

IRCBG 19152

Screening del primo trimestre di gravidanza

16/12/2019

Aula Magna- IRCCS Burlo Garofolo – Via dell'Istria n. 65/1 – Trieste



Flavio Faletra MD,
IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
flavio.faletra@burlo.trieste.it



Counseling genetico

CONSULENZA PRE TEST

ANAMNESI FAMILIARE

ANAMNESI PERSONALE

INFORMATIVA ANALISI GENETICHE

CONSENSI INFORMATI

CONSULENZA POST TEST

RESTITUZIONE ANALISI

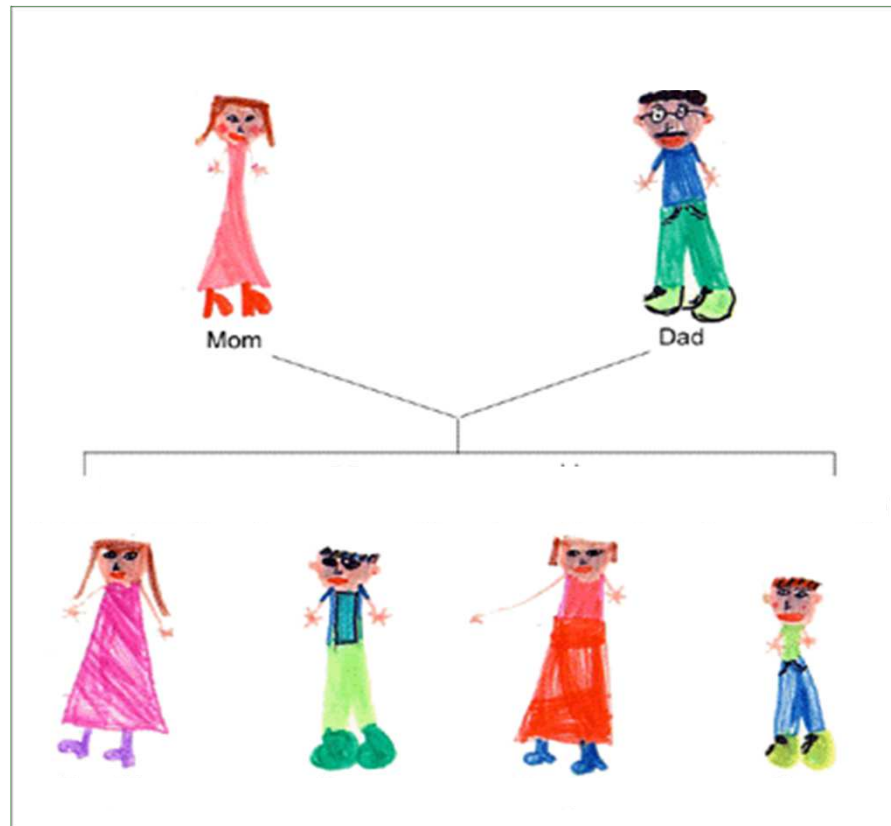
COMMENTO ANALISI

RISCHIO RESIDUO

RISCHIO DI RICORRENZA



L'anamnesi familiare



- Stato di salute dei genitori
- Stato di salute di eventuali altri figli
- Ricorrenza di aborti in famiglia
- Ricorrenza di malattie specifiche nei due rami familiari
- Casi di sordità / cecità / disabilità intellettiva/ epilessia / autismo
- Consanguineità

Informazioni sulle possibili analisi genetiche

METODICHE

VILLOCENTESI

- Solitamente dall'11° alla 13° sg (anche in epoche gestazionali più avanzate)
- Rischio di aborto 0.5- 1% (Linee Guida SIEOG 2015)
- 2-4% richiesta di ulteriore amniocentesi (materiale, coltura, mosaicismi)
- Falsi positivi (1-2% mosaici) e falsi negativi (1/20000 se diretto+coltura)

AMNIOCENTESI

- Dalla 15° settimana compiuta di gravidanza
- Rischio di aborto 0.5- 1% (Linee Guida SIEOG 2015)
- Fallimento esame in casi molto rari 0.2% e per motivazioni generalmente intrinseche alle caratteristiche del liquido prelevato (es. liquido amniotico tinto, ecc)

The procedure-related risks of miscarriage following amniocentesis and CVS are much lower than currently quoted

ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology

Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis

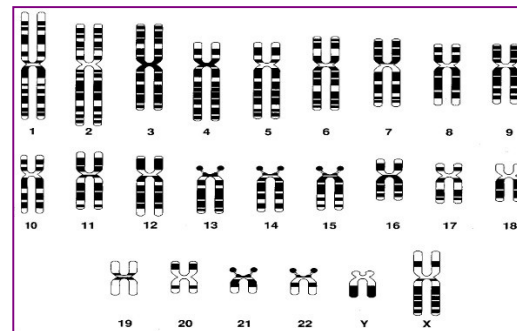
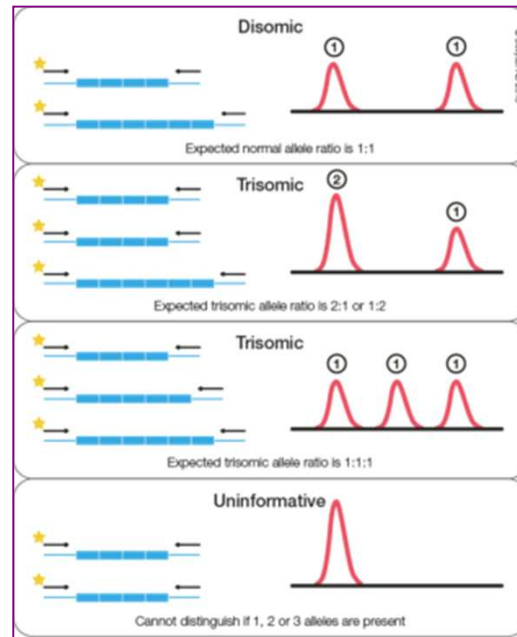
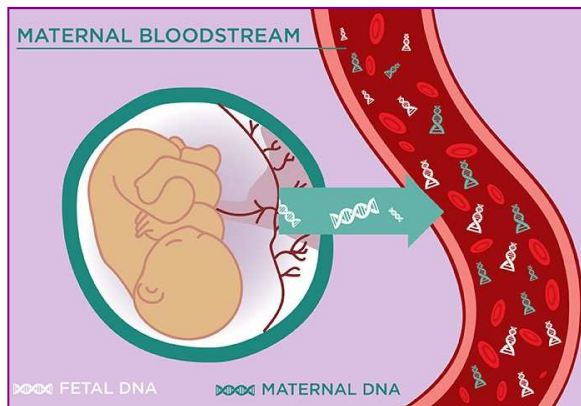
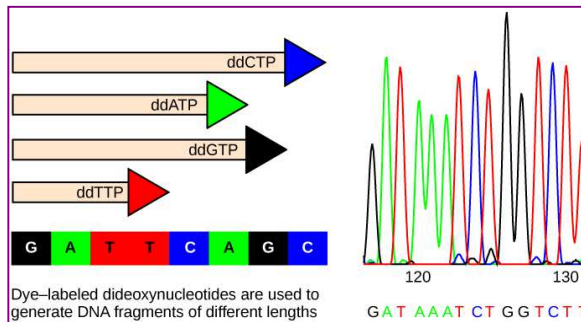
Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):16-26.

Informazioni sulle possibili analisi genetiche

ANALISI GENETICHE

NON INVASIVE

1) NIPT



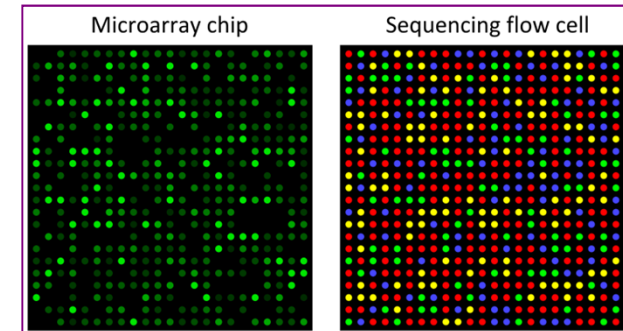
INVASIVE

1) QF-PCR

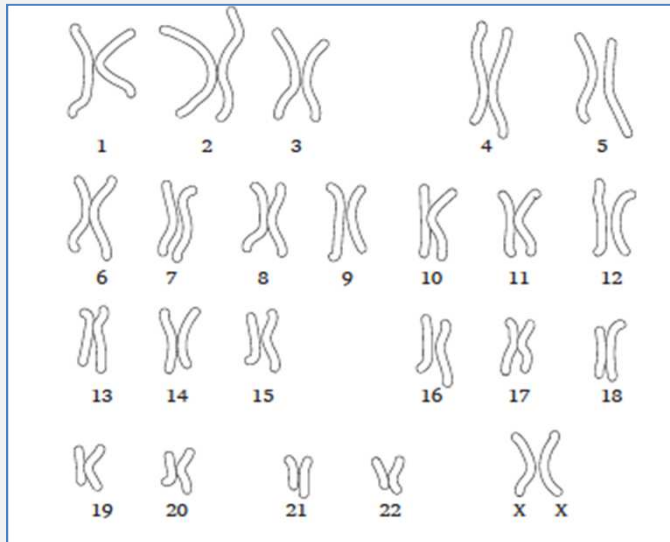
2) CARIOTIPO

3) ARRAY

4) MUTAZIONI SPECIFICHE



Che cosa sono i cromosomi?



**Esempio di una
mappa cromosomica**

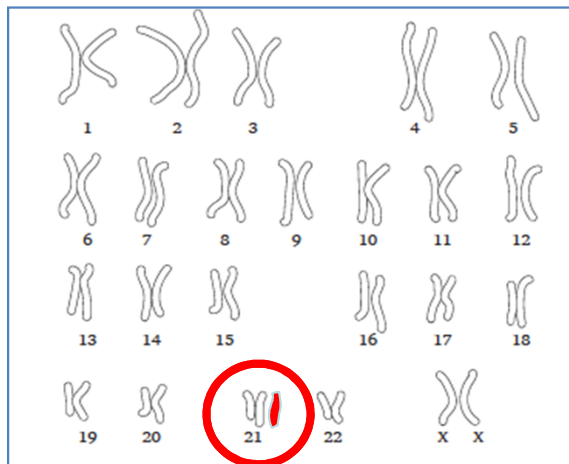
CARIOTIPO



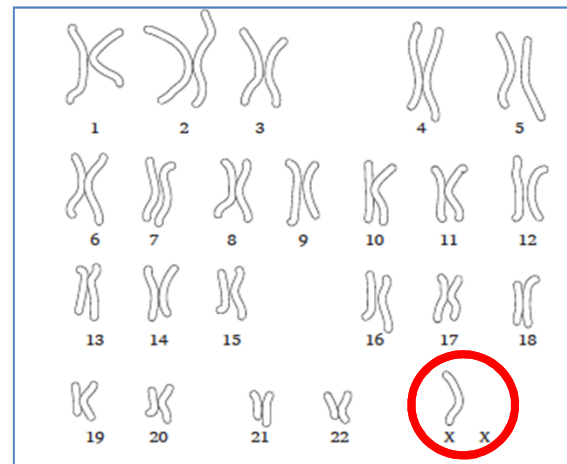
**Libreria di 46 libri
divisi in 22 coppie +
cromosomi sessuali**

Quali sono le malattie dei cromosomi?

