

## Consenso informato all'esecuzione dell'esame della diagnosi genetica del preimpianto (PGT)

### 1) Motivi e scopo della diagnosi genetica preimpianto (PGT)

La diagnosi genetica preimpianto - PGT („Preimplantation Genetic Testing“) costituiscono un esame di malattie genetiche degli embrioni formati durante la fecondazione assistita (IVF) prima del loro inserimento nell'utero della paziente, cioè prima dell'impianto. Questi esami vengono raccomandati in base alla consulenza genetica, qualora vi sia un rischio elevato di anomalie genetiche. In caso di un'applicazione di questi metodi non vengono trasferiti embrioni freschi, ma embrioni congelati, non appena siano noti i risultati dei relativi esami.

La diagnosi genetica preimpianto - PGT („Preimplantation Genetic Testing“) costituiscono un esame di malattie genetiche degli embrioni formati durante la fecondazione assistita (IVF) prima del loro inserimento nell'utero della paziente, cioè prima dell'impianto. Questi esami vengono raccomandati in base alla consulenza genetica, qualora vi sia un rischio elevato di anomalie genetiche. In caso di un'applicazione di questi metodi non vengono trasferiti embrioni freschi, ma embrioni congelati, non appena siano noti i risultati dei relativi esami.

#### **PGT-M** („PGT for monogenic/single gene defects“)

La PGT-M è un metodo che viene applicato nel caso in cui sia già stata constatata una malattia ereditaria nella famiglia della coppia infertile. Questo metodo consente di accertare, tramite una diagnosi preimpianto, eventuali mutazioni (cambiamenti) dei singoli geni legate ad una concreta malattia ereditaria il cui portatore sono entrambi i partner od uno di loro e che potrebbe esser già stata constatata nella famiglia (per esempio fibrosi cistica).

#### **PGT-SR** („PGT for chromosomal structural rearrangements“)

In caso di portatori di difetti cromosomici la PGT-SR serve per scoprire tali embrioni che presentano il relativo difetto sotto forma sbilanciata dove certe parti dei cromosomi sono in eccedenza o mancano completamente.

#### **PGT-A** („PGT for aneuploidies“)

Il PGT-A è un metodo che consente di scoprire aberrazioni cromosomiche acquisite relative al numero o alle dimensioni dei cromosomi (si tratta di blocchi costituiti da centinaia di geni approssimativamente) che rendono impossibile il corretto sviluppo degli organi dell'embrione e che sono spesso legate all'aborto spontaneo (per esempio sindrome di Down). Senza PGT-A non potremmo ottenere quest'informazione e potrebbero essere trasferiti tali embrioni che non possono garantire l'instaurarsi di una gravidanza con un normale andamento. In questo modo è possibile eliminare le anomalie più frequenti relative al numero di cromosomi e minimizzare il rischio di un aborto o di una nascita di bambini con gravi difetti cromosomici. Contemporaneamente aumenta la probabilità che la fecondazione assistita abbia successo, in quanto vengono trasferiti nell'utero solamente embrioni con risultati negativi dell'esame.

I metodi PGT non possono essere applicati per la scelta del sesso, salvo che questo venga indicato dal genetista in caso di malattie genetiche gravi legate al sesso. Qualora una tale malattia non sia presente in famiglia, le informazioni relative all'esame del sesso non sono riportate nel reperto medico per il paziente.

### 2) Descrizione dei metodi e trattamenti previsti

#### i. PGT dei cromosomi ( PGT-A e PGT-SR) i

Ogni nucleo cellulare dell'uomo ha di solito 46 cromosomi (corpuscoli visibili sotto il microscopio) delle forme tipiche che contengono i geni. Eventuali anomalie relative al numero o alla struttura dei cromosomi incidono di solito su più geni e possono essere legate ad aborti ripetuti, a difetti congeniti o ad eventuali disturbi dello sviluppo mentale o fisico. Queste patologie cromosomiche possono essere presenti in uno dei partner, oppure possono instaurarsi accidentalmente ex novo. Il rischio di queste nuove patologie aumenta sostanzialmente in proporzione all'età dei genitori. Per dimostrare la presenza di difetti cromosomici vengono applicati di solito i metodi che consentono di esaminare in dettaglio tutti i cromosomi con l'uso di un microchip (array) oppure tramite la definizione di una sequenza di lettere dell'alfabeto genetico (sequenziamento). In alcuni casi viene applicato il metodo microscopico FISH. Il suo principio consiste in una valutazione del relativo legame (ibridizzazione) di sonde contrassegnate a colori tra le rispettive zone dei cromosomi.



