanzata; dato che alcuni geni sono coinvolti sia nella insufficienza ovarica precoce che nell'azoospermia secretiva, è possibile anche la crioconservazione del liquido seminale in un figlio o fratello portatore della stessa variante. Inoltre, nel familiare affetto sarebbe possibile intercettare con maggiore tempestività la condizione patologica permettendo un trattamento precoce delle comorbidità associate con una migliore prognosi.
2. *Non viene identificata alcuna variante patogenetica.* Questo risultato può essere spiegato da possibili interpretazioni: la possibilità che vi sia una mutazione in geni che non sono rilevabili con le tecniche usate nel laboratorio (5% circa); la possibilità che la condizione sia causata da mutazioni a carico di un altro gene ancora non identificato.
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.

7. 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 che potrebbero beneficiare di una diagnosi precoce della malattia.



Infatti, una diagnosi precoce consente la precoce crioconservazione degli ovociti o del liquido seminale nonché un tempestivo trattamento delle comorbidità associate alla cessazione della produzione ormonale.

8. 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