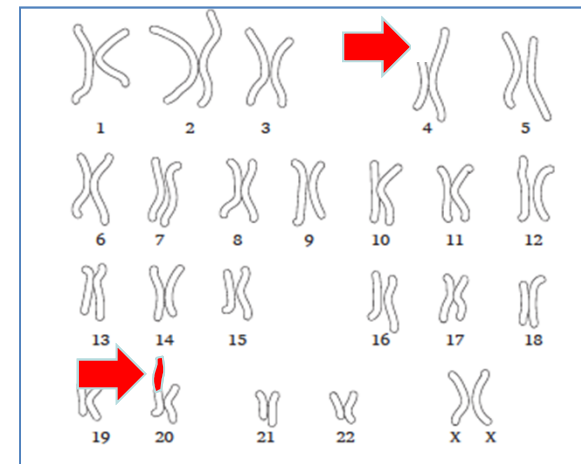
Sono alterazioni del **NUMERO** o della **STRUTTURA** dei cromosomi



Un cromosoma in più
TRISOMIA



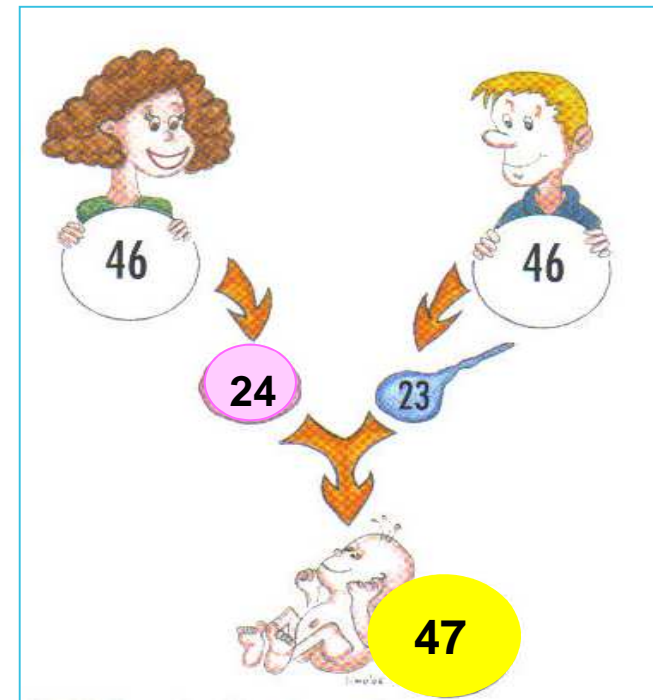
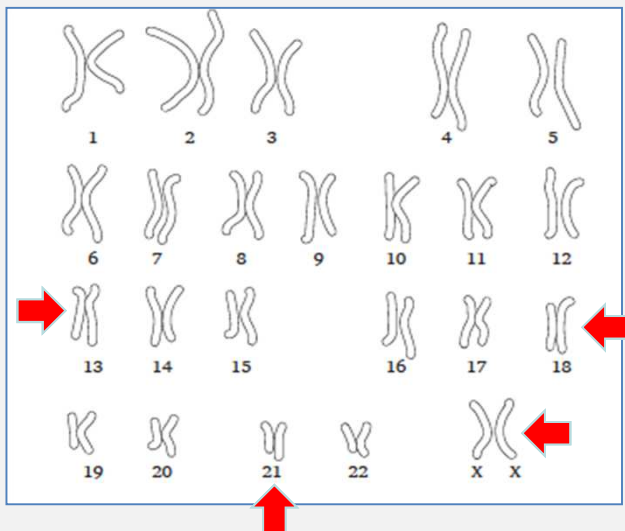
Un cromosoma in meno
MONOSOMIA



Alterazione di struttura
TRASLOCAZIONI, ecc

Quali sono le più frequenti?

- Trisomia 21 o sindrome di Down
- Trisomia 18 o sindrome di Edwards
- Trisomia 13 o sindrome di Patau
- Alterazioni dei cromosomi sessuali (per es, Sindrome di Turner)



TRISOMIA

Chi è a maggior rischio?

- La comparsa di anomalie dei cromosomi più frequenti è un evento casuale che può verificarsi in qualsiasi momento della vita riproduttiva
- Non esistono condizioni che non sono a rischio
- Esistono condizioni che sono più a rischio

Rischio in base all'età materna

Rischio 1:XXX a termine di gravidanza

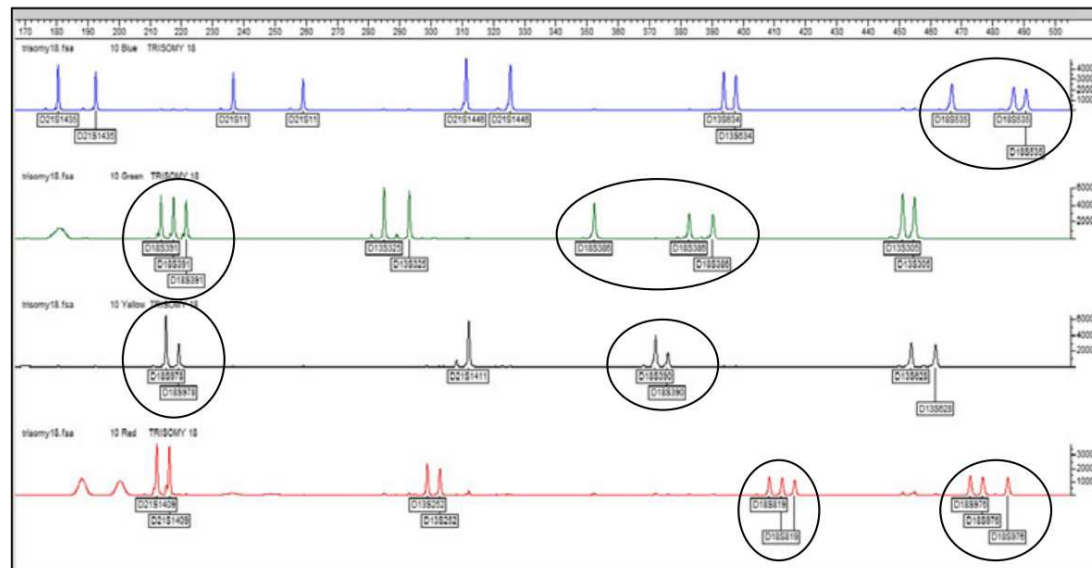
| Età materna | Trisomia 21 | Tutte le an. crom. |
|--------------------|--------------------|---------------------------|
| 20 | 1508 | 500 |
| 25 | 1333 | 455 |
| 30 | 885 | 323 |
| 35 | 351 | 192 |
| 36 | 277 | 156 |
| 37 | 215 | 127 |
| 38 | 165 | 102 |
| 39 | 126 | 83 |
| 40 | 95 | 66 |
| 41 | 72 | 53 |
| 42 | 54 | 42 |
| 43 | 40 | 33 |
| 44 | 29 | 27 |
| 45 | 29 | 21 |
| 46 | 29 | 17 |

Condizioni a rischio aumentato?

- Età materna avanzata
- Presenza di test di screening positivo (translucenza nucale, test combinato, ecc.)
- Presenza di anomalia ecografica (malformazioni o markers ecografici)
- Precedente gravidanza con anomalia cromosomica
- Genitori portatori di una anomalia cromosomica
- ...

QF-PCR

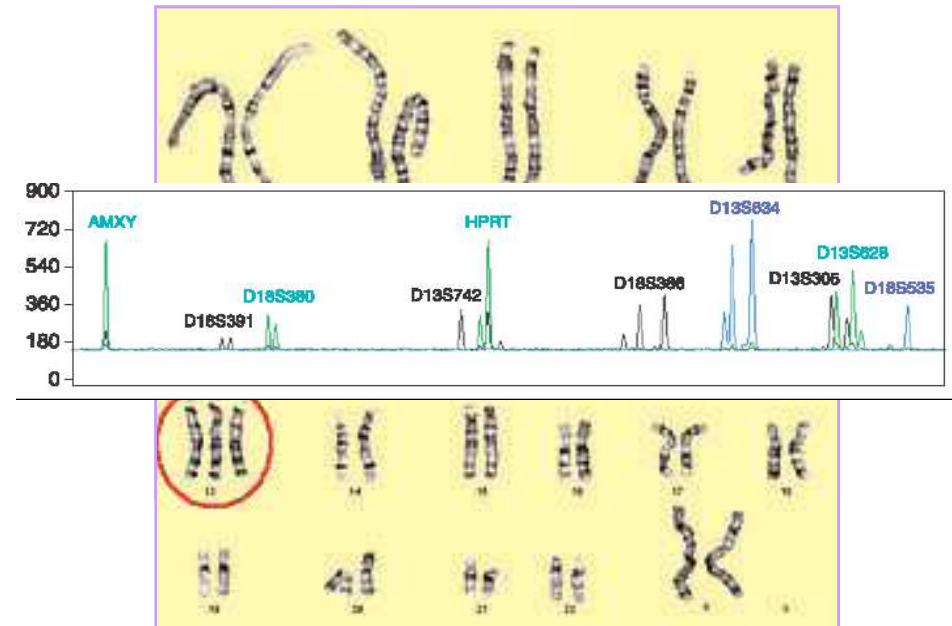
La Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction (QF-PCR) è basata sull'amplificazione fluorescente di sequenze di DNA ripetute altamente polimorfiche (Short Tandem Repeat - STR) localizzate sui cromosomi oggetto di studio e successiva elettroforesi capillare. La QF-PCR permette di definire l'esatto assetto numerico dei cromosomi presi in considerazione.



QF-PCR

COSA VEDE

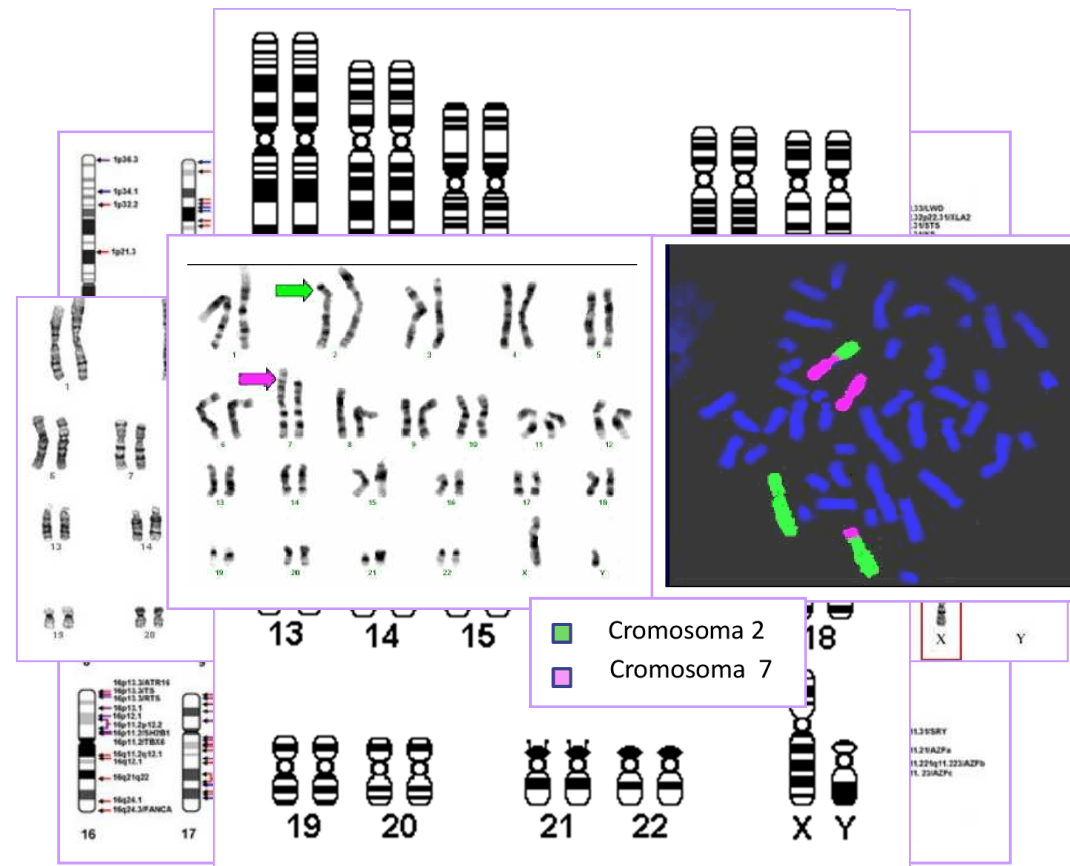
- Poliploidie
- Aneuploidie (13, 18, 21, X, Y)
- Contaminazione materna



