

Elenco degli esami di Genetica Medica eseguiti dal Gruppo Artemisia

**DIRETTORE
RESPONSABILE:**

Dott. Alvaro Mesoraca

tel. 06 8505805

alvaro.mesoraca@artemisia.it

REFERENTI:

Biologia Molecolare:

Dott.ssa Antonella Cima

tel. 06 8505804

antonella.cima@artemisia.it

Citogenetica:

Dott. Domenico Bizzoco

tel. 06 8505806

domenico.bizzoco@artemisia.it

Citogenetica Molecolare

Dott. Ivan Gabrielli

Tel. 06 8505806

ivan.gabrielli@artemisia.it

Consulenza Genetica

Dott. Alvaro Mesoraca

Dott. Domenico Bizzoco

Dott. Ivan Gabrielli

ACCERTAMENTO DI PATERNITA'

Il test di riconoscimento di paternità è un test eseguito in laboratori attrezzati di biologia molecolare. E' un esame che serve per attribuire la paternità biologica di un soggetto messo a confronto con un altro. L'esame viene svolto mediante lo studio del DNA delle cellule, estratto dai linfociti del sangue periferico, dalle cellule presenti nelle urine o da altri campioni biologici. In particolare vengono analizzati sul DNA delle particolari sequenze, dette microsatelliti, ripetute da due a sette volte, denominate STR (Short Tandem Repeat), che vengono trasmesse dai genitori ai figli.

Lo studio della compatibilità biologica dei soggetti viene effettuata confrontando il genotipo emerso dallo studio dei microsatelliti analizzati sia sul DNA della saliva che su quello delle urine. L'attendibilità della risposta equivale al 100% nel caso di esclusione quando il pattern del DNA tra un presunto padre ed il figlio/a dovesse risultare diverso per più di due microsatelliti. Se il genotipo di un soggetto è per metà condiviso con quello del presunto padre e per l'altra metà con quello della madre, la probabilità della compatibilità biologica tra presunto padre e figlio/a è superiore al 99,99 %.

Negli ultimi tempi sempre più frequente è la richiesta di accertamenti di paternità da parte di coppie in materia di diritto di famiglia. Per acclarare il reale appartenenza biologica di un figlio ad un genitore i magistrati o le parti in causa si rivolgono a laboratori di Biologia Molecolare particolarmente attrezzati, affidabili, scientificamente all'avanguardia che possano fornire risposte di certezza nell'ambito di perizie giurate.

Il Laboratorio di Biologia Molecolare del Gruppo Artemisia dispone di tali caratteristiche ed è in grado di entrare in materia legale sotto le due diverse forme:

Come consulente tecnico di ufficio (CTU), su mandato specifico del magistrato;

come consulente tecnico di parte (CTP) su mandato di una di entrambe le parti in causa, fatti salvi i diritti di terzi e previo consenso informato da parte degli aventi diritto all'esame.

Dal punto di vista tecnico il test di riconoscimento di paternità o compatibilità biologica è un test eseguito in laboratori attrezzati di biologia molecolare. E' un esame che serve per attribuire la paternità biologica di un soggetto messo a confronto con un altro. L'esame viene svolto mediante lo studio del DNA delle cellule, estratto dai linfociti del sangue periferico, dalle cellule presenti nelle urine o da altri campioni biologici. In particolare vengono analizzati sul DNA delle particolari sequenze, dette microsatelliti, ripetute da due a sette volte, denominate STR (Short Tandem Repeat), che vengono trasmesse dai genitori ai figli.

Lo studio della compatibilità biologica dei soggetti viene effettuata confrontando il genotipo emerso dallo studio dei microsatelliti analizzati sia sul DNA della saliva che su quello delle urine. L'attendibilità della risposta equivale al 100% nel caso di esclusione quando il pattern del DNA tra un presunto padre ed il figlio/a dovesse risultare diverso per più di due microsatelliti. Se il genotipo di un soggetto è per metà condiviso con quello del presunto padre e per l'altra metà con quello della madre, la probabilità della compatibilità biologica tra presunto padre e figlio/a è superiore al 99,99 %.

MICRODELEZIONI DEL CROMOSOMA Y

Studi su pazienti azoospermici e oligospermici con delezioni molto piccole in Yq (microdelezioni) hanno permesso di identificare delle regioni del cromosoma, definite AZF (azoospermia factor) la cui integrità è fondamentale per la spermatogenesi in quanto contengono dei geni implicati nella maturazione degli spermatozoi. Il test per la ricerca delle microdelezioni consente di valutare se eventi di delezione hanno eliminato sequenze normalmente presenti sul cromosoma Y e coinvolte nella regolazione della spermatogenesi nell'uomo. Il test consiste nell'amplificazione mediante PCR di circa 20 sequenze monomorfe del cromosoma Y precedentemente identificate e mappate, conosciute come STS (Sequence Tagged Sites).

ACONDROPLASIA Frequenza:(1/25000 nati vivi).

L'accondroplasia è una malattia genetica caratterizzata da un mancato sviluppo armonico della cartilagine di accrescimento delle ossa lunghe degli arti. La cartilagine di accrescimento è quella parte dell'osso che nel bambino non è ancora saldata e che permette l'allungamento progressivo dell'osso stesso. La malattia provoca perciò gravi disturbi della crescita e risulta in una forma di nanismo (nanismo acondroplastico). Gli individui affetti da acondroplasia presentano le caratteristiche del nanismo: hanno una statura molto bassa e sono sproporzionati. Già alla nascita i bambini hanno la testa grande e

gli arti corti e tozzi, rispetto al resto del corpo. Altre caratteristiche sono la fronte prominente e la radice del naso infossata. La mano e le dita sono corte e tozze ("mano a tridente") e la parte bassa della colonna vertebrale è esageratamente curvata in avanti (lordosi lombare). Se superano il periodo critico, cioè quello infantile, i pazienti con acondroplasia hanno di solito aspettative di vita normale. Il gene coinvolto nell'Acondroplasia si trova sul cromosoma 4 e contiene l'informazione per produrre una proteina chiamata "recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3", o più brevemente FGFR3. L'alterazione del gene colpisce soprattutto le cellule della cartilagine di accrescimento, che tramite il processo di ossificazione endocondrale (che, in condizioni normali, è regolato negativamente dal FGFR3) permette l'allungamento dell'osso. Il 99% dei pazienti affetti ha la stessa mutazione, cioè lo stesso "errore" nel gene dell'FGFR3, consistente in una sola base nucleotidica alterata. L'acondroplasia si trasmette con modalità autosomica dominante, questo significa che è sufficiente una copia del gene FGFR3 mutato per dar luogo alla malattia. Non esistono portatori sani per l'acondroplasia. Una coppia composta da una persona affetta da Acondroplasia e da una persona normale ha il 50% di probabilità di avere un figlio affetto..

In circa 9 casi su 10 i pazienti affetti da Acondroplasia nascono da genitori assolutamente normali, a causa di alterazioni nel gene che avvengono negli spermatozoi e negli ovuli dei genitori. In questo caso, la possibilità di avere un altro figlio affetto è trascurabile ed è identica a quella di qualsiasi altra coppia normale. Nelle coppie in cui uno dei genitori è affetto, oppure quando vi sono evidenze ecografiche che fanno sospettare la malattia, è possibile esaminare il DNA fetale per stabilire se il nascituro è sano o è affetto. Per fare questo è necessario che la donna in gravidanza si sottoponga a un prelievo di villi coriali o di liquido amniotico.

Alfa-Feto Proteine su Liquido Amniotico

Descrizione: Valutazione del livello di alfafeto proteine presenti nel liquido amniotico al momento del prelievo come marker di patologie quali: spina bifida, sindrome di Down, gastroschisi, idrocefalia, ecc.

Metodo: Analisi mediante metodo immunoenzimatico a cattura di microparticelle (MEIA).

Campioni necessari : Liquido amniotico: il volume deve essere non inferiore ai 500 microlitri.

Referti: massimo due giorni dall'arrivo del campioni

ANEMIA FALCIFORME Frequenza: variabile.

L'anemia falciforme è una malattia genetica del sangue, caratterizzata da anemia cronica (scarsità di globuli rossi e di emoglobina) e da episodi dolorosi più o meno frequenti in varie parti del corpo, causati dall'occlusione dei vasi sanguigni.

L'AF prende il nome dalla forma "a falce" che assumono i globuli rossi dei malati, ed è particolarmente frequente nelle regioni del mediterraneo (soprattutto in Africa).