Quando è opportuno effettuare un esame dei cromosomi:

- Uno dei genitori è portatore della ristrutturazione cromosomica bilanciata. Ciò vuol dire che è sano e possiede un genoma completo, ma certi blocchi dei geni sono posizionati in una posizione sbagliata sul cromosoma. Da una parte delle cellule germinali (ovociti o spermatozoi) dei portatori si formano embrioni con patologie cromosomiche sbilanciate con le suddette conseguenze.
- Scelta del sesso il quale è definito dalla presenza dei cromosomi sessuali X e Y. Viene effettuata solo nel caso in cui si possa evitare l'instaurarsi di malattie genetiche gravi legate al sesso.
- Esame dei cambiamenti instauratisi accidentalmente, del numero cromosomi dell'embrione (PGT-A).
- Il PGT-A può essere considerato per esempio in caso di procreazione assistita che più volte finisce senza successo, per coppie con aborti ripetuti, per coppie anziane, oppure in caso di una riduzione sostanziale della fertilità di un partner.

## ii. PGT-M dei geni

La causa di numerose malattie ereditarie gravi consiste nel difetto di un certo gene, nella modifica (mutazione) della sequenza delle lettere dell'alfabeto genetico (sequenza DNA). Se una tale mutazione viene accertata in una famiglia con una malattia ereditaria, è possibile eseguire la PGT-M. Per aumentare l'affidabilità della PGT-M, vengono determinati anche dei cambiamenti ereditari del DNA (marker) vicino alla mutazione che non sono direttamente legati alla malattia stessa e che sono presenti in tutte le persone. Tramite un esame di altri membri della famiglia è possibile definire un gruppo dei marker DNA che vengono ereditati assieme alla mutazione (cioè aplotipo di rischio) e utilizzare questo per precisare la diagnosi.

Quando è opportuno effettuare una PGD dei geni:

- Oltre alle malattie caratterizzate da difetti multipli già prima del parto o dopo, la PGT-M dei geni si può prendere in considerazione in caso di coppie con un notevole rischio di malattie che si manifesteranno pienamente solo in età anziana, per esempio se verrà dimostrata una predisposizione ereditaria alle malattie tumorali.
- In caso di una malattia che si può curare tramite il trapianto delle cellule staminali, è possibile, in base alla PGT-M dei geni, scegliere un embrione dal quale si può creare un fratello (salvatore) con cellule staminali adatte al trapianto (cioè sano dal punto di vista genetico con la stessa combinazione degli alleli HLA).

### Indicazione (motivi) dell'esame e metodo scelto dell'esame in caso di un embrione / embrioni della coppia: (decide il medico)

Ricerca di embrioni geneticamente equilibrati in caso di genitori con ristrutturazione cromosomica (PGT-SR)

Esame di malattie ereditarie monogeniche (PGT-M)

Scelta del sesso in caso di malattie legate al sesso: trasferimento di embrioni femminili   
maschili

Screening delle aneuploidie (PGT-A) di tutti i cromosomi

Altro

All'esame sopraindicato seguirà la relativa consulenza genetica che comporterà una spiegazione dettagliata dei risultati dell'esame alla coppia.

Il materiale diagnostico non utilizzato (DNA) ottenuto durante il prelievo degli embrioni verrà conservato ai fini di ulteriori esami.



### 3) Complicazioni e rischi possibili, rischio di risultati inaspettati per la coppia e per persone vicine dal punto di vista genetico

Come tutti i metodi di laboratorio, anche la PGT ha certe limitazioni:

- Nella fase iniziale dello sviluppo di un embrione può capitare che il numero e la struttura dei cromosomi, quindi dei singoli geni, non sono identici in tutte le cellule (mosaicismo)
- L'esame del 2–5% di embrioni circa fallisce.
- Non è possibile escludere errori di laboratorio e risultati falsi della PGT – positivi o negativi.
- Sebbene il prelievo di alcune cellule di solito non comporti alcun danneggiamento dell'embrione, non si può escludere che questo capiti in casi eccezionali.