QF-PCR

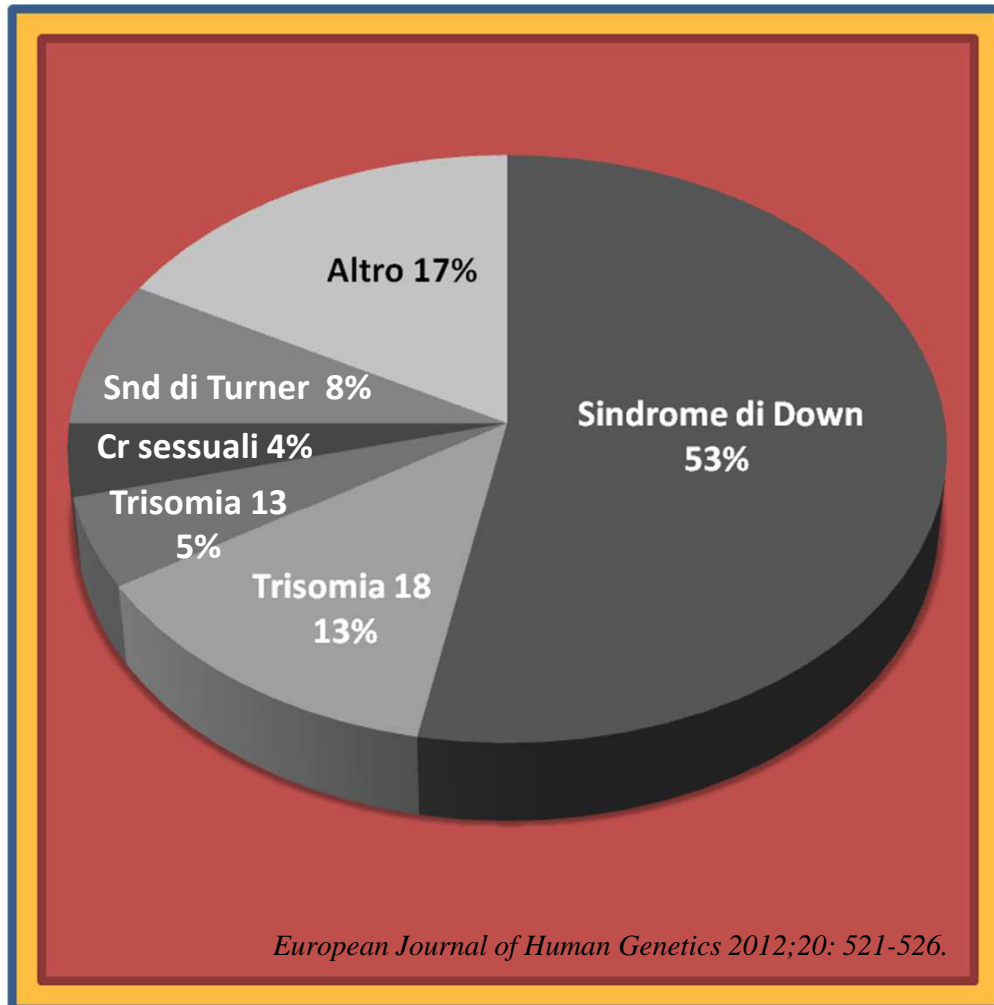
COSA NON VEDE

- Anomalie di altri cromosomi
- Traslocazioni/Inversioni
 - Microdelezioni
 - Microduplicazioni
- Mutazioni puntiformi
 - Mosaicismi



CONCLUSIONS: QF-PCR can detect mosaicism when the abnormal cell line contributes at least 15% of the whole sample.

Quali sono le più frequenti?

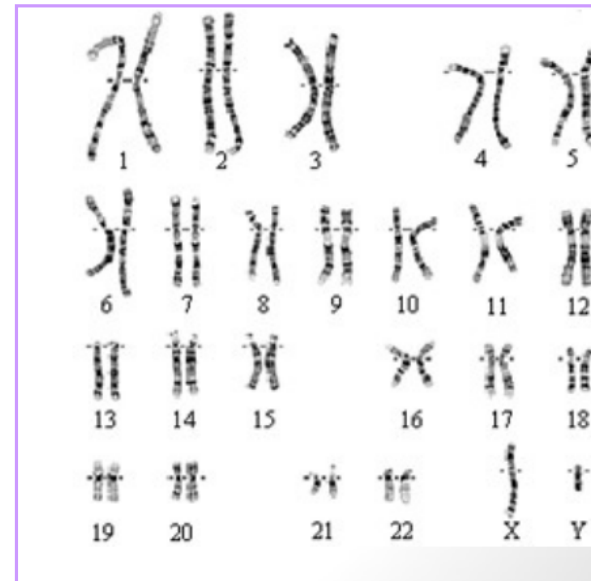
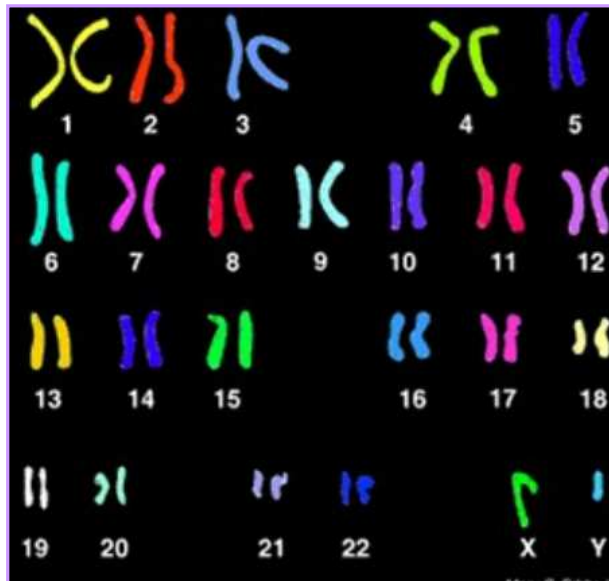


Trisomia 13, 18 e 21 rappresentano circa il **50-70%** delle anomalie cromosomiche riscontrate con il cariotipo standard

Anomalie dei cromosomi sessuali rappresentano altri **10-15%** circa

Cariotipo Standard

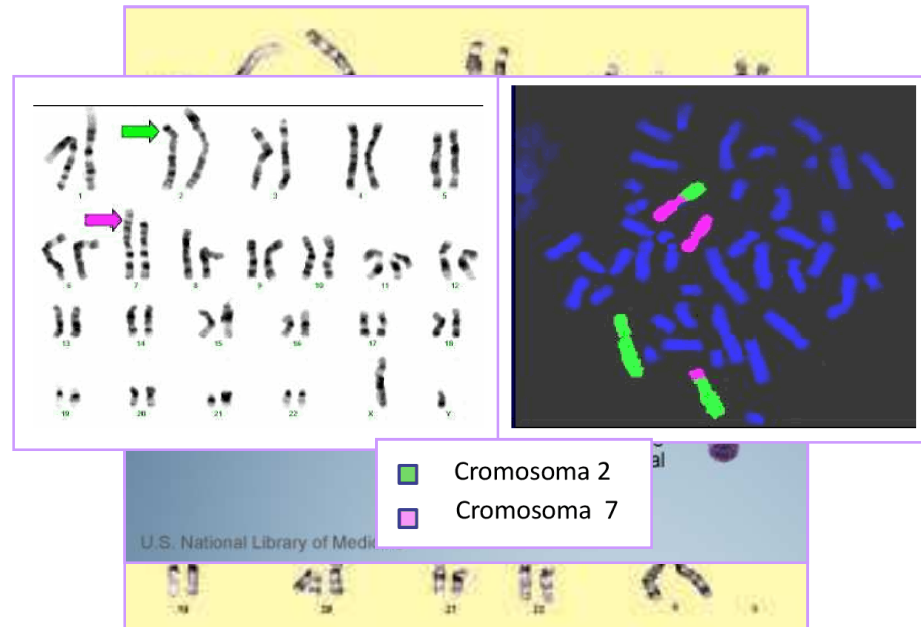
Con il termine **cariotipo** si indica, in citogenetica, la costituzione del patrimonio cromosomico di una specie dal punto di vista morfologico. Con l'ausilio del microscopio ottico si valutano la lunghezza, la posizione dei centromeri, il pattern di bandeggio, eventuali differenze tra i cromosomi sessuali, ed eventuali altre caratteristiche fisiche



Cariotipo Standard

COSA VEDE

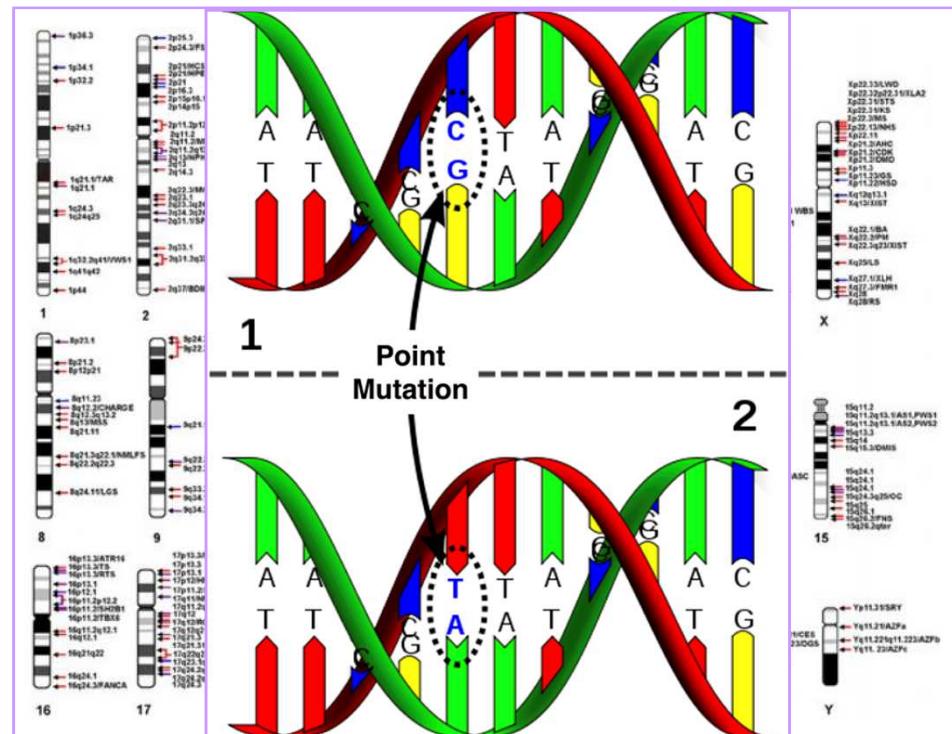
- Poliploidie
- Aneuploidie (anche mosaico)
- Delezioni/Duplicazioni 5-10 Mb
- Traslocazioni/Inversioni



Cariotipo Standard

COSA NON VEDE

- Microdelezioni
- Microduplicazioni
- Mutazioni puntiformi



Caso I

Età materna 42 anni

NT 1,4 mm

Free-Beta hCG 36,44 UI/I = 0,521 MoM
PAPP-A 0,270 UI/I = 0,252 MoM

Rischio trisomia 21 1:25
Rischio trisomia 18 1:25
Rischio trisomia 13 1:149

Viene proposta la villocentesi:

| | |
|--|---|
| Data accettazione indagine Cariotipo fetale da coltura a breve termine | 16/07/2019 |
| Cariotipo fetale da coltura a breve termine (ISCN 2016) | 47,XY,+18[4]/46,XY[14] |
| Commento | Cariotipo maschile a mosaico con due popolazioni cellulari: 1) a 47 cromosomi con trisomia 18 (4 metafasi) e 2) a 46 cromosomi normale (14 metafasi). |
| Materiale analizzato | Villi Coriali |
| Data accettazione indagine Cariotipo fetale da coltura a lungo termine | 16/07/2019 |
| Cariotipo fetale da coltura a lungo termine (ISCN 2016) | 47,XY,+18 |
| Commento | Cariotipo maschile anomalo a 47 cromosomi con trisomia 18 libera e omogenea. Si consiglia consulenza genetica |
| Materiale analizzato | Villi Coriali |

Villi Coriali

Il mosaicismo può presentarsi in tre distinte situazioni:

Tipo I: l'anomalia cromosomica a mosaico risulta presente solo nel citotrofoblasto, cioè osservata nelle metafasi ottenute con il metodo diretto e non in quelle ottenute dopo coltura

Tipo II: il cariotipo anomalo a mosaico si osserva solo nella componente mesenchimale del villo, indagabile con il metodo colturale e non nel citotrofoblasto

Tipo III: la linea cellulare anomala è presente sia nel citotrofoblasto che nel mesenchima. Il riconoscimento di una condizione di mosaicismo nei villi coriali richiede generalmente una conferma nel secondo trimestre. Nel caso in cui la linea cellulare anomala sia confermata si è in presenza di un mosaicismo vero, nel caso contrario si ha un CPM o un mosaicismo a basso livello non evidenziato.