Si trasmette geneticamente con una modalità chiamata autosomica recessiva. In altre parole, un individuo presenta i sintomi della malattia solo se possiede un'alterazione in entrambe le copie del gene per l'emoglobina beta che possiede. Chi invece ha una copia del gene normale e una alterata è un portatore sano e non presenta alcun sintomo. Questo significa che un bambino malato può nascere solo se entrambi i genitori sono portatori sani dell'alterazione genetica che provoca la malattia. Una coppia di portatori sani avrà una probabilità del 25%, ad ogni gravidanza, di concepire un figlio o una figlia malati, del 50% di avere un figlio o una figlia portatori sani, del 25% di avere un figlio o una figlia sani e non portatori. Per le coppie in cui uno dei partner appartenga ad una famiglia a rischio, un colloquio con un consulente genetista è indispensabile per valutare le possibilità di dare alla luce figli affetti dalla malattia. I portatori sani sono facilmente identificabili con un esame del sangue ed è anche possibile effettuare la diagnosi prenatale.

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE TIPO I, II, III

Frequenza: 1/400 000 nati vivi (SMA I); 1/200 000 nati vivi (SMA II); 1/100 000 nati vivi (SMA III)

Le atrofie muscolari spinali (SMA) sono un gruppo di malattie ereditarie in cui vengono colpite le cellule nervose delle corna anteriori del midollo spinale. Esistono diverse forme di SMA, che vengono distinte in base alla gravità della malattia, all'età di esordio e alle modalità di trasmissione. In genere, prima compaiono i sintomi tanto più severa è la prognosi.

SMA di tipo I (malattia di Werdnig-Hoffmann). La SMA tipo I è la forma più grave. La malattia ha un esordio precoce, intorno al terzo-sesto mese di vita, e in alcuni casi si può evidenziare prima della nascita, con una diminuzione dei movimenti fetali nel terzo trimestre.

SMA di tipo II (forma cronica infantile). La SMA tipo II inizia nell'infanzia, con sintomi simili alla SMA I, ma progredisce più lentamente. La gravità e la sopravvivenza dei malati sono variabili e difficilmente prevedibili.

SMA di tipo III (malattia di Kugelberg-Welander). La SMA tipo III viene denominata anche atrofia muscolare spinale benigna perché l'insorgenza è in età giovanile e la malattia progredisce in modo lento; rispetto alle altre forme la prognosi è quindi meno grave. I primi sintomi possono essere l'andatura incerta e segni simili a quelli della distrofia muscolare, come il segno di Gowers positivo, che in un primo momento possono falsare la diagnosi.

Il gene responsabile delle tre forme di atrofia spinale è stato identificato ed è localizzato sul cromosoma 5. Si tratta del gene necessario per la produzione di una proteina chiamata SMN (survival of motoneurons=fattore di sopravvivenza dei motoneuroni), che sembra avere un ruolo nelle funzioni del nucleo cellulare, specialmente nelle cellule nervose.

La modalità di trasmissione è di tipo autosomico recessivo, perciò gli individui malati possono nascere solo se entrambi i genitori sono portatori (spesso asintomatici) dell'anomalia genetica. Per una coppia di genitori portatori sani, vi è un rischio del 25% di generare un bambino malato, maschio o femmina; il 50% di possibilità di avere un bambino o una bambina sani ma portatori; il 25% di possibilità di avere un figlio o una figlia sani e non portatori. Occasionalmente per la SMA di tipo III sono state descritte famiglie con trasmissione legata al cromosoma X, ma sono molto rare. Oggi è possibile identificare i portatori sani delle SMA attraverso l'analisi del DNA. Nelle famiglie in cui si siano già verificati casi della malattia è possibile ricorrere alla consulenza genetica ed eventualmente alla diagnosi prenatale.

Cariotipo su liquido amniotico

Descrizione: Identificazione di anomalie genetiche legate ad aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali. Metodo: Coltura primaria di amniociti fetali con il metodo in fiasca, allestimento vetrini, bandeggi e con successiva lettura al microscopio ottico con cariotipizzazione mediante sistema d'analisi immagine in rete computerizzato. Campioni necessari : Liquido amniotico prelevato in quantità non inferiore ai 15 ml in provette sterili conservate a temperatura ambiente. Si prega di inviare il campione non oltre le 48 ore dal prelievo. Referti: al massimo entro 15-18 giorni dall'arrivo del campione

Cariotipo su materiale abortivo

Descrizione: Identificazione di anomalie genetiche legate ad aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali. Metodo: Coltura in fiasche di materiale placentare, villi coriali, e trofoblasto allestimento vetrini, bandeggi e successiva lettura al microscopio ottico con cariotipizzazione mediante sistema d'analisi immagine in rete computerizzato. Campioni necessari : Materiale abortivo, villi, materiale placentare e trofoblasto in provetta o contenitore sterile contenente soluzione fisiologica da recapitare entro 48-72 presso i nostri centri. Referti: al massimo entro 15-18 giorni dall'arrivo del campione

Cariotipo su sangue fetale

Descrizione: Identificazione di anomalie genetiche legate ad aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali. Metodo: Coltura a 72 ore di linfociti fetale prelevati mediante cordocentesi. Incubazione a 37°C allestimento vetrini, bandeggi e successiva lettura al microscopio ottico con cariotipizzazione mediante sistema d'analisi immagine in rete computerizzato. Campioni necessari : Sangue fetale prelevato in quantità non inferiore a 2 cc, con addizione di 4 gocce di Eparina di sodio, inviato a temperatura ambiente non oltre le 48 ore dal prelievo. Referti: al massimo entro 5 giorni lavorativi dall'arrivo del campione. In casi urgenti la consegna può avvenire in tempi inferiori da stabilire con il personale addetto all'esecuzione dell'esame.

Cariotipo su sangue periferico

Descrizione: Identificazione di anomalie genetiche legate ad aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali. Metodo: Coltura a 72 ore di linfociti circolanti mediante incubazione a 37 °C allestimento vetrini, bandeggi e successiva lettura al microscopio ottico con cariotipizzazione mediante sistema d'analisi immagine in rete computerizzato. Campioni necessari : Sangue Periferico prelevato in quantità non inferiore a 5 cc, quando possibile, con addizione di 4 gocce di Eparina di sodio, inviato a temperatura ambiente non oltre le 48 ore dal prelievo. Referti: al massimo entro 10 giorni lavorativi dall'arrivo del campione. In casi urgenti la consegna può avvenire in tempi inferiori da stabilire con il personale addetto all'esecuzione dell'esame.

Cariotipo su villi coriali

Descrizione : Identificazione di anomalie genetiche legate ad aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali. Metodo: metodo diretto ed indiretto. Il metodo diretto prevede l'allestimento dei vetrini con una coltura a breve termine di 12 ore, bandeggi e successiva lettura al microscopio ottico con cariotipizzazione mediante sistema d'analisi d'immagine in rete computerizzato. Il metodo indiretto prevede l'allestimento dei vetrini con una coltura a lungo termine, bandeggi e successiva lettura al microscopio ottico con cariotipizzazione mediante sistema d'analisi immagine in rete computerizzato. Campioni necessari : Villi coriali prelevati in quantità non inferiore ai 20 mg in una provetta sterile contenente soluzione fisiologica. Referti: Analisi diretta non oltre le 48 ore. Analisi indiretta entro 15-18 giorni dall'arrivo del campione.

DISTROFIA MIOTONICA Frequenza: 1/10 000 nati vivi

Si tratta di una malattia multisistemica, molto frequente nella popolazione, caratterizzata dal fenomeno miotonico, cioè dalla difficoltà al rilasciamento muscolare dopo una contrazione volontaria o indotta (per esempio dalla percussione con il martelletto nel corso dell'esame neurologico).

Si tratta di una malattia autosomica dominante, cioè non legata al sesso, con rischio di ricorrenza pari al 50% ad ogni gravidanza. La malattia è causata dall'anomala espansione di tre basi di un gene situato sul cromosoma 19 (gene DMPK). Tanto maggiore è il numero di triplette (ripetizione di tre basi) tanto più grave è la malattia, tanto più precoce è l'esordio. Questa anomala espansione aumenta di generazione in generazione e di conseguenza l'esordio della malattia è via via più precoce e la sintomatologia più grave: è il fenomeno dell'anticipazione.