Prima di decidere di subire la PGT bisogna rendersi conto anche dei seguenti fatti:

- Per la PGT è necessario effettuare una fecondazione assistita con la terapia ormonale delle donne ed il prelievo di ovociti tramite puntura transvaginale (attraverso la parete vaginale), compresi l'esame ultrasonografico e la manipolazione degli embrioni in laboratorio.
- La PGT non può garantire il successo della IVF, cioè l'impianto dell'embrione nell'utero e l'instaurarsi della gravidanza. L'impianto dell'embrione nell'utero non può essere garantito neanche dopo il trasferimento di un embrione con ottime caratteristiche. Qualora s'instauri una gravidanza, la stessa può, ugualmente alla gravidanza naturale, finire sotto forma di aborto, gravidanza extrauterina, morte del feto o parto di un feto con patologia congenita. Dopo la PGT si deve aspettare che il numero di embrioni adatti al trasferimento sarà dopo la eliminazione di embrioni non idonei dal punto di vista genetico addirittura più basso rispetto alla situazione normale (il numero di embrioni idonei al trasferimento nell'utero il quinto giorno dopo la fecondazione in caso di un ciclo IVF normale senza PGT comporta di solito meno di cinque), quindi la probabilità che s'instauri la gravidanza sarà più bassa. Eseguita la PGT, il laboratorio può addirittura escludere tutti gli embrioni, in quanto non idonei dal punto di vista genetico, ed è necessario subire un altro ciclo IVF.
- In caso della PGT - ricerca di un fratello – salvatore - la probabilità che si formi un embrione idoneo non supera il 20% (1/5).
- Sebbene venga dimostrata una gravidanza, non è possibile garantire che questa finisca con successo. La PGT mira ad una malattia concreta, non è quindi escluso che nel corso della gravidanza o dopo il parto venga espresso un sospetto relativo ad un difetto genetico diverso.
- In rapporto all'esecuzione della PGT e nell'ambito dell'anamnesi di famiglia v'è un rischio di risultati inaspettati per la coppia e per le persone vicine dal punto di vista genetico con un rischio genetico grave dal punto di vista medico (parenti in linea retta, cioè nonni e nonne, genitori ed i loro figli, ed in linea collaterale, dove la percentuale di questo rischio viene definita in funzione del grado di parentela e del tipo della malattia genetica).

L'esecuzione della diagnosi genetica preimpianto non sostituisce gli esami prenatali effettuati normalmente per tutte le donne incinte. Questi esami devono scoprire eventuali difetti dello sviluppo ed eventuali malattie genetiche del feto (screening ultrasonografico e biochimico). **Inoltre si raccomanda di confermare ogni PGT-M e PGT-SR tramite un esame dei villi coriali nel I. trimestre di gravidanza (biopsia corionica), oppure un esame del liquido amniotico (amniocentesi) nel II. trimestre di gravidanza.**

### 4) Metodi alternativi

La suddetta diagnosi prenatale del liquido amniotico o della placenta nel I. trimestre (biopsia corionica) o nel II. trimestre (amniocentesi) della gravidanza. Alcune patologie genetiche del feto possono essere scoperte durante la gravidanza anche tramite esami non invasivi, con l'applicazione dei relativi metodi di visualizzazione (ultrasuono, risonanza magnetica), oppure tramite un'analisi del DNA libero nel sangue della madre.

### 5) Dati relativi alle conseguenze che incidono sulla salute, compresa la salute delle future generazioni, limitazioni della vita quotidiana e della capacità di lavoro, regime terapeutico

In caso di questi metodi la coppia deve osservare il regime terapeutico della procreazione assistita (fecondazione in vitro – IVF), anche se la loro fertilità è normale. L'organismo della paziente può reagire in maniera inadeguata alla terapia ormonale necessaria all'ottenimento di un numero di ovociti più alto, e ciò con la cosiddetta „sindrome di iperstimolazione ovarica“.