Caso I

Viene nel centro di Medicina fetale e Diagnostica Prenatale per un II parere:

Non ci sono malformazioni e le viene proposto di fare QF-PCR, cariotipo e array:



| | | | |
|---|---|-----------------|---|
| Pervenuto il : | 13-08-2019 | DATA DI NASCITA | 03-09-1976 |
| Refertato il : | 29-08-2019 | INVIATO DA | H. BURLO GAROFOLO Dr.ssa Stampalija / 349 |
| INDICAZIONE ALL'ANALISI | Prelevato il: 12-08-2019 - Controllo anomalia cromosomica su villo coriale | | |
| CAMPIONE ANALIZZATO CELLULE COLTIVATE DA: | <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTAZIONE FOTOGRAFICA DEL CARIOTIPO | | |
| Espianto primario <input type="checkbox"/> | Villi coriali <input type="checkbox"/> | | |
| Liquido amniotico <input checked="" type="checkbox"/> | Sangue fetale <input type="checkbox"/> | | |
| Sangue periferico <input type="checkbox"/> | Midollo osseo <input type="checkbox"/> | | |
| TECNICA DI COLORAZIONE | | | |
| QFQ | | | |
| SETTIMANA DI GESTAZIONE | | | |
| 17,6 | | | |
| ALFAFETO PROTEINA | | | |
| *****µg/ml | | | |
| DATI QUANTITATIVI | | | |
| Metafasi: 50 Risoluzione: >=400 bande | | | |
| Colonie: 24 | | | |
| Culture: 5 | | | |
| RISULTATO | Cariotipo fetale: 46,XY | | |
| OSSERVAZIONI | In tutte le 50 metafasi derivate da 24 colonie di 5 culture è stato osservato un corredo a 46 cromosomi con costituzione del sesso XY. Pertanto l'analisi non ha evidenziato la presenza della trisomia 18 (47,XY,+18) precedentemente riscontrata all'analisi dei villi coriali. | | |



| QF-PCR PER CROMOSOMI 13,18,21,X,Y | |
|-----------------------------------|--|
| MATERIALE: | Liquido amniotico. |
| METODO: | PCR fluorescente quantitativa- Devyser Compact (Devyser). Sensibilità: 99% (Nicolini U et al. Human Reproduction Update, 2004 Nov-Dec; 10(6):541-8) |
| RISULTATI: | rsa(13,18,21)x2,(X,Y)x1 |
| | Assetto microsatelliti DISOMICO informativi per il cr.13: |
| | Assetto microsatelliti DISOMICO informativi per il cr.18: |
| | Assetto microsatelliti DISOMICO informativi per il cr.21: |
| | Assetto microsatelliti XY informativi eterosomi: |
| CONCLUSIONI: | Il risultato deve essere considerato preliminare. La QF-PCR sarà seguita dall'analisi del cariotipo. |

Caso II

Gravidanza insorta da ovodonazione.

NT 1,47 mm

Osso nasale evidenziabile

Basso rischio per trisomie 21, 18 e 13

Riscontro di restrizione di crescita.

Si propongono cariotipo standard e molecolare.

CGH array normale.

| Biometria/anatomia | |
|-----------------------------|--|
| Età gestazionale ecografica | 21 S + 5 gg <input type="checkbox"/> Ridatazione epoca gestazionale... |
| DBP | 47,0 mm <5° perc. |
| DOF | 63,8 mm 13° perc. |
| CC | 180,5 mm <5° perc. |
| CM | 5,7 mm 60° perc. |
| TCD | 21,6 mm 27° perc. |
| Va | mm |
| Vp | 6,0 mm |
| Em | mm |
| Atrio ventr. lat. | mm |
| DAT | mm |
| AAP | mm |
| CA | 154,6 mm 10° perc. |
| LF | 35,1 mm 20° perc. |
| Omero | 33,3 mm 36° perc. |
| Va/Em | |
| Vp/Em | |
| CC/CA | 1,168 56° perc. |
| DBP/LF | 1,339 <5° perc. |
| DBP/DOF | 0,737 7° perc. |
| Stima del peso fetale | Hadlock (BPD-CC-CA-FL) |
| Peso | 377 g 10° perc. |
| Attività cardiaca | presente |
| Movimenti fetale | evidenziati |
| Presentazione | Trasversa |
| Placenta | normoinserita anteriore |
| Grado placentare | Grado 0 Grannum |
| Struttura placentare | normale |
| Liquido amniotico | normale |
| Funicolo | 3 vasi |
| Cranio | normoconformato |
| Encefalo | normale II liv. |
| Viso | normale II liv. |
| Colonna | nella norma |
| Collo/Cute | |
| Torace | normale |
| Cuore | |
| Parete addominale | integra |
| Tr. gastrointestinale | normale |
| Reni/Vescica/Surr. | normale |
| Genitali | normali (f) |
| Estremità | normali II liv. |
| Scheletro completo | |

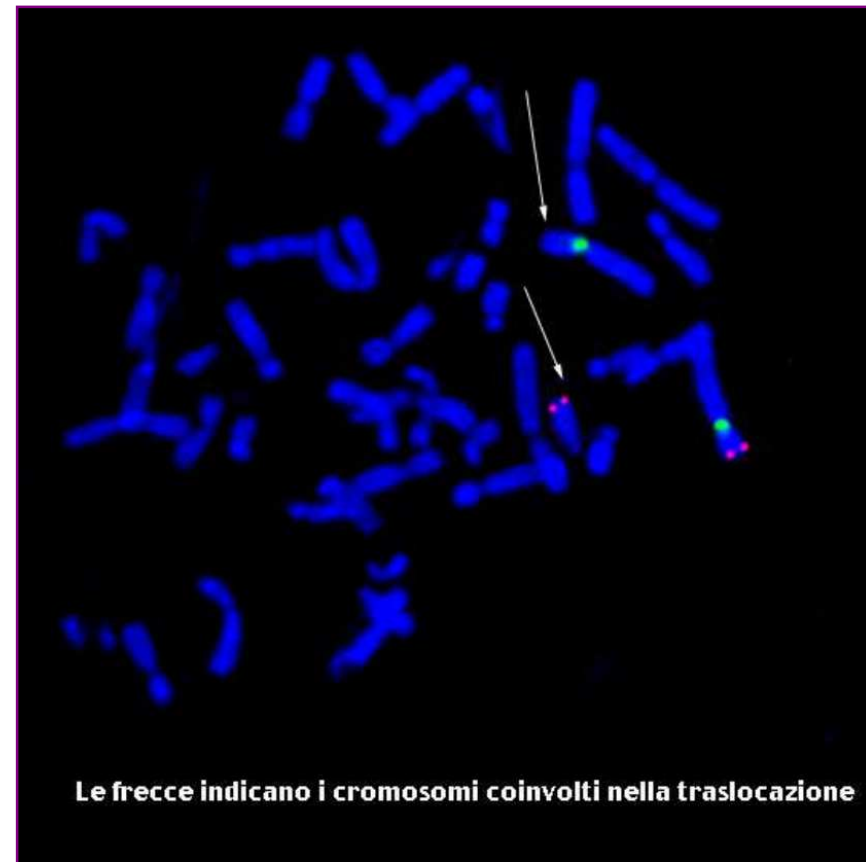
| IBRIDAZIONE GENOMICA COMPARATIVA (ARRAY CGH) | |
|--|---|
| MATERIALE: | DNA estratto da liquido amniotico fresco |
| RISULTATO | arr(1-22,X)x2 |
| COMMENTO: | L'analisi microarray ha evidenziato un risultato femminile normale e non ha evidenziato variazioni del numero di copie delle regioni indagate correlabili col fenotipo fetale. La contaminazione materna è stata esclusa mediante confronto madre-feto dei loci polimorfici (vedi referto di seguito). Nel presente referto vengono riportate tutte le CNV (VOUS e patogenetiche) come dichiarato nel consenso informato. |

Caso II

Cariotipo del padre e della donatrice di ovuli normali.

Riscontro di traslocazione reciproca 4;15 (*de novo*)

| | | | |
|---|---|-----------------|-------------------------|
| Pervenuto il : | 14-08-2019 | DATA DI NASCITA | 11-12-1978 |
| Refertato il : | 29-08-2019 | INVIATO DA | H. BURLO GAROFOLO / 349 |
| INDICAZIONE ALL'ANALISI | Prelevato il: 13-08-2019 - IUGR | | |
| CAMPIONE ANALIZZATO CELLULE COLTIVATE DA: | <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTAZIONE FOTOGRAFICA DEL CARIOTIPO | | |
| Espianto primario <input type="checkbox"/> | Villi coriali <input type="checkbox"/> | | |
| Liquido amniotico <input checked="" type="checkbox"/> | Sangue fetale <input type="checkbox"/> | | |
| Sangue periferico <input type="checkbox"/> | Midollo osseo <input type="checkbox"/> | | |
| TECNICA DI COLORAZIONE | QFQ | | |
| SETTIMANA DI GESTAZIONE | 19,5 | | |
| ALFAFETO PROTEINA | ****µg/ml | | |
| DATI QUANTITATIVI | Metafasi: 16 Risoluzione: >=400 bande Colonie: 10 Colture: 2 | | |
| RISULTATO | Cariotipo fetale: 46,XX,t(4;15)(p16;q23)dn | | |
| OSSERVAZIONI | In tutte le metafasi analizzate è stato osservato un corredo a 46 cromosomi con costituzione del sesso XX e presenza di una traslocazione reciproca tra il braccio corto di un cromosoma 4 ed il braccio lungo di un cromosoma 15, di origine <i>de novo</i> . La traslocazione è stata confermata anche mediante l'applicazione della tecnica FISH, mentre l'analisi microarray ha evidenziato un profilo femminile normale (vedi referti allegati). La disomia uniparentale del cromosoma 15 è stata esclusa mediante analisi molecolare (vedi referto allegato). Si consiglia il colloquio con il genetista. | | |



Caso II

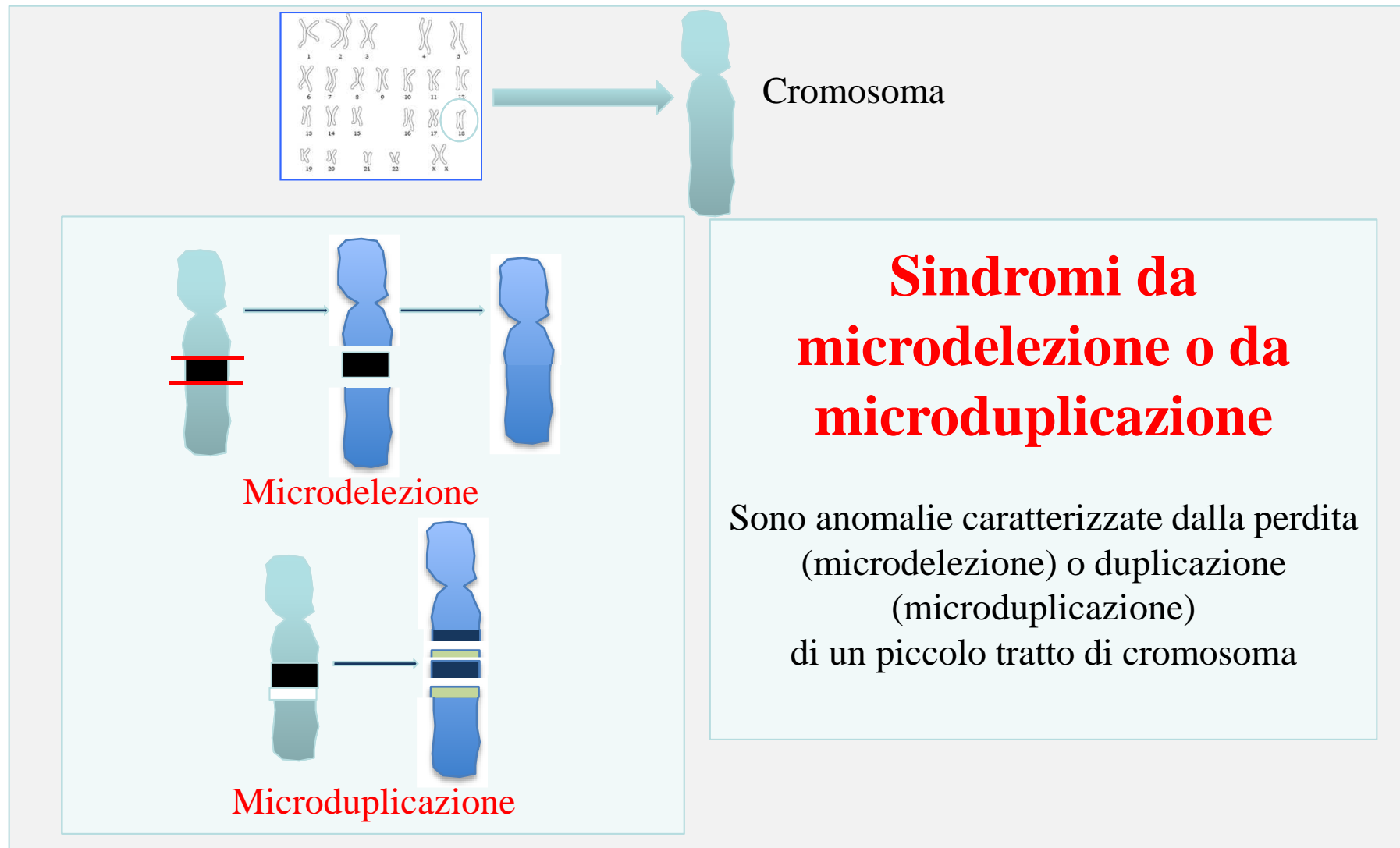
Cariotipo del padre e della donatrice di ovuli normali.