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE Frequenza:1,5/10000

E' una forma di distrofia muscolare trasmessa come carattere legato all'X che determina degenerazione progressiva delle fibre muscolari. E' dovuta all'assenza di una proteina detta Distrofina. L'assenza di questa proteina determina una serie di eventi che portano a degenerazione del tessuto muscolare, che viene sostituito da tessuto fibroso e adiposo. La conseguenza clinica è una progressiva perdita di forza muscolare con conseguente progressiva perdita delle abilità motorie.

I sintomi cominciano a vedersi più o meno intorno ai tre anni di vita. I genitori notano che il bambino ha difficoltà nel correre, salire le scale, alzarsi da terra, non riesce a saltare. Questi problemi sono dovuti al prevalente interessamento dei muscoli del cingolo pelvico e in particolare dei muscoli glutei. Più variabile per età e gravità è il coinvolgimento cardiaco, che consiste nell'insorgere di una cardiomiopatia dilatativa. In alcuni casi insorge in tempi relativamente precoci e acquista un'importanza dominante nell'evoluzione clinica. L'aspettativa di vita dei soggetti affetti è ridotta proprio a causa delle complicanze cardiache e respiratorie. Solo i soggetti di sesso maschile presentano i sintomi della malattia, mentre le femmine portano l'alterazione genica senza manifestazioni cliniche, tranne rari casi nei quali il fenotipo è comunque lieve. Nelle femmine infatti abbiamo due cromosomi X e la copia "sana" del gene può compensare l'altra. Nei soggetti di sesso femminile si possono riscontrare: aumento del livello di Creatin Kinasi (CK) nel siero, a volte polpacci voluminosi e lievi deficit di forza; nel corso degli anni le femmine portatrici possono sviluppare problemi cardiaci. Il gene della Distrofina è molto grande e le alterazioni responsabili della malattia possono essere delezioni (cioè perdita di alcuni frammenti), mutazioni puntiformi (cioè sostituzioni nucleotidiche) o anche duplicazioni.

EMOCROMATOSI EREDITARIA Frequenza: 1/1.500-2.000(Italia)

L'emocromatosi è una patologia causata dall'accumulo di un'eccessiva quantità di ferro nell'organismo, che causa danni ad alcuni organi importanti, come il fegato, il pancreas ed il cuore. L'EC ereditaria è dovuta ad alterazioni genetiche il cui effetto è quello di provocare un eccessivo assorbimento di ferro da parte dell'intestino, con conseguente accumulo di questo metallo in altri organi e tessuti.

Esistono almeno 4 forme diverse di emocromatosi che si differenziano per i geni coinvolti e per la gravità dei sintomi, e sono: emocromatosi di tipo 1 o forma comune, emocromatosi di tipo 2 o forma giovanile, emocromatosi di tipo 3 e emocromatosi di tipo 4.

Il gene responsabile della forma più comune di EC, denominato HFE, è localizzato sul braccio corto del cromosoma 6 e si trova molto vicino ai geni HLA, cioè ai geni che determinano l'istocompatibilità. Il gene HFE contiene l'informazione per la produzione di una proteina importante nella regolazione dell'assorbimento del ferro, anche se la sua funzione esatta è ancora oggetto di studio. Nelle persone affette da EC, questo gene presenta delle alterazioni (mutazioni) che ne alterano la funzione.

SINDROME DI MARTIN BELL Frequenza: 1/4.000 maschi; 1/6.000 femmine

La sindrome del cromosoma X fragile (FraX) è la forma più comune di ritardo mentale dopo la sindrome di Down e la più frequente fra quelle ereditarie. La malattia è causata dall'alterazione di un gene chiamato FMR1 (Fragile Mental Retardation 1), situato nel cromosoma X. Questa alterazione nella maggior parte dei casi porta all'assenza o alla carenza della proteina FMRP codificata da questo gene. La funzione di FMRP non è ancora nota con certezza, ma la proteina sembra essere implicata nei processi neuronali che stanno alla base dell'apprendimento e della memoria. Il nome "X fragile" deriva dal fatto che l'alterazione del gene FMR1 provoca delle modificazioni nella struttura del cromosoma X, che al microscopio presenta una strozzatura in un punto preciso (quello in cui è situato il gene).

Colpisce più frequentemente i maschi rispetto alle femmine, dato che queste ultime possiedono 2 copie del cromosoma X. Il gene coinvolto, l' FMR1, codifica per una proteina, chiamata FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), di cui non è ancora chiara la funzione. Nella maggior parte dei casi di FraX l'alterazione responsabile della sindrome consiste nell'espansione, attraverso le generazioni, di un tratto di DNA di questo gene, composto da tre basi nucleotidiche ripetute (CGG). Mentre nelle persone normali queste basi sono ripetute in un numero variabile da 6 a 55 volte, nelle persone malate sono ripetute più di 200 volte.

EMOFILIA Frequenza: 1/10 000 maschi (emofilia A); 1/50 000 maschi (emofilia B)

L'emofilia è una malattia ereditaria dovuta ad un difetto della coagulazione del sangue. I due tipi di emofilia A e B sono causati dall'alterazione di due geni diversi, situati entrambi sul cromosoma X. La coagulazione è il processo con cui, in caso di fuoriuscita dai vasi sanguigni, il sangue forma un "tappo" composto da piastrine, cellule del sangue e fibrina, un componente del plasma.

La coagulazione è un processo complesso, che comporta l'attivazione di numerose proteine del plasma in una specie di reazione a catena. Due di queste proteine, il fattore VIII ed il fattore IX -che vengono prodotte dal fegato- sono assenti o difettose nelle persone affette da emofilia. Esistono due forme diverse di emofilia:

- emofilia A, causata da deficienza di fattore VIII
- emofilia B, causata da deficienza del fattore IX.

Forma grave, in cui l'attività coagulativa è inferiore all'1% del normale. Le persone affette dalla forma grave rischiano di avere gravi emorragie in seguito ad estrazioni dentarie, operazioni chirurgiche o ferite. Un pericolo serio è la possibilità di emorragie interne apparentemente spontanee, anche dopo traumi talmente lievi da passare quasi inosservati. Microtraumi possono causare ripetute emorragie nelle articolazioni (chiamate emartri), causando dolori e rigidità articolare. Altri sintomi più rari sono la

presenza di sangue nelle urine (ematuria) o emorragie intracraniche, che sono estremamente pericolose. La forma grave colpisce circa il 60-70 per cento delle persone affette da emofilia ed i primi sintomi si verificano in genere quando il bambino comincia a camminare.

Forma moderata o lieve, in cui le emorragie spontanee sono molto meno frequenti, così come i problemi articolari. Alcune persone hanno una forma talmente lieve di emofilia che può passare inosservata ed essere diagnosticata per caso in età adulta.

La trasmissione della malattia è legata al sesso: colpisce solo i maschi, mentre le femmine sono portatrici sane. Una madre portatrice sana avrà ad ogni gravidanza 1 probabilità su 2 di concepire un figlio maschio malato, e 1 su 2 di avere una figlia portatrice. Non esistono maschi portatori sani. I figli (maschi) di uomini malati sono sani (se la madre non è portatrice) mentre le figlie saranno tutte portatrici.

E' possibile la diagnosi genetica, sia prenatale che post natale, analizzando le mutazioni dei geni coinvolti. La diagnosi deve essere preceduta da una consulenza genetica

FIBROSI CISTICA Frequenza: 1:2.000 – 3000 nati

Nella sua forma più grave, la fibrosi cistica colpisce diversi organi, principalmente il pancreas (da cui il nome fibrosi cistica del pancreas), i polmoni, il fegato, l'intestino. Il danno al pancreas è precocissimo e provoca difficoltà nella digestione e nell'assimilazione dei grassi. Il danno polmonare compare più o meno tardi con infezioni ripetute fino all'infezione cronica che danneggia, in maniera progressiva e irreversibile il tessuto polmonare. Oltre a queste principali manifestazioni la fibrosi cistica provoca diabete (15% dei pazienti giovani adulti), malattia epatica grave (3% dei pazienti giovani), pancreatiti ricorrenti, sterilità maschile (quasi sempre), sterilità femminile (alcuni casi), sinusite e poliposi nasale, occlusioni intestinali. Circa il 20% dei pazienti non presenta le manifestazioni intestinali (il pancreas è sufficiente). Vi sono poi forme a decorso lieve che si manifestano tardivamente, forme dette atipiche, di cui ci si può accorgere da adulti e, infine, forme che si limitano alla sterilità maschile e non si associano ad alcun altro sintomo della malattia classica.