Il prelievo degli ovociti può comportare eventuali complicazioni ed il trasferimento di un embrione, sebbene idoneo, può causare la gravidanza extrauterina. Durante la PGT tutti gli embrioni possono essere considerati non idonei al trasferimento. **Per non pregiudicare i risultati della PGT, bisogna, in caso di coppie che possono concepire anche in maniera naturale, osservare durante il ciclo terapeutico le rispettive regole di un rapporto sessuale protetto.**

#### 6) Dichiarazione della coppia e consenso all'esame

Dichiariamo di essere stati informati dal medico curante, completamente e tempestivamente, sul nostro stato di salute e sui motivi dell'esame previsto. Il medico ci ha messo a conoscenza, in modo dettagliato e comprensibile, del metodo e della natura dell'esame previsto, dei relativi vantaggi e della percentuale di successo. Inoltre dichiariamo di essere stati istruiti dal medico in modo comprensibile sulle conseguenze e sui possibili rischi di questo metodo, sui metodi alternativi, compresi i possibili rischi e le eventuali conseguenze, nonché su altre circostanze gravi legate all'esame. Il medico ci ha anche informato sulle possibili limitazioni della nostra vita quotidiana e della nostra capacità di lavoro dopo l'esecuzione di questo metodo, nonché sul nostro diritto di decidere in modo libero sull'esecuzione di questo esame.

Dichiariamo che gli embrioni abnormali, ovvero gli embrioni diagnosticati come non idonei al transfer non saranno conservati e trasferiti in utero.

Abbiamo avuto la possibilità di chiedere al medico tutto che non abbiamo capito. Il medico ha risposto in modo chiaro e comprensibile a tutte le nostre domande aggiuntive. Abbiamo capito completamente tutti i punti della suddetta istruzione e tutte le risposte alle nostre domande aggiuntive e non abbiamo ulteriori domande.

Dichiariamo di essere stati informati, conformemente al § 28, comma 1 della Legge n. 372/2011, sui servizi sanitari, che abbiamo il diritto di decidere in modo libero sul trattamento nell'ambito della prestazione dei servizi sanitari, qualora questo diritto non sia escluso da ulteriori normative giuridiche. Acconsentiamo all'esecuzione del suddetto esame.

Inoltre dichiariamo di aver comunicato al medico tutti i fatti sostanziali per la valutazione del nostro stato di salute e per la scelta del regime terapeutico ottimale (soprattutto i dati relativi alla salute). Accettiamo l'avvertenza che, nel caso la presente dichiarazione sia falsa, il prestatore dei servizi sanitari ed il medico curante sono sollevati da qualsiasi responsabilità per le eventuali conseguenze. C'impegniamo, in caso di qualsiasi cambiamenti sostanziali, ad informare immediatamente e per iscritto il prestatore dei servizi sanitari.

Dichiariamo di essere stati istruiti sul prezzo dell'esame e, qualora questo intervento non venga rimborsato dall'assicurazione pubblica contro la malattie, di pagare questo prezzo correttamente e tempestivamente al prestatore dei servizi sanitari in base al rispettivo documento fiscale.

Nome della paziente:

Codice di nascita:

ID:

Indirizzo:

Email:

Tel:

Data:

Firma:.....



Nome della paziente:

Codice di nascita:

ID:

Indirizzo:

Email:

Tel:

Data:

Firma:.....

**7) Dichiarazione del medico:**

Dichiaro di aver spiegato, in modo chiaro e comprensibile, alla paziente ed al suo partner il contenuto della presente istruzione, soprattutto di avergli spiegato il loro stato di salute, gli esami previsti, i relativi trattamenti medici, le successive limitazioni, nonché i rischi legati all'intervento.

La paziente ed il suo partner sono stati istruiti, al di là di quanto sopra esposto, sui rischi e sulle eventuali complicazioni legati alla PGT e alla fecondazione assistita rispetto al loro stato di salute. Hanno capito la presente istruzione e hanno avuto la possibilità di porre al medico che li ha istruiti delle domande le quali sono state spiegate in modo comprensibile.

V ..... lì, .....

.....  
Nome e firma del medico