Riscontro di traslocazione reciproca 4;15 (*de novo*)

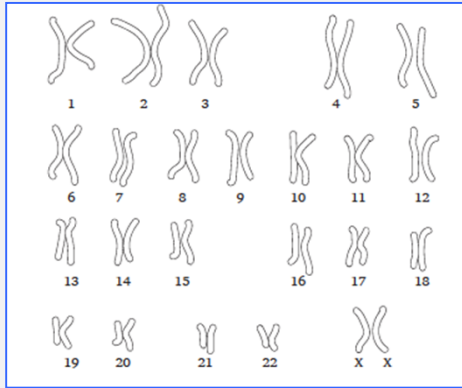
La AS è causata da diversi meccanismi genetici, come la delezione nella regione critica 15q11.2-q13 (60-75% dei casi), **la disomia uniparentale paterna (2-5%)**, un difetto dell'imprinting (2-5%) e la mutazione del gene UBE3A (10%)

| ESCLUSIONE DISOMIA UNIPARENTALE | | | |
|---------------------------------|---|------------|----------|
| MATERIALE: | DNA estratto da sangue periferico del padre e da amniociti | | |
| METODO: | amplificazione genica ed elettroforesi capillare con sequenziatore automatico ABIPRISM | | |
| RISULTATI: | Sistema utilizzato | Alleli | Alleli |
| | | Sig. Nesta | probando |
| | 69CA | 1-1 | 1-2 |
| | 85CA | 1-3 | 2-3 |
| | GABRB3 | 2-3 | 1-3 |
| | D15S87 | 2-3 | 1-2 |
| | D15S127 | 2-3 | 1-3 |
| | I55CA-1 | 1-2 | 2-2 |
| CONCLUSIONI: | I risultati ottenuti permettono di ESCLUDERE la disomia uniparentale paterna del cromosoma 15 nel probando. Si consiglia il colloquio con il genetista. | | |

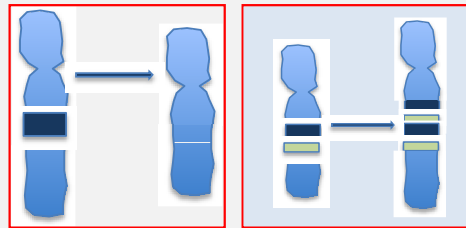
Esistono altre malattie genetiche?



Esistono altre malattie genetiche?



CARIOTIPO “STANDARD”
Numero o struttura dei cromosomi



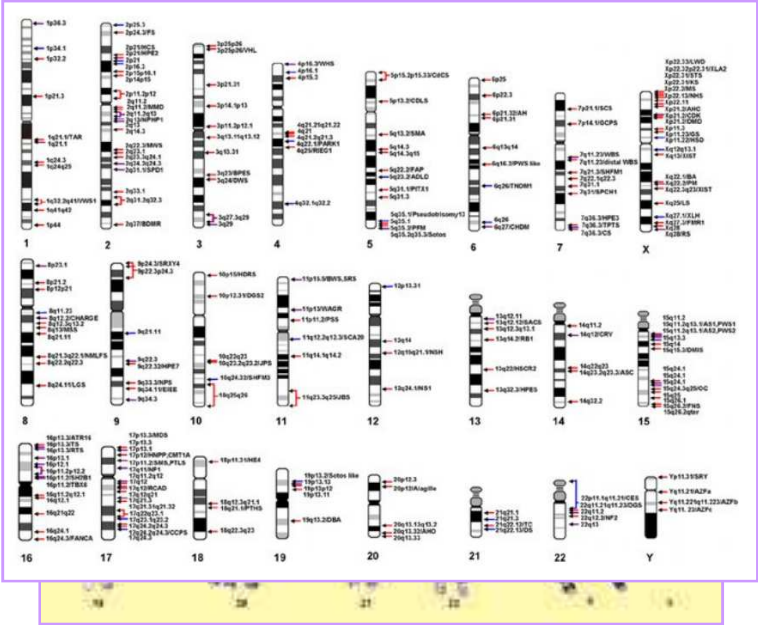
**CARIOTIPO
“MOLECOLARE”**
Microdelezioni o
microduplicazioni



Cariotipo Molecolare

COSA VEDE

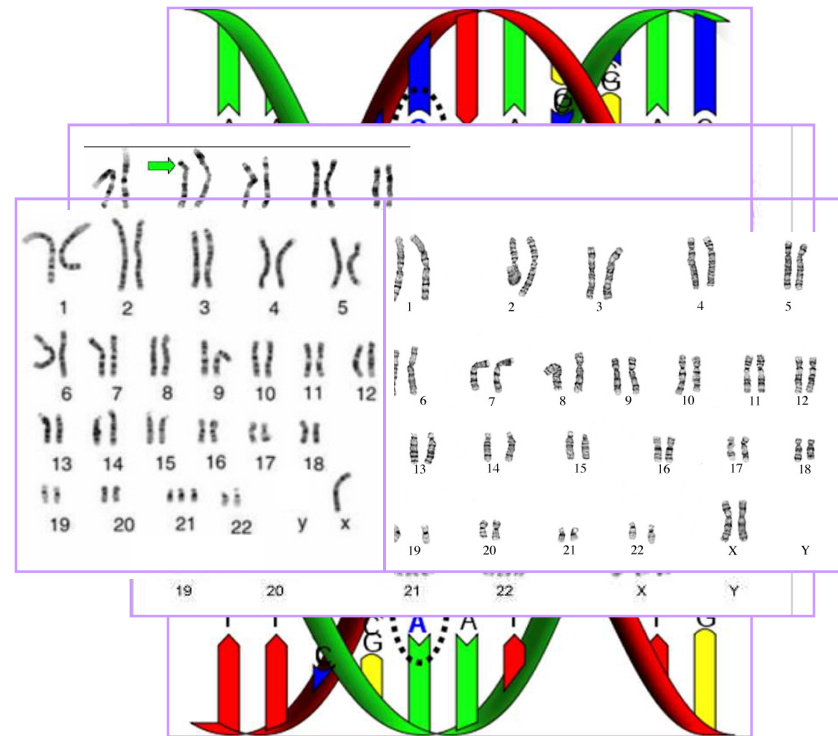
- Aneuploidie
- Microdelezioni
- Microduplicazioni



Cariotipo Molecolare

COSA NON VEDE

- Triploidie (?)
- Riarrangiamenti cromosomici bilanciati
- Aneuploidie a mosaico diluite
- Mutazioni puntiformi



Vantaggi e Svantaggi

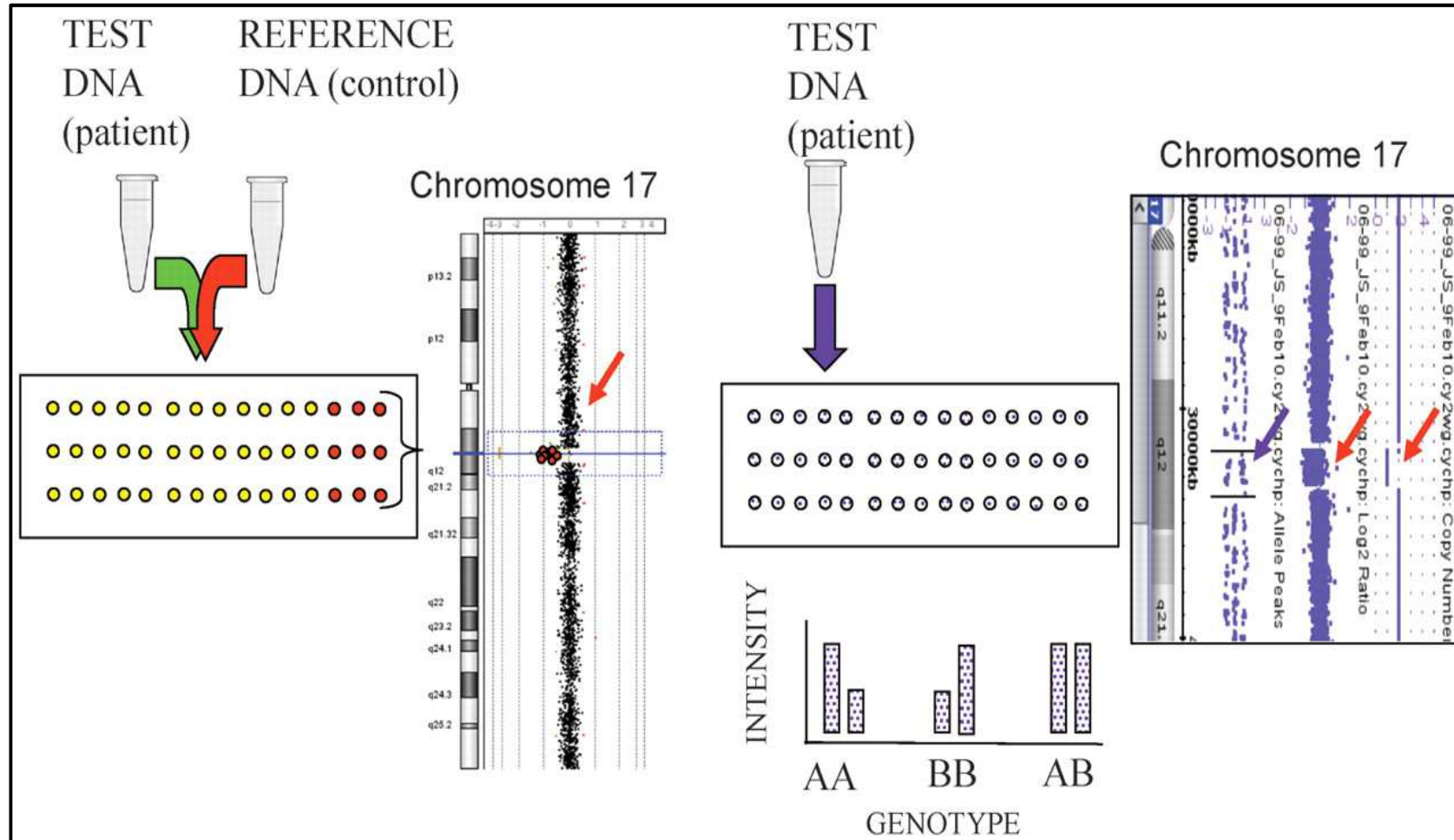
- Maggior resa
- Genome-wide
- Delinea microdelezioni /
microduplicazioni
(quali geni ci sono all'interno?)
- Riarrangiamenti bilanciati
- Non mappa gli sbilanciamenti
- Limite di definizione
- VoUS
- Incidental Findings



Array CGH

Vs

SNP Array

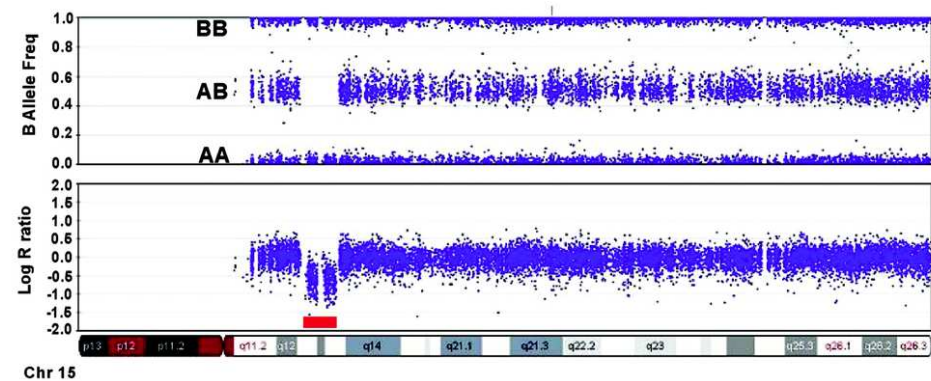
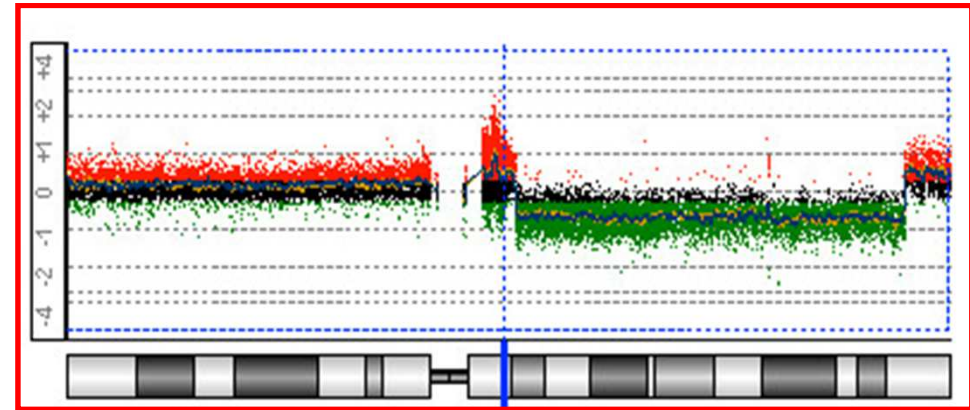


Array CGH

- 385,000 oligonucleotides with isothermal probes of 45-85 bp in length
- As of 2006, even high-resolution CGH (HR-CGH) arrays are accurate to detect structural variations (SV) at resolution of 200 bp
- **Metodica quantitativa** di analisi del DNA

Urban AE1, Korbelt JO, et al.