Le stesse mutazioni del gene CFTR si ritrovano in pazienti con diversa espressione della malattia. E' una malattia recessiva ed i portatori non presentano alcuna manifestazione. Per avere la fibrosi cistica bisogna ereditare i geni mutati da entrambi i genitori. I portatori sani di Fibrosi Cistica sono stati stimati, nella popolazione Italiana, nella misura di 1:25-30. Le indagini genetiche per sapere quali siano le mutazioni presenti, possono essere eseguite attraverso l'ausilio di diverse metodologie analitiche che, in ogni caso, portano all'identificazione di circa l'80-85% delle mutazioni note. La diagnosi prenatale è possibile allorché si conoscono le mutazioni familiari oppure quando vi sono sospetti sulla presenza di un feto affetto dalla malattia. Il materiale biologico utilizzabile in diagnosi prenatale può essere rappresentato sia da villi coriali che liquido amniotico. Ogni qualsiasi esame eseguito per la ricerca delle mutazioni della Fibrosi Cistica deve essere preceduto da una consulenza genetica.

FISH in interfase su Liquido Seminale

Descrizione:Identificazione del corretto assetto cromosomico delle linee cellulari germinali maschili per casi di ipofertilità e/o pluriabortività. Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari: Liquido seminale intero prelevato dopo 5 giorni di astinenza in un contenitore sterile per urine. Il campione deve pervenire in giornata presso i nostri centri. Referti: 15 giorni dall'arrivo dei campioni

FISH in interfase su Materiale Abortivo

Descrizione:Identificazione delle principali sindromi determinate da aberrazioni cromosomiche di tipo numerico su Materiale Abortivo: metodo diretto ed indiretto (coltura).

Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza.

Campioni necessari: Materiale abortivo :villi, materiale placentare e trofoblasto in provetta sterile contenente soluzione fisiologica da recapitare il prima possibile presso i nostri centri. Referti: 48 ore dall'arrivo dei campioni

FISH in interfase su Sangue Fetale

Descrizione:Identificazione delle principali sindromi derminate da aberrazioni cromosomiche di tipo numerico su Sangue fetale. Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari: Sangue fetale prelevato in quantità non inferiore a 5 cc quando possibile, con addizione di 4 gocce di Eparina di Sodio, inviato a temperatura ambiente non oltre le 48 ore dal prelievo. Referti: 48 ore dall'arrivo dei campioni

FISH in interfase su Villi Coriali

Descrizione:Identificazione delle principali sindromi determinate da aberrazioni cromosomiche di tipo numerico su Villi Coriali: metodo diretto ed indiretto (coltura). Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari: Villi coriali in una provetta sterile contenente soluzione fisiologica. Referti: 48 ore dall'arrivo dei campioni

FISH in metafase (Chromosome Painting) su colture da liquido amniotico

Descrizione: Caratterizzazione e conferma molecolare di aberrazioni cromosomiche di tipo strutturale su cariotipo da liquido amniotico.

Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari: . Liquido amniotico prelevato in quantità non inferiore ai 20 ml in provette sterili tenute a temperatura ambiente da mettere in coltura Referti: 20 giorni dall'arrivo dei campioni

FISH in metafase (Chromosome Painting) su colture da Villi Coriali

Descrizione: Caratterizzazione e conferma molecolare di aberrazioni cromosomiche di tipo strutturale su cariotipo da Villi Coriali.

Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza.
Campioni necessari : . Villi coriali in provetta sterile contenente soluzione fisiologica da mettere in coltura.
Referti: 20 giorni dall'arrivo dei campioni

FISH in metafase (Chromosome Painting) su colture di Materiale abortivo

Descrizione: Caratterizzazione e conferma molecolare di aberrazioni cromosomiche di tipo strutturale su cariotipo da materiale abortivo . Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari : Materiale abortivo placentare, trofoblasto e villi in provetta sterile contenente soluzione fisiologica da recapitare il prima possibile presso i nostri centri. Referti: 10 giorni dall'arrivo dei campioni

FISH in metafase (Chromosome Painting) su colture di sangue fetale

Descrizione: Identificazione e conferma molecolare di aberrazioni cromosomiche di tipo strutturale su cariotipo da sangue fetale. Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari : . Sangue fetale prelevato in quantità non inferiore a 5 cc. con addizione di 4 gocce di Eparina di Sodio, inviato a temperatura ambiente non oltre le 48 ore dal prelievo da mettere in coltura. Referti: 7 giorni dall'arrivo dei campioni

FISH in metafase (Chromosome Painting) su colture di sangue periferico

Descrizione: Identificazione e conferma molecolare di aberrazioni cromosomiche di tipo strutturale su cariotipo da sangue periferico. Metodo: Analisi mediante Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) su preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti e successiva lettura al microscopio a fluorescenza. Campioni necessari : . Sangue periferico prelevato in quantità non inferiore a 5 cc. con addizione di 4 gocce di Eparina di Sodio, inviato a temperatura ambiente non oltre le 48 ore dal prelievo da mettere in coltura. Referti: 7 giorni dall'arrivo dei campioni

IPOCONDROPLASIA Frequenza 1:30000

L'ipocondroplasia (ICP), è un'osteochondroplasia rappresentata da displasia spondico-epifisaria, e alterazioni scheletriche che si manifestano in un mancato accrescimento generale del paziente. A differenza dell'ACP, l'accrescimento non è disarmonico ma equilibrato. Oltre il 70% dei pazienti affetti da ICP presentano due mutazione (N540K) nel gene FGFR3, nello stesso codone (C1620A, C1620G).

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 Frequenza: 1/3 000 nati vivi

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica multisistemica che colpisce indistintamente uomini e donne di ogni gruppo etnico. Il suo nome deriva dalla comparsa come segno clinico caratteristico di neurofibromi, tumori benigni costituiti da molteplici tipi cellulari, che insorgono lungo il decorso dei nervi sia a livello cutaneo che dermico o più raramente viscerale. La modalità di trasmissione è autosomica dominante; gli individui affetti hanno un rischio aumentato di sviluppare sia tumori benigni che maligni. Si tratta però di due entità nosologiche distinte, causate dall'alterazione di due geni distinti. La neurofibromatosi di tipo I, forma classica, è caratterizzata, da macchie cutanee café-au-lait, presenti in oltre il 90% dei pazienti, che possono manifestarsi ovunque, ma prediligono il tronco e gli arti e la lentiginosi ascellare o inguinale ("freckling") che si osserva in > 50% dei casi. I noduli di Lisch, proliferazioni benigne dell'iride, da ricercarsi all'esame oculistico mediante lampada a fessura, sono un segno più tardivo (>60% dei pazienti), così come i neurofibromi che compaiono di solito nella seconda decade di vita, il più delle volte sotto forma di noduli cutanei e sottocutanei (> 50% dei casi). Il gene responsabile della NF1 è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17. Esso codifica per la neurofibromina, La modalità di trasmissione della NF1 è autosomica dominante: un genitore affetto può trasmettere la malattia ai figli con un rischio del 50% ad ogni gravidanza. Circa il 50% dei pazienti NF1 sono casi sporadici che hanno genitori completamente sani e senza alcuna alterazione nel gene NF1. Nei casi "de novo" l'alterazione genica si è verificata nel corso del processo di formazione degli spermatozoi o degli ovuli. Si stima che -statisticamente - la probabilità per due genitori sani di avere un figlio affetto da NF1 sia di 1 su 10 000 ad ogni gravidanza. Combinando approcci multipli, quali quelli che utilizzano l'analisi del DNA genomico mediante DHPLC, il sequenziamento diretto del cDNA retrotrascritto dall'RNA e l'ibridazione in situ fluorescente (FISH) con sonde specifiche per il gene NF1 su preparati cromosomici l'efficienza di identificazione delle mutazioni supera il 70%.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 2 Frequenza: 1/40.000 nati vivi

La neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante. Benché frequentemente confusa con la più comune Neurofibromatosi di tipo 1, presenta problematiche completamente distinte sia per la base genetica, che per la diagnosi e la gestione dei pazienti. I sintomi iniziali più comuni sono attribuibili a: schwannomi vestibolari, di solito bilaterali, con perdita dell'udito (> 40% dei pazienti), altri tipi di tumori del SNC, quali meningiomi intracranici, schwannomi dei nervi cranici e tumori spinali (>20% dei casi), tumori cutanei (>10% dei casi) e manifestazioni oculari quali cataratte e amatomie retiniche che causano perdita della visione/diplopia (>10% dei pazienti). I tumori cutanei e i segni oculari di solito; quando costituiscono la manifestazione iniziale, sono un segno di NF2 in via di sviluppo: l'età di insorgenza è notevolmente inferiore rispetto ai casi in cui i primi sintomi sono gli schwannomi vestibolari o altri tumori del SNC. Anche i tumori spinali possono costituire un importante segno diagnostico nel bambino presintomatico a rischio. Il gene responsabile della NF2 è stato localizzato sul cromosoma 22. Il gene NF2 è un classico oncosoppressore e l'inattivazione del suo prodotto innescata dalle mutazioni germinali porta allo sviluppo dei tumori associati a NF2. La diagnosi molecolare è uno strumento importante per l'identificazione precoce di NF2 in bambini a rischio della malattia in virtù di un genitore affetto.