High-resolution mapping of DNA copy alterations in human chromosome 22 using high-density tiling oligonucleotide arrays Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 21;103(12):4534-9.

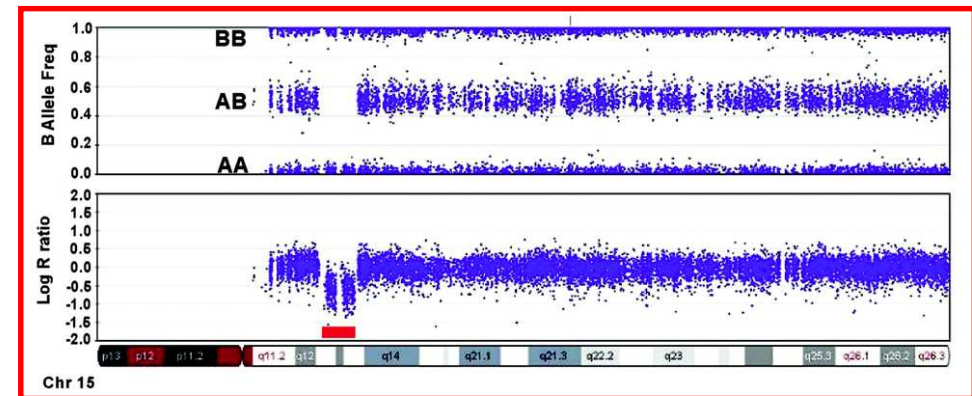
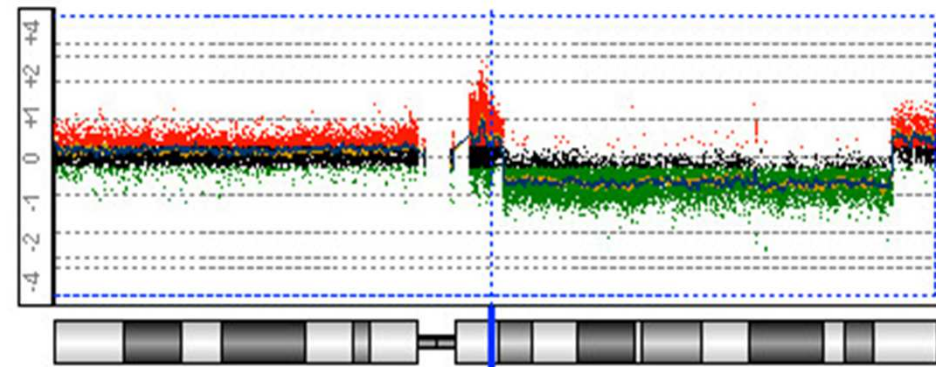


Read the complete PNAS article
at www.PNAS.org

PNAS
www.pnas.org

SNP Array

- Densita' attuale: fino a 5.000.000 SNPs
- Un piccolo laboratorio con 1 tecnico può processare 192 campioni ogni 3 giorni
- Questi vetrini possono caratterizzare le SNPs e identificare le CNVs e le ROH
- **Metodica quantitativa e qualitativa** di analisi del DNA



Hazelhurst S, et al. *Genetic diversity in black South Africans from Soweto.*

BMC Genomics. 2013 May 23;14:644
May A1 <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/14/644>

CASO CLINICO I

Donna 37 anni

Seconda gravidanza

Una bambina in salute

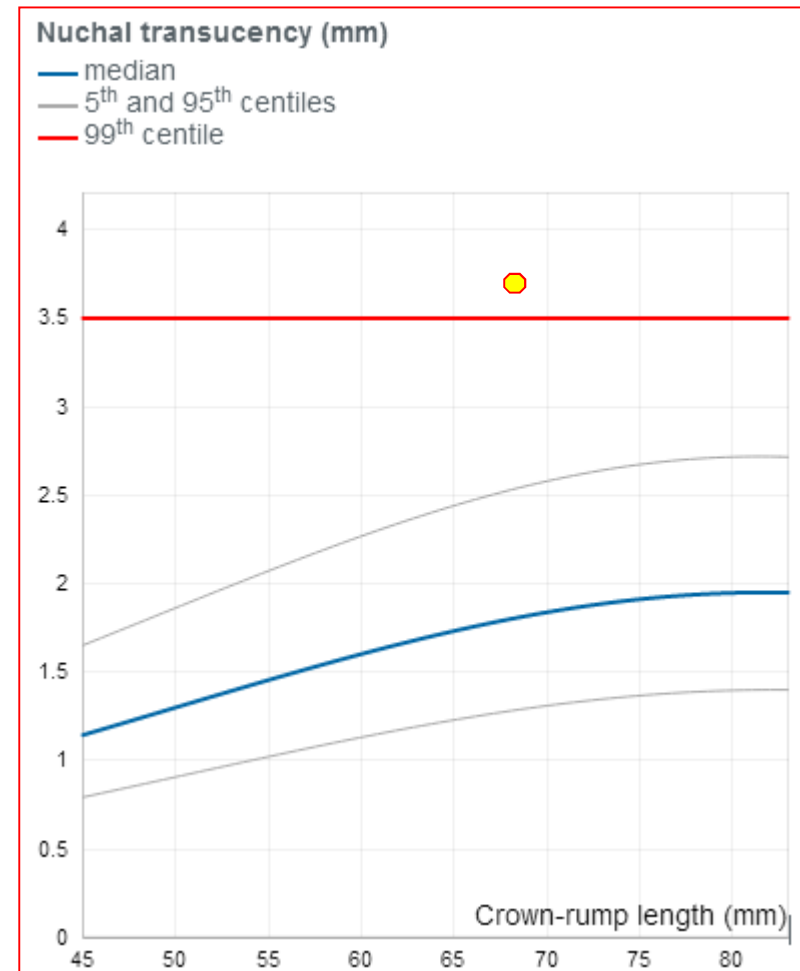
Negata consanguineità con il partner

Non familiarità per condizioni genetiche

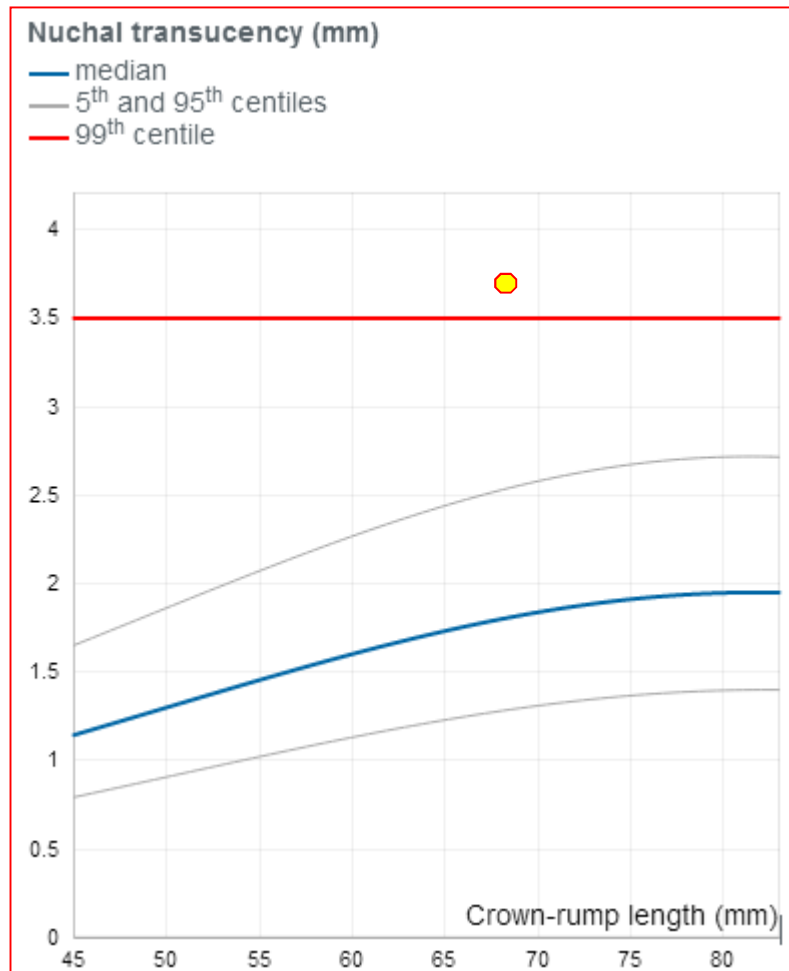
NT di 3,7 le viene proposto di eseguire un esame prenatale invasivo.

Firma consenso specifico per sapere:

- Cariotipo
- CNV patogenetiche legate al problema
- CNV patogenetiche non legate al problema
- VOUS



CASO CLINICO I



La donna decide per la villocentesi:

Cariotipo 46,XY

Si avviano gli array con risultato:

*arr[hg19] 17q21.31
(41,185,568-41,328,243)x1mat*

La delezione ereditata dalla madre contiene il gene *BRCA1* la cui delezione è associata ad aumentata incidenza di tumori soprattutto carico di mammella e ovaio.

Incidental findings e fenotipi non classici!!

Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide *FISHing* net!

Table 1

Unselected patients with the 22q11.2 deletion ($N = 30$)

| | Overt cleft palate | Congenital heart disease | Hypocalcemic seizures | Laryngeal web | Schizophrenia | VPI and vascular ring | Normal |
|---------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|---------------|---------------|-----------------------|--------|
| Adults (19) | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 13 |
| Children (11) | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |

VPI, velopharyngeal incompetence.



Nessun segno clinico

•68% adulti

•45% bambini

CASO CLINICO I

INCIDENTAL FINDINGS E L'IMPORTANZA DEL CONSENSO GENETICO



SIGU

Società Italiana di Genetica Umana

SIEOG

SOCIETÀ ITALIANA DI ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA
E METODOLOGIE BIOFISICHE

SEGRETERIA PERMANENTE E TESORERIA: Via dei Soldati, 25 ROMA - TELEFAX 06.688142 - Tel. 06.6875119 - C/C postale N. 20857009

Uso appropriato delle tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) nella diagnosi prenatale

Le seguenti Raccomandazioni Congiunte SIGU (*Società Italiana Genetica Umana*) e SIEOG (*Società Italiana di Ecografia Ostetrico-Ginecologica*) sostituiscono le precedenti del 2014

Possono anche essere individuate Copy Number Variations (CNVs) considerate “patogenetiche” o “probabilmente patogenetiche”, ma non correlate alle indicazioni per cui era stato richiesto la CMA. Queste CNVs rientrano tra gli eventi definiti come risultati incidentali (*Incidental Findings*, IF)

CASO CLINICO II

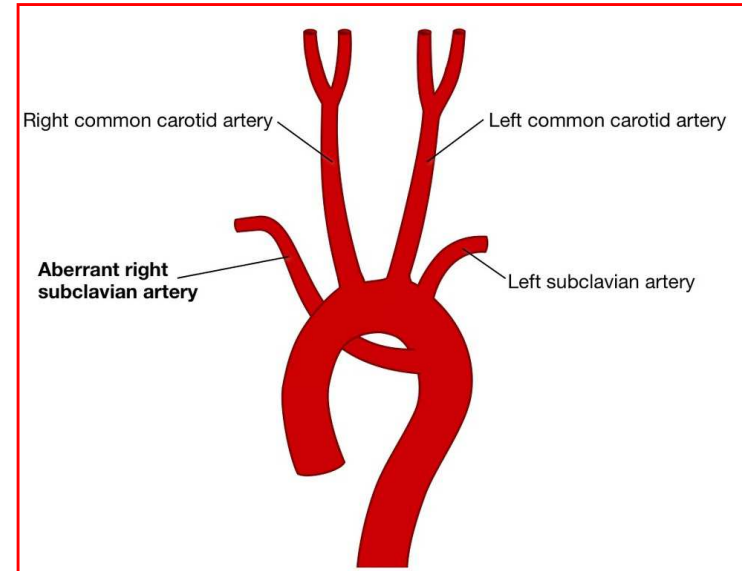
Donna 35 anni

Seconda gravidanza
Una precedente interruzione spontanea
nel primo trimestre

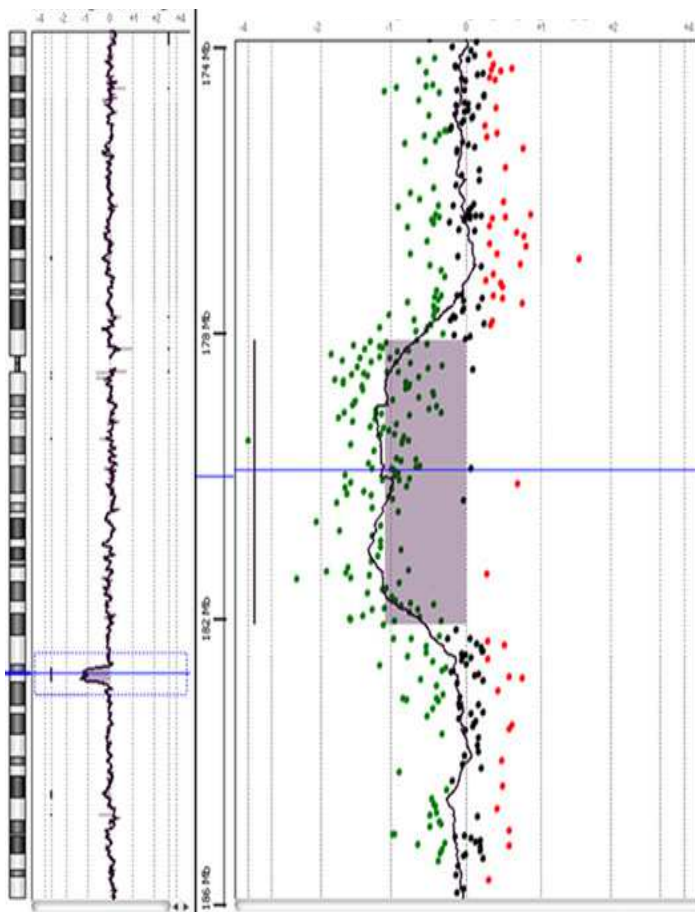
Negata consanguineità con il partner
Non familiarità per condizioni genetiche

All'ecografia della 20° sg riscontro di
ARSA e piede torto congenito

Le viene proposto di eseguire un esame
prenatale invasivo.



CASO CLINICO II



Cariotipo normale 46,XY

Risultato CGH array:

arr[GRCh37]

Xp22.13p22.12(18647261_19410257)x2 mat

duplicazione di origine materna comprendente
parzialmente il gene *CDKL5*

Neurodevelopmental and neurobehavioral characteristics in males and females with *CDKL5* duplications

Przemyslaw Szafranski^{1,6}, Sailaja Golla^{2,6}, Weihong Jin¹, Ping Fang¹, Patricia Hixson¹, Reuben Matalon², Daniel Kinney⁴, Hans-georg Bock⁵, William Craigen¹, Janice L Smith¹, Weimin Bi¹, Ankita Patel¹, Sau Wai Cheung¹, Carlos A Bacino¹ and Pawel Stankiewicz^{*1}

European Journal of Human Genetics (2015) 23,915–921

Tutte le duplicazioni descritte comprendono completamente il gene *CDKL5*

Che fare?

CASO CLINICO II

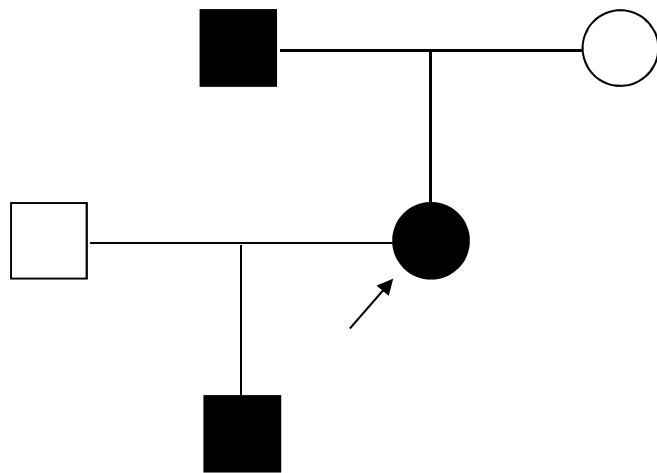
Cariotipo normale 46,XY

Risultato CGH array:

arr[GRCh37]

Xp22.13p22.12(18647261_19410257)x2 mat

duplicazione di origine materna comprendente
parzialmente il gene *CDKL5*



La signora ha ereditato la mutazione dal suo padre

Neurodevelopmental and neurobehavioral characteristics in males and females with *CDKL5* duplications

Przemyslaw Szafranski^{1,6}, Sailaja Golla^{2,6}, Weihong Jin¹, Ping Fang¹, Patricia Hixson¹, Reuben Matalon², Daniel Kinney⁴, Hans-georg Bock⁵, William Craigen¹, Janice L Smith¹, Weimin Bi¹, Ankita Patel¹, Sau Wai Cheung¹, Carlos A Bacino¹ and Paweł Stankiewicz^{*,1}

European Journal of Human Genetics (2015) 23,915–921

Signora e padre non presentano malattie particolari

CASO CLINICO II

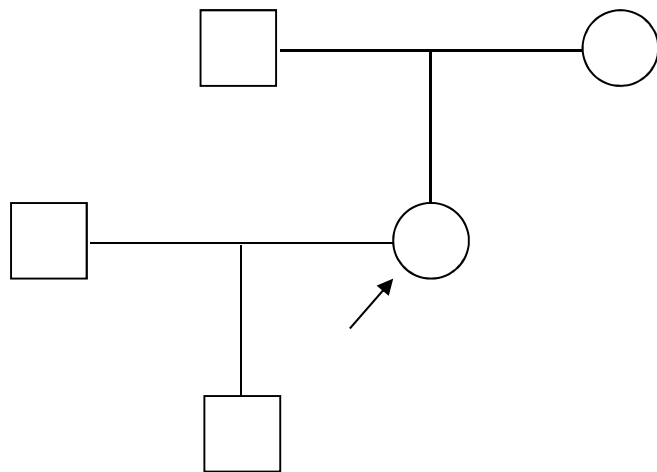
Cariotipo normale 46,XY

Risultato CGH array:

arr[GRCh37]

Xp22.13p22.12(18647261_19410257)x2 mat

duplicazione di origine materna comprendente
parzialmente il gene *CDKL5*



Neurodevelopmental and neurobehavioral characteristics in males and females with *CDKL5* duplications

Przemyslaw Szafranski^{1,6}, Sailaja Golla^{2,6}, Weihong Jin¹, Ping Fang¹, Patricia Hixson¹, Reuben Matalon², Daniel Kinney⁴, Hans-georg Bock⁵, William Craigen¹, Janice L Smith¹, Weimin Bi¹, Ankita Patel¹, Sau Wai Cheung¹, Carlos A Bacino¹ and Paweł Stankiewicz^{*,1}

European Journal of Human Genetics (2015) 23,915–921

Come finisce la storia di questa signora?

CASO CLINICO II

VOUS E DIFFICOLTA' DI INTERPRETAZIONE



SIGU

Società Italiana di Genetica Umana

SIEOG

SOCIETÀ ITALIANA DI ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA
E METODOLOGIE BIOFISICHE

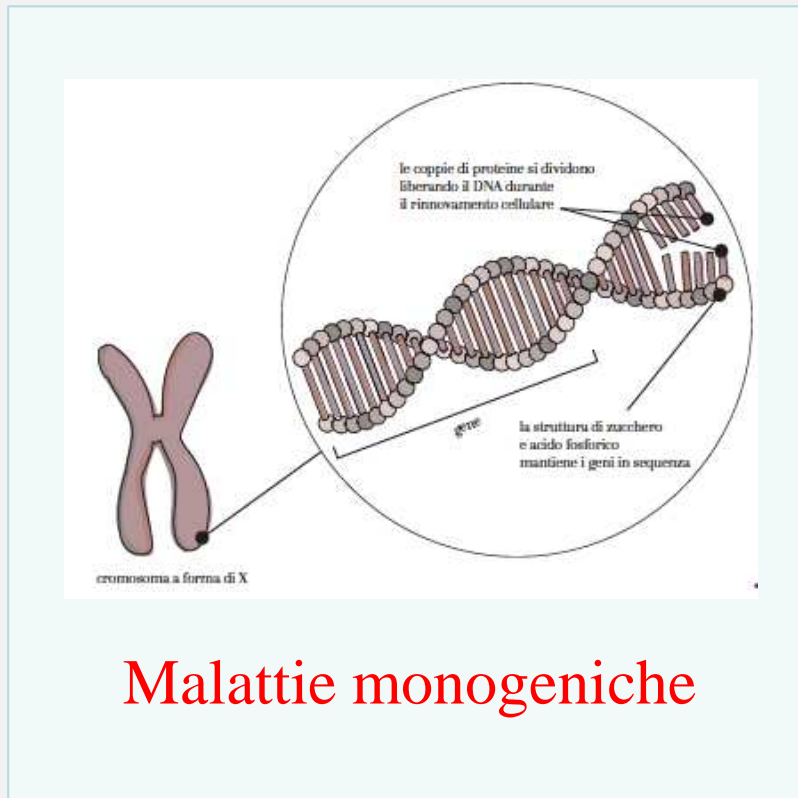
SEGRETERIA PERMANENTE E TESORERIA: Via dei Soldati, 25 ROMA - TELEFAX 06 6908142 - Tel. 06 6875119 - C/C postale N. 20857009

Uso appropriato delle tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) nella diagnosi prenatale

Le seguenti Raccomandazioni Congiunte SIGU (*Società Italiana Genetica Umana*) e SIEOG (*Società Italiana di Ecografia Ostetrico-Ginecologica*) sostituiscono le precedenti del 2014

La percentuale delle VoUS varia a seconda degli studi (1-3%), soprattutto in relazione con la diversità delle piattaforme utilizzate [Brady et al., 2013; Hillman et al., 2013; Klugman et al., 2013]. E' perciò indispensabile definire un filtro nella lettura e nell'interpretazione dei risultati della CMA.

Esistono altre malattie genetiche?