RENE POLICISTICO Frequenza: 1/1000 nati vivi circa

La forma autosomica dominante del rene policistico, che si indica anche con la sigla ADPKD, è la principale causa genetica di insufficienza renale dell'adulto. È una malattia caratterizzata dalla progressiva formazione di cisti nei reni e più precisamente nei nefroni, le mini-strutture presenti nei nostri reni deputate a filtrare e "depurare" il sangue. Le cisti sono delle cavità piene di liquido, rivestite da cellule, che aumentano per numero e dimensioni durante la vita di un individuo fino a determinare la perdita di funzionalità renale nella metà dei pazienti entro il cinquantesimo anno di età. Spesso la patologia è accompagnata da cisti anche in altri organi (più frequenti nel fegato, ma anche nel pancreas). Fra le manifestazioni extrarenali della patologia sono da annoverare l'ipertensione congenita, precedente all'insorgere del danno renale e gli aneurismi intracranici, la più severa complicazione della patologia che può portare a morte precoce dell'individuo.

Si tratta di una malattia ad esordio tardivo: in genere i primi segni clinici, rappresentati da dolori lombari, micro o macroematuria (presenza di sangue nelle urine), comparsa di ipertensione arteriosa si manifestano tra i 40 e i 50 anni di età. Pazienti della stessa famiglia portano la medesima mutazione e, se quest'ultima fosse la sola causa della malattia, ci si dovrebbero aspettare le stesse manifestazioni. Tuttavia l'età d'insorgenza della malattia, la gravità e il decorso clinico hanno una altissima variabilità sia inter-familiare, che intra-familiare. L'ADPKD è una malattia geneticamente eterogenea. Fino ad ora sono stati identificati due geni, denominati PKD1 e PKD2, le cui mutazioni possono provocare forme della malattia non distinguibili fra loro, anche se pare che ADPKD2 abbia un fenotipo meno grave rispetto ad ADPKD1. Il gene PKD1, mutato in circa l'85% dei pazienti, si trova sul cromosoma 16. Il gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4, risulta mutato nel 15% circa dei pazienti. Si ipotizza che possa esistere un terzo gene responsabile che conterebbe un numero bassissimo di casi non riconducibili a mutazioni nei due geni già individuati.

La modalità di trasmissione ereditaria è di tipo autosomica dominante. Questo significa che un genitore affetto può trasmettere la malattia ai figli con un rischio del 50 per cento. È importante che i figli asintomatici di un soggetto affetto vengano seguiti attentamente da uno specialista. Lo studio genetico dell'ADPKD si può dividere in 2 grosse categorie: 1) Analisi indiretta mediante linkage genetico: viene eseguita analizzando contemporaneamente campioni di DNA di più soggetti (affetti e non affetti) del nucleo familiare: in un primo tempo l'analisi ha lo scopo di individuare quale cromosoma (aplotipo) sia associato alla malattia in quella specifica famiglia; successivamente l'analisi è in grado di identificare i soggetti della famiglia che sono a rischio di manifestare la patologia. 2) Analisi diretta di mutazioni: consiste nella ricerca di mutazioni in un singolo gene.

SINDROME 47,XXX Frequenza: 1/1000 neonate

La presenza in un individuo di sesso femminile di un cromosoma X soprannumerario può essere diagnosticata dall'esame del cariotipo standard. La trisomia X non ha particolari effetti sul fenotipo dei portatori. Fra le caratteristiche fenotipiche più comuni ma di scarsa rilevanza diagnostica vi è la tendenza nelle donne con triplo X ad avere un'altezza in genere maggiore di quella media. La trisomia del cromosoma X non è solitamente associata a problemi di fertilità anche se un'amenorrea anticipata e disturbi mestruali sono condizioni piuttosto frequenti. La presenza di un cromosoma X soprannumerario non è generalmente associata a problemi cognitivi rilevanti anche se in alcuni casi si possono avere problemi di linguaggio e d'apprendimento. L'anomalia numerica deriva in genere da "non disgiunzione meiotica" materna e l'età materna avanzata aumenta il rischio.

SINDROME 47,XYY Frequenza: 1/1000 nati maschi

La presenza in un individuo di sesso maschile di un cromosoma Y soprannumerario non ha conseguenze rilevanti sul portatore e frequentemente non viene diagnosticata. L'identificazione della condizione di diploidia del cromosoma Y si effettua con l'esame del cariotipo standard. Le persone affette tendono a essere più alte della media con una riduzione da 10 a 15 punti del QI rispetto ai loro familiari. I disturbi fisici sono scarsi, mentre si riscontrano con maggior frequenza disturbi minori del comportamento, iperattività, deficit di attenzione e difficoltà di apprendimento. Nel portatore non vi è

rischio aggiuntivo di trasmettere questa anomalia cromosomica alle generazioni successive pertanto il cariotipo 47,XXX viene considerato tendente alla normalità.

SINDROME ADRENO GENITALE Frequenza: 1/5.000 a 1/15.000

La Sindrome Adreno Genitale è una malattia ereditaria che colpisce entrambi i sessi. Si chiama anche iperplasia congenita del surrene. È causata da un difetto enzimatico trasmesso geneticamente, che riguarda la sintesi di due importanti ormoni: il cortisolo e l'aldosterone, prodotti nelle ghiandole del surrene. Il cortisolo è il principale ormone della famiglia dei glucocorticoidi: ha l'effetto di aumentare la degradazione dei grassi e delle proteine e di indurre la trasformazione in zuccheri e riserve di glicogeno. L'aldosterone è il principale ormone della famiglia dei mineralcorticoidi. Agisce sul rene, dove regola l'assorbimento di sodio e l'escrezione di potassio, contribuendo così a bilanciare la quantità di sali presenti nell'organismo. I mineralcorticoidi e i glucocorticoidi sono prodotti nelle ghiandole surrenali e, riversati nel sangue, vanno ad agire in diversi organi e tessuti. Esistono forme diverse:

- forma classica con perdita di sali
- forma classica virilizzante semplice
- forma non classica ad insorgenza tardiva
- forma non classica criptica

Nella forma più frequente di SAG (circa il 95% dei casi) l'alterazione genetica consiste nel deficit dell'enzima 21-idrossilasi. Il gene della 21-idrossilasi è localizzato sul cromosoma 6. Le alterazioni del gene che possono essere responsabili della malattia sono diverse. In genere esiste una buona correlazione tra le alterazioni del gene e la gravità della malattia. La Sindrome Adreno Genitale si trasmette con una modalità ereditaria che si chiama autosomica recessiva. Una persona presenta i sintomi della malattia solo se possiede un'alterazione in entrambe le copie del gene - una condizione detta di omozigote (ad eccezione dei cromosomi sessuali, ognuno di noi possiede 2 copie di ogni cromosoma - una materna e una paterna - e quindi 2 copie di ogni gene). Chi invece ha una copia del gene normale e una alterata - eterozigote - è un portatore sano e generalmente non presenta alcun sintomo. Quindi un bambino può nascere malato solo se riceve una copia difettosa del gene da ciascuno dei genitori, entrambi portatori sani dell'alterazione genetica. Una coppia di portatori sani avrà il 25% di probabilità, ad ogni gravidanza, di concepire un figlio o una figlia malati, il 50% di avere un figlio o una figlia portatori sani, il 25% di avere un figlio o una figlia sani non portatori. L'indagine genetica non è di solito necessaria per la diagnosi di malattia, che è prevalentemente clinica ed ormonale. È invece utile eseguirla in casi selezionati previa un'adeguata consulenza genetica. E' possibile eseguire, nelle gravidanze a rischio, la diagnosi prenatale per rivelare se il feto ha ereditato la malattia. L'analisi si effettua sul DNA estratto dai villi coriali o dal liquido amniotico.

SINDROME DI ALPORT Frequenza 1:5000/10000

La sindrome di Alport è una frequente malattia congenita è una grave malattia ereditaria e progressiva del rene, che coinvolge il collagene di tipo IV. Il danno renale è più grave e progredisce più velocemente nei pazienti maschi. Fra le manifestazioni primarie si riscontra ematuria nella prima infanzia, frequente è il manifestarsi di sordità neurosensoriale progressiva durante l'età scolastica. L'insufficienza renale allo stadio terminale si sviluppa nei primi vent'anni, con o senza anomalie oculari. Le femmine hanno un decorso clinico variabile e solo una minima parte di loro sono affette in modo grave, in quanto la forma più frequente di sindrome di Alport ha una trasmissione legata all'X. Nelle femmine l'allele normale sul cromosoma X non mutato compensa parzialmente il danno genetico presente sull'altro cromosoma X. Il difetto della classica sindrome di Alport legata all'X interessa la catena alfa-5 del gene del collagene di tipo IV (COL4A5), che mappa sul cromosoma Xq22, mentre le mutazioni trasmesse con le catene alfa-3 e alfa-4 del collagene di tipo IV (COL4A3 e COL4A4), che mappa sul cromosoma 2, sono responsabili della meno frequente forma recessiva della sindrome. La sindrome di Alport è la causa di circa il 2,5% delle insufficienze renali terminali nei maschi negli USA, l'1,1% in India e lo 0,64% in Europa. La razza, l'etnia e l'area geografica di provenienza non sono probabilmente fattori di predittivi nella sindrome di Alport. Esiste una forma clinica meno grave della sindrome di Alport "classica", chiamata ematuria familiare benigna (EFB o BFH in inglese), dovuta a mutazioni dei geni COL4A3 e COL4A4. Questa forma, che si trasmette in maniera autosomica dominante, non è caratterizzata dalla tipica evoluzione verso l'insufficienza renale. La diagnosi della sindrome di Alport è basata sul riscontro di lesioni renali tipiche che possono essere viste con la biopsia renale, associate (o meno) ad altri segni quali la sordità o le alterazioni oculari. I recenti progressi delle nostre conoscenze sulla genetica della sindrome di Alport, permettono in alcuni casi una diagnosi diretta di malattia mediante lo studio del DNA, che permette di identificare la mutazione responsabile della malattia. In altri casi se non è possibile caratterizzare la causa genetica si procede ad una attenta analisi familiare per individuare il cromosoma X "danneggiato" in modo da definire il rischio di ricorrenza. La valutazione dei rischi genetici ed eventualmente la diagnosi prenatale sono possibili mediante analisi genetica diretta solo se si conosce la mutazione nei genitori.

SINDROME DI ANGELMAN Frequenza: 1/20000

La Sindrome di Angelman è una patologia di origine genetica caratterizzata da ritardo mentale e da comportamento tipico con riso eccessivo ed immotivato, ipereccitabilità, iperattività, scarsa attenzione. Le caratteristiche principali della sindrome di Angelman sono un grave ritardo psicomotorio, l'assenza di linguaggio o l'utilizzo di poche parole, problemi di equilibrio e movimenti scoordinati (atassia) con tremore

agli arti. Altre caratteristiche comuni a tutte le persone affette sono: la tendenza a ridere in modo eccessivo e senza motivo, ipereccitabilità, iperattività, scarsa attenzione. Altri tratti frequenti (presenti in più dell' 80% dei pazienti) sono la microcefalia (testa piccola rispetto al resto del corpo, che si rende evidente dopo i 2 anni di vita, e la presenza di crisi convulsive che insorgono entro i 3 anni. Frequenti sono anche i disturbi del sonno. I bambini tendono a nascere più piccoli del normale, hanno frequentemente problemi di alimentazione, con difficoltà di suzione o rigurgito, ed alcuni di essi soffrono più facilmente di infezioni delle vie aeree (tonsilliti, faringiti, bronchiti etc...). La scoliosi può essere un problema negli adulti. La sindrome di Angelman è determinata dalla delezione di una porzione del cromosoma 15 (porzione contrassegnata come 15q11-q13). La perdita della regione AS materna può verificarsi con cinque meccanismi genetici: delezione, disomia uniparentale paterna, difetto di imprinting, mutazione del gene UBE3A che codifica per una ligasi dell'ubiquitina e altri meccanismi non noti. Anche se tutti i meccanismi producono conseguenze simili sullo sviluppo neurologico, per quanto riguarda il rischio di ricorrenza esistono differenze molto importanti tra le classi genetiche di AS. La diagnosi si basa essenzialmente sulle caratteristiche cliniche; sono inoltre disponibili test genetici in grado di individuare il tipo di alterazione genetica responsabile della malattia, descritti sopra. L'origine genetica non è sempre individuabile e per una percentuale di pazienti in cui le tecniche attuali non sono in grado di riscontrare alcuna anomalia la diagnosi può essere posta e confermata soltanto su base clinica.

SINDROME DI BECKWITH-WIEDEMANN Frequenza 1/15000 nati vivi

La Sindrome di Beckwith- Wiedemann (SBW) è una malattia da iperaccrescimento, caratterizzata da microsomia, macroglossia, organomegalia, anomalie dello sviluppo in particolar modo difetti della parete addominale (onfalocele) ed ipoglicemia neonatale. I soggetti affetti sono predisposti a sviluppare tumori di tipo embrionale ed in particolar modo il tumore di Wilms o il nefroblastoma. La SBW è una malattia genetica rara alla cui base risiedono diversi tipi di alterazioni genetiche. Causa più frequente della sindrome è l'alterazione da imprinting di alcuni geni che risiedono sul braccio corto del cromosoma 11 (11p15), sebbene siano possibili altre cause come la disomia uniparentale o riarrangiamenti strutturali del cromosoma 11. Sono stati implicati vari difetti della regione cromosomica 11p15 e difetti epigenetici sono all'origine di circa due terzi dei casi. In genere si tratta di forme sporadiche ma la presenza in uno dei genitori di riarrangiamenti cromosomici sul cromosoma 11 necessita di attenta valutazione in sede di consulenza. Recenti studi hanno evidenziato che le tecniche di fecondazione medicalmente assistita potrebbero determinare un incremento del rischio di malattie da imprinting ed in particolare per la SBW.

SINDROME DI CRI DU CHAT Frequenza 1:15000/50000

La sindrome del cri du chat o monosemia 15p è una malattia cromosomica caratterizzata dalla delezione dimensionalmente variabile di una porzione del braccio corto di un cromosoma 5. I segni clinici principali comprendono il pianto acuto monotono (da cui origina il nome della sindrome del "pianto del gatto"), la microcefalia, la sella nasale ampia, l'epicanto, la micrognazia, le anomalie dei dermatoglifi e il grave ritardo psicomotorio e mentale. Delezioni estese possono essere individuate dall'esame del cariotipo ma la diagnosi viene generalmente effettuata con l'impiego di tecniche di citogenetica molecolare (FISH - Fluorescence In Situ Hybridisation) in grado di individuare la presenza o l'assenza di specifiche regioni presenti sul braccio corto del cromosoma 5. La caratterizzazione e la definizione di eventuali delezioni è rilevante per l'identificazione dei fenotipi associati a delezioni specifiche consentendo diagnosi e prognosi più precise, oltre ad essere utile per il trattamento riabilitativo. Due geni, potenzialmente coinvolti nello sviluppo cerebrale, SEMAF e CTNND2, sono stati mappati nelle regioni critiche e la loro delezione può essere associata al ritardo mentale presente nei pazienti affetti. Anche la delezione del gene della transcriptasi inversa della telomerasi (TERT), localizzato su 5p15.33, potrebbe contribuire ai cambiamenti fenotipici dei pazienti.

SINDROME DI DiGEORGE Frequenza: 1:4000 nati vivi

La sindrome di DiGeorge è un'anomalia genetica caratterizzata da microdelezione di una regione di un cromosoma 22. Generalmente la diagnosi viene effettuata in epoca neonatale ed il bambino presenta un quadro malformativo che associa ipoplasia del timo e delle paratiroidi, cardiopatia congenita di tipo troncoconale e dimorfismi del viso sfumati ma caratteristici. Nella sindrome celocardiofaciale con espressione completa si associa alla cardiopatia troncoconale, palatoschisi o insufficienza del velo palatino, dimorfismi del viso e ritardo di apprendimento. L'ipocalcemia riscontrabile in epoca neonatale tende a scomparire con la crescita. Studi molecolari hanno permesso di identificare una regione cromosomica minima per la sindrome e nonostante si conoscano i geni candidati della regione critica, non vi è ancora certezza su quale sia il gene o i geni che determinano la cardiopatia, né sono ancora definitivamente chiariti i meccanismi patogenetici. La variabilità espressiva della sindrome può essere in parte responsabile della difficoltà nell'identificazione dei casi familiari, pertanto è necessario eseguire l'analisi citogenetica molecolare anche nei genitori prima di poter concludere che un paziente affetto rappresenta una nuova mutazione. Nella gran parte dei casi la delezione è de novo e solo nel 15-20% è possibile identificare una derivazione parentale.

La delezione 22q11.2 è stata riscontrata nella maggioranza dei pazienti con Sindrome di DiGeorge, con Sindrome Velocardiofaciale di Shprintzen, con la Conotruncal Anomaly Face Syndrome, e in alcuni pazienti con Sindrome cardiofaciale di Cayler e con Opitz G/BBB syndrome. Queste evidenze genetiche hanno determinato l'accorpamento di queste sindromi in un unico quadro con espressività clinica altamente variabile. Si possono quindi ora considerare questi quadri malformativi, che in passato

venivano descritti come sindromi differenti fra loro, come facenti parte di una unica sindrome che attualmente è denominata "Sindrome da delezione 22q11. Cardiopatie evidenziate in diagnosi prenatale con cariotipo normale necessitano di un'indagine molecolare per la verifica di eventuali delezioni nella regione denominata CATCH 22.

SINDROME DI DOWN Frequenza: 1/700 nati vivi

La trisomia 21 o sindrome di Down è l'anomalia cromosomica più frequente. Il quadro clinico è caratterizzato da una sindrome dismorfica (il viso è di solito molto evocatore), ipotonia e ritardo mentale di gravità variabile. Diverse complicanze sono determinate dalla presenza del cromosoma 21 soprannumerario: anomalie cardiache, anomalie della colonna vertebrale, difetti uditivi, difetti visivi, ipotonia muscolare, problemi motori, bassa statura, eccessivo aumento di peso, ipotiroidismo, atresie congenite, malattia di Hirschprung, anomalie del sistema immunitario, leucemia, alopecia areata, cheratocono, displasia dell'anca, celiachia, mancata eruzione dei denti, apnea notturna ostruttiva, prollasso della valvola mitrale. Ritardo mentale e problemi comportamentali presentano una notevole variabilità individuale. Di solito, il cromosoma in soprannumero origina da non-disgiunzione meiotica nel 92% dei casi, cioè mancata separazione dei cromosomi della coppia 21 durante la meiosi, per cui uno dei genitori nella sua cellula riproduttiva, uovo o spermatozoo, è portatore di due cromosomi 21 invece di uno. Di conseguenza la combinazione con l'uovo o lo spermatozoo normale determina la formazione di uno zigote con tre cromosomi 21, uno ereditato da un genitore e due dall'altro. Tale condizione, definita Trisomia 21 "libera" o "primaria", si verifica spontaneamente e in modo imprevedibile, anche se è noto il dato statistico di una maggiore frequenza legata alla più elevata età materna, dopo il 36° anno di età. La frequenza della sindrome aumenta con l'età materna (1/1.500 a 20 anni, 1/100 a 40 anni). Nel 75% dei casi la trisomia origina nel corso della meiosi materna, mentre nel 25% l'errore avviene nella meiosi paterna. In alcuni casi esiste la ricorrenza familiare, correlata ad una traslocazione di un cromosoma 21 su un altro cromosoma (più spesso 13, 14 o 15). Nel caso di trisomia 21 libera completa, l'eventualità di ricorrenza è statisticamente pari al rischio legato all'età materna al momento del concepimento più un 1% aggiuntivo. Questo 1% in più viene riassorbito dal rischio legato all'età materna quando questa è superiore sopra ai 30 anni diventando progressivamente irrilevante. Per cui una donna con più di 30 anni che ha avuto una precedente gravidanza con SD non ha un rischio aggiuntivo significativo di avere una nuova gravidanza con SD. L'evoluzione della malattia è considerevolmente migliorata grazie alla possibilità di intervenire precocemente nei pazienti ricorrendo ad interventi di psicomotricità, chinesiterapia, ortofonia. Una scolarizzazione adeguata consente, nella maggior parte dei casi, acquisizioni idonee al raggiungimento di una sufficiente autonomia e ad una integrazione sociale. La diagnosi prenatale può essere facilitata da un certo numero di criteri morfologici (ispessimento nucale rivelato all'ecografia prenatale precoce) e biologici che permettono di individuare una popolazione a rischio più elevato e di proporre un monitoraggio prenatale della gravidanza con villocentesi o amniocentesi anche in pazienti non a rischio per età materna avanzata.

SINDROME DI EDWARDS Frequenza: 1/6000 nati vivi

La sindrome di Edwards appartiene a quelle patologie la cui causa va ricercata in alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi. La sindrome di Edwards è detta anche trisomia 18, perché è determinata dalla presenza di 3 copie del cromosoma 18, anziché di 2 copie. Il numero totale di cromosomi di un individuo affetto dalla sindrome di Edwards è quindi 47 e non 46. Come per la gran parte delle anomalie cromosomiche numeriche il meccanismo che porta alla trisomia è una "non disgiunzione meiotica" quasi sempre di derivazione materna. Pertanto, in seguito alla fecondazione, con il contributo paterno il cromosoma 18 sarà presente in 3 copie anziché in 2 copie. E' stato dimostrato che l'età materna è un fattore di rischio per eventi di non disgiunzione di conseguenza all'aumentare dell'età tale evento ha maggiori probabilità di verificarsi. La diagnosi eseguita sulla base delle caratteristiche cliniche della sindrome, trova conferma nell'analisi dei cromosomi. L'esame del liquido amniotico, dei villi coriali e del sangue fetale permettono di analizzare i cromosomi del feto e quindi di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, compresa la sindrome di Edwards. Inoltre l'esame ecografico dei feti con trisomia 18 mostra della anomalie nella quasi totalità dei casi. Tali anomalie consistono in ritardo di crescita ed in varie malformazioni congenite quali, ad esempio, onfalocele, aplasia del radio, igroma cistico ed idrope fetale. La diagnosi prenatale può essere facilitata da un certo numero di criteri morfologici e biologici che consentono di individuare una popolazione a rischio più elevato e di proporre un monitoraggio prenatale della gravidanza con villocentesi o amniocentesi anche in pazienti non a rischio per età materna avanzata.

SINDROME DI KALLMANN Frequenza: 1/10.000 nei maschi, 1/50.000 nelle femmine

La sindrome di Kallmann è una malattia genetica caratterizzata dall'associazione tra una ridotta o assente capacità di percepire gli odori (anosmia) e l'ipogonadismo (genitali poco sviluppati, assenza di pubertà spontanea). Tali difetti dipendono da una alterazione organica e funzionale dei centri nervosi deputati alla percezione degli odori (neuroni olfattori) e di quelli ipotalamici (neuroni GnRH) che determinano l'inizio dello sviluppo puberale e mantengono lo stimolo dell'asse ipofiso-gonadico. L'origine è in genere riconducibile ad un difetto embrionale del sistema olfattivo e dei neuroni che sintetizzano GnRH. In genere il primo sintomo che porta all'osservazione clinica è l'ipogonadismo (evidenziabile come micropene, criptorchidismo, assenza di pubertà che nelle femmine si manifesta con amenorrea, generalmente primaria), successivamente mediante test specifici è possibile evidenziare un deficit

parziale o completo di percezione degli odori (anosmia); l'analisi mediante RMN mette spesso in luce una ipoplasia del bulbo olfattorio, e cioè di quell'area del cervello deputata alla percezioni olfattive. Il difetto si associa frequentemente ad altri segni neurologici come la sincinesia (il soggetto esegue movimenti cosiddetti 'speculari' degli arti superiori, segno apparentemente specifico della forma legata al cromosoma X) e la sindrome cerebellare nonché a problemi renali (aplasia renale unilaterale o bilaterale). Altri difetti possono associarsi con minore frequenza. Tra questi, la palatoschisi e la agenesia dentaria. Se l'ipogonadismo non viene adeguatamente trattato, l'individuo sviluppa un habitus eunucoide. La terapia consiste nell'induzione ormonale della pubertà e della fertilità. La diagnosi della Sindrome di Kallmann si basa sul reperto della associazione fra anosmia e ipogonadismo ipogonadotropo. La anosmia viene documentata da tests olfattometrici. L'ipogonadismo si manifesta generalmente con un ritardo di sviluppo puberale da bassi livelli di gonadotropine (LH e FSH) e degli ormoni sessuali (testosterone nel maschio, estradiolo nella femmina). I casi sporadici sono predominanti. Nelle forme familiari sono possibili tre diversi meccanismi di trasmissione: recessiva legata al cromosoma X, autosomica recessiva, autosomica dominante. E' possibile individuare alcune forme con da microdelezione della regione Xp22.3 con la tecnica di Ibridazione in situ a Fluorescenza (FISH).

SINDROME DI KLINEFELTER Frequenza: 1/500 maschi

La sindrome di Klinefelter (SK) accomuna un gruppo di anomalie cromosomiche numeriche che hanno come caratteristica comune di avere almeno un extra cromosoma X rispetto al cariotipo maschile normale 46,XY. L'aneuploidia 47,XXY è l'anomalia dei cromosomi sessuali più frequente. Sono state descritte anche altre aneuploidie dei cromosomi sessuali, anche se la loro frequenza è estremamente più bassa: 48,XXYY e 48,XXXXY in 1/17.000-50.000 nati maschi, 49,XXXXY in 1/85.000-100.000 nati maschi. Inoltre, sono stati descritti anche maschi 46,XX, nei quali la sindrome è dovuta ad una traslocazione di parte del cromosoma Y (compresa la regione della determinazione del sesso, SRY) sul cromosoma X durante la meiosi paterna. La traslocazione può essere criptica e sfuggire all'esame del cariotipo standard. Pertanto incongruenze fra dato ecografico e citogenetico meritano sempre un approfondimento per verificare la presenza della regione SRY. La sindrome di Klinefelter può presentarsi anche in mosaico: in questo caso i pazienti presentano sia cellule con cariotipo 46, XY sia cellule con cariotipo 47, XXY; in questi pazienti le caratteristiche cliniche della sindrome sono generalmente attenuate. Gli effetti sulle caratteristiche fisiche e sullo sviluppo fisico e cognitivo aumentano con l'aumentare del numero dei cromosomi X in soprannumero, ognuno dei quali si associa ad una riduzione media del quoziente intellettivo (QI) di 15-16 punti, con un maggiore interessamento del linguaggio, in particolare di quello espressivo. L'esame del cariotipo standard è il primo passo indispensabile e necessario per confermare la diagnosi. Le caratteristiche fenotipiche e lo sviluppo fisico e cognitivo presentano una notevole variabilità individuale anche in individui con lo stesso assetto cromosomico. Nell'infanzia, il cariotipo 47,XXY può essere diagnosticato se vengono evidenziati ipospadia, pene ipoplasico, criptorchidismo o ritardo psicomotorio. I bambini in età scolare possono presentare ritardo del linguaggio, difficoltà di apprendimento o disturbi comportamentali. I bambini più grandi o gli adolescenti possono essere diagnosticati nel corso di una valutazione endocrinologica per un ritardo dello sviluppo puberale o per uno sviluppo incompleto, con habitus eunucoide, ginecomastia e ipoplasia dei testicoli. Gli adulti spesso vengono valutati per infertilità o per tumori maligni del seno. La terapia sostitutiva con androgeni può essere instaurata alla pubertà (intorno ai 12 anni) e la dose può essere aumentata fino ad ottenere una concentrazione sierica, adeguata per l'età, di testosterone, estradiolo, ormone follicolo-stimolante (FSH) e luteinizzante (LH). La grande variabilità delle caratteristiche morfo-fisiologiche e cognitive dei pazienti affetti da sindrome di Klinefelter rende la consulenza genetica particolarmente delicata e difficilmente si potranno fare previsioni in diagnosi prenatale quale sarà l'effettivo impatto sul nascituro. Una precoce diagnosi consente una immediata e rapida individuazione di eventuali complicanze correlate con la sindrome. Opportune terapie ormonali compensative ed eventuali interventi correttivi per i problemi cognitivi consentono di indirizzare i portatori verso una condizione tendente alla normalità. Una caratteristica comune a tutti gli affetti è la sterilità determinata dalla totale assenza di spermatozoi maturi (azospermia) e si stima che il 10% dei maschi azospermici sono affetti dalla sindrome di Klinefelter.

SINDROME DI MARFAN Frequenza: 1:5000

La sindrome di Marfan (MFS) è una malattia a trasmissione autosomica dominante. La Sindrome di Marfan (MFS) è una malattia genetica che colpisce il tessuto connettivo. Il tessuto connettivo entra per esempio nella formazione delle articolazioni delle ossa, delle valvole cardiache, dei legamenti che mantengono nella giusta posizione la lente dell'occhio (cristallino) e delle pareti dei grossi vasi sanguigni. La MFS colpisce indifferentemente uomini e donne di tutte le razze. Nella MFS è soprattutto coinvolto il sistema muscolo-scheletrico (dolico-stenomelia, aracnodattilia, ipermobilità articolare, scoliosi, protrusione dell'acetabolo, coinvolgimento dello scheletro toracico), il sistema oculare (sublussazione del cristallino, miopia assiale) e l'apparato cardio-vascolare; quest'ultimo condiziona la prognosi in relazione alla gravità delle anomalie delle valvole mitrale e aortica. La gestione della patologia deve essere multidisciplinare, con la consulenza di diversi specialisti (cardiologo, genetista, oculista, pediatra e reumatologo). L'alterazione genetica si trasmette come carattere autosomico dominante. Questo significa che una persona affetta ha una probabilità del 50% ad ogni gravidanza di avere un figlio affetto, indipendentemente dal sesso. Dal punto di vista genetico, non esistono portatori sani della malattia, ma i sintomi e i segni possono essere così lievi da passare quasi inosservati, se non opportunamente ricercati. Oggi, grazie al test genetico, è possibile identificare casi che sfuggono all'esame clinico. La

MFS è una fibrillinopatia dovuta alla sintesi difettosa della fibrillina-1. Il gene che codifica per la proteina (FBN1) è stato parzialmente clonato e localizzato sul cromosoma 15q21. Ad oggi sono state descritte oltre 400 mutazioni. Un secondo gene implicato nella MFS (definito MFS2), è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 in 3p25. Questo gene e la proteina che codifica non sono noti. È attualmente stimato che 8-15% dei casi di MFS siano attribuibili alle mutazioni di questo gene.

SINDROME DI MILLER-DIEKER

La sindrome di Miller-Dieker, nota anche come lissencefalia di tipo1, è una malattia genetica determinata da una microdelezione localizzata nella regione 17p13.3 caratterizzata da lissencefalia classica e segni facciali caratteristici. Possono essere associate a questa sindrome altre malformazioni congenite (microcefalia, criptorachidismo, micrognazia) con grave ritardo di crescita, convulsioni e grave ritardo mentale. La lissencefalia rappresenta la caratteristica estrema di un quadro di agiria generalizzato agiria e pachirigia frontale. Nella quasi totalità degli affetti sono presenti delezioni submicroscopiche della regione 17p13.3 in cui mappa il gene LIS1. La diagnosi è possibile con tecniche di citogenetica molecolare (FISH) anche in prenatale. Nelle forme de novo il rischio di ricorrenza è trascurabile. Nella forme determinate da riarrangiamenti cromosomici parentali il rischio di ricorrenza è più alto e va valutato in sede di consulenza.

SINDROME DI NOONAN Frequenza: 1: 3000 circa

È una malattia genetica a eredità autosomica dominante caratterizzata da cardiopatia congenita accompagnata da facies dismorfica e bassa statura, anche se le manifestazioni cliniche sono eterogenee. E' una delle più frequenti condizioni sindromiche associate a difetti cardiaci congeniti. Nel 50% dei casi si tratta di difetti sporadici, cioè