Sono il risultato di mutazioni in singoli geni

Possono essere:

Autosomiche dominanti: basta un gene mutato per avere la malattia

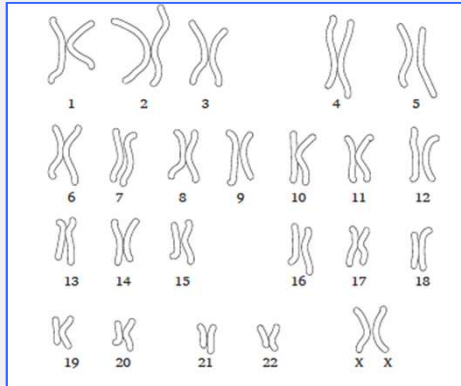
Autosomiche recessive: sono necessari entrambi i geni mutati per avere la malattia

X-linked: legati al cromosoma X

Non sono legate all'età materna

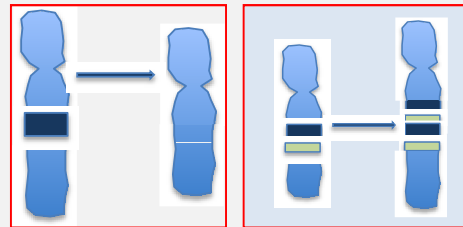
Indagabili soltanto se è nota la mutazione genetica o c'è un'indicazione specifica

Le malattie monogeniche



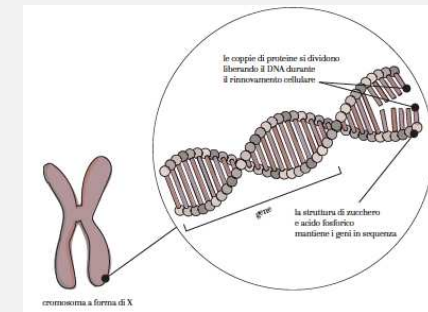
CARIOTIPO “STANDARD”

Numero o struttura dei cromosomi



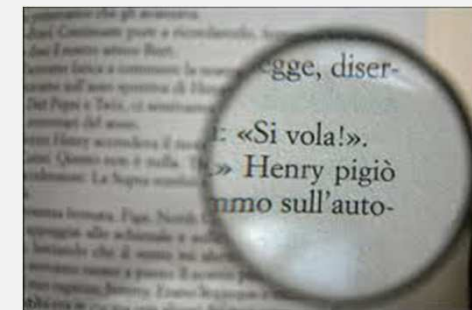
CARIOTIPO “MOLECOLARE”

Microdelezioni o microduplicazioni

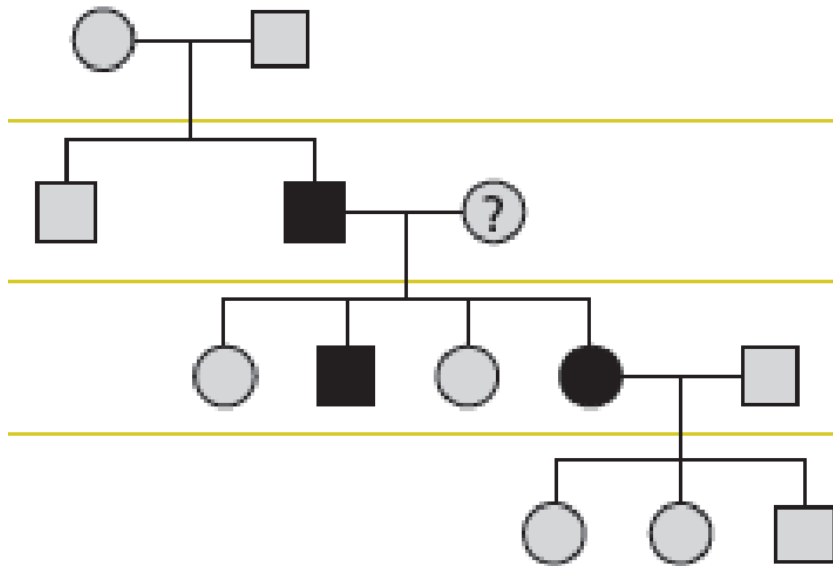


RICERCA MIRATA DELLA MUTAZIONE GENETICA

Malattie monogeniche



Patologie specifiche

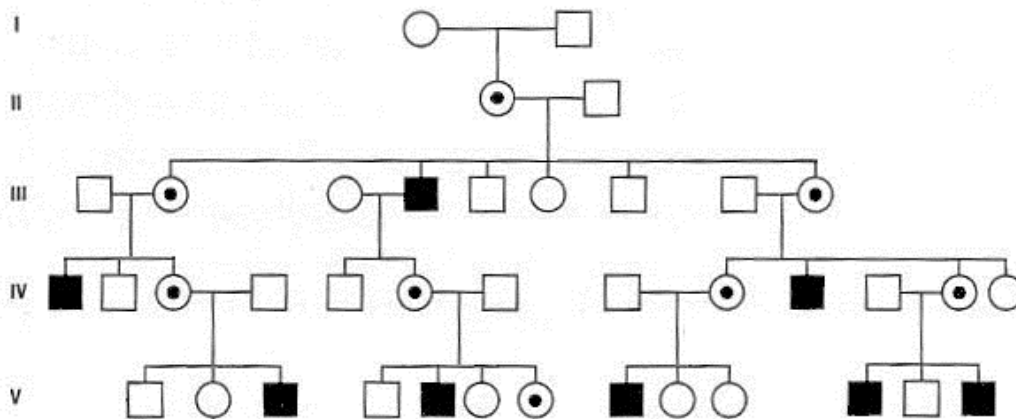


- Rischio di ricorrenza per cromosomopatie

- Rischio di ricorrenza per CNV

- Rischio di ricorrenza per mutazioni puntiformi

- Rischio di ricorrenza per patologie genetiche

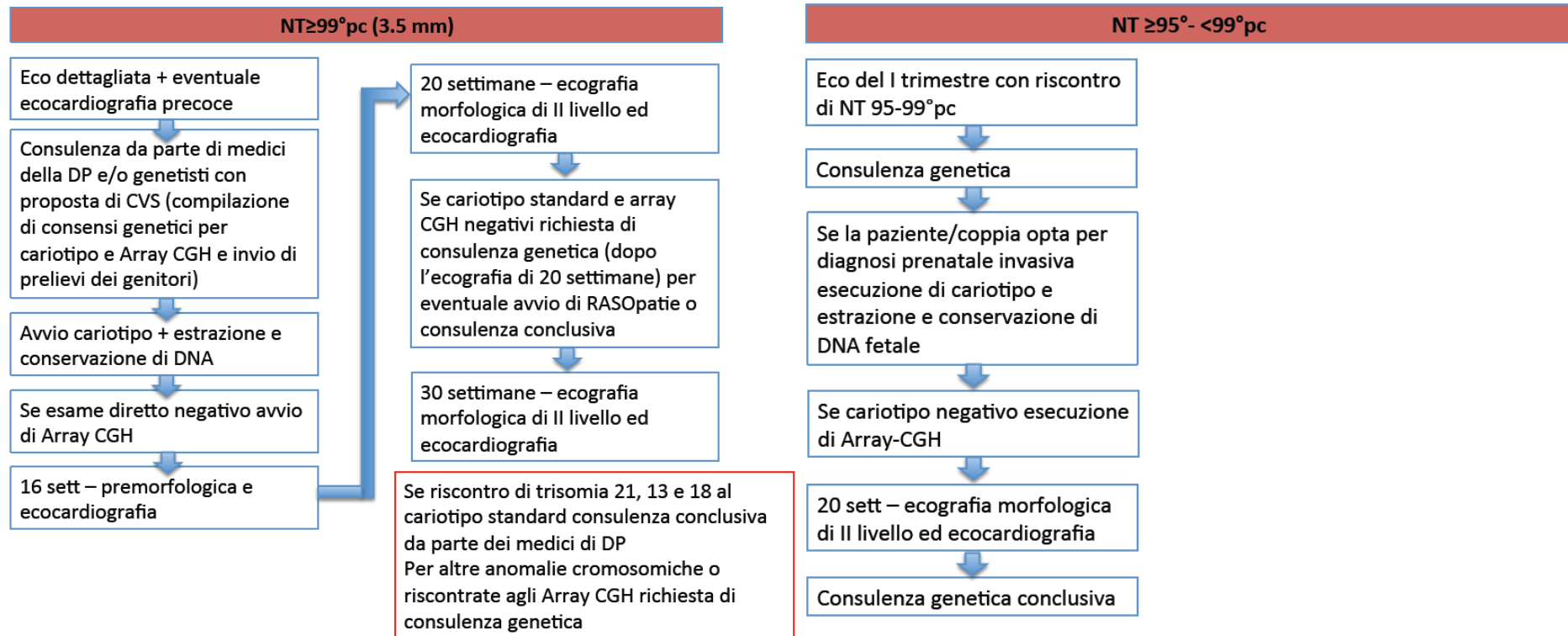


RICERCA DELLA MUTAZIONE

SPECIFICA

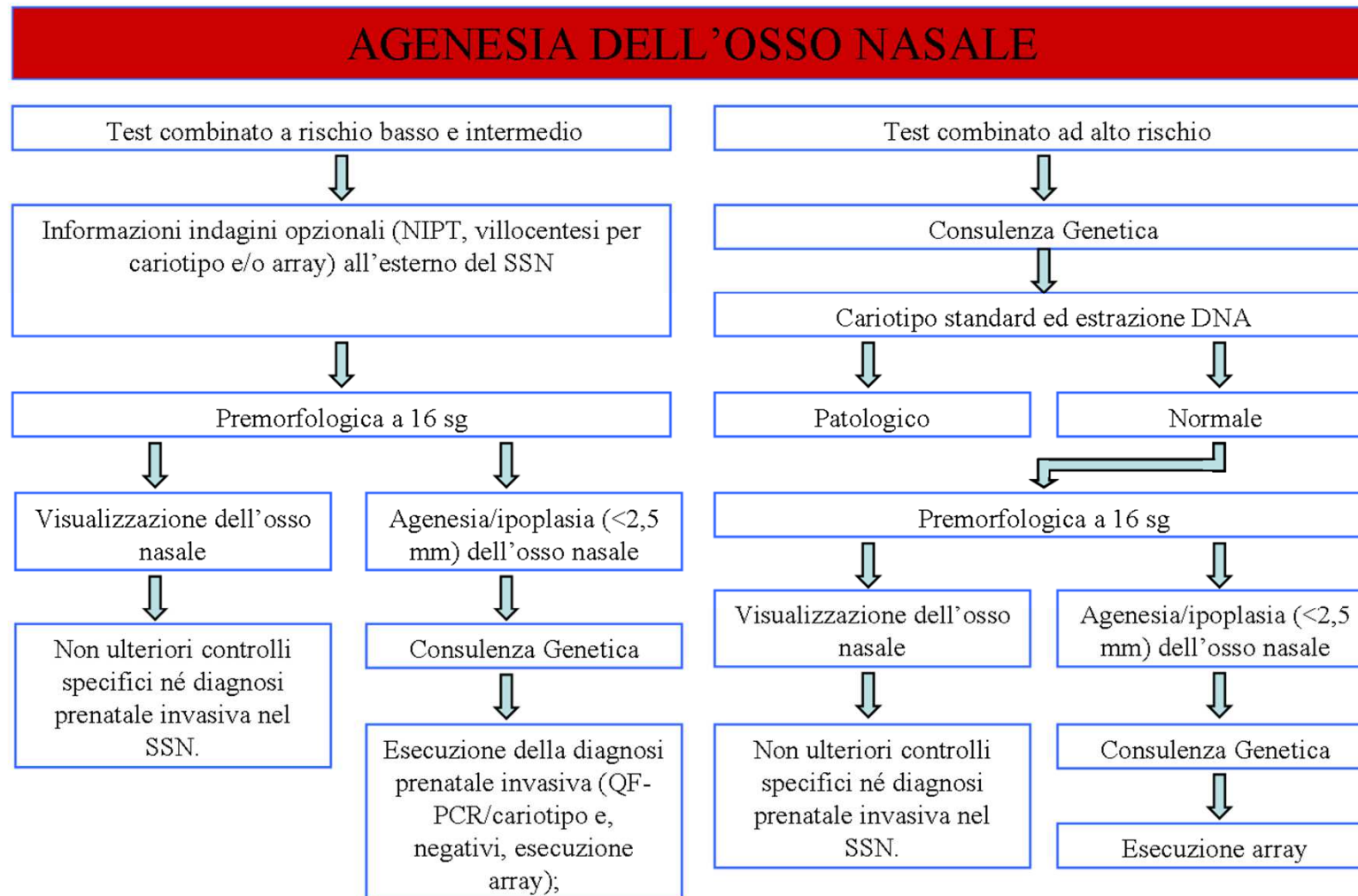
NT aumentata

Il Nostro Protocollo



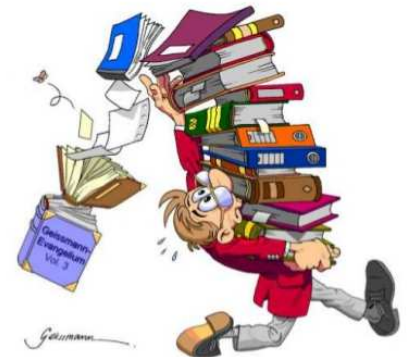
AGENESIA OSSO NASALE

Proposta di Protocollo



Take Home Messages

- Di ogni esame è necessario sapere capacità, limiti e tempi;
 - Esistono moltissime condizioni genetiche, non tutte indagabili in gravidanza;
 - Necessario saper gestire gli Incidental findings;
- Necessario conoscere la possibilità di fenotipi non classici;
- Necessario saper gestire le VoUS.



Acknowledgments



Flavio Faletra MD,
IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

flavio.faletra@burlo.trieste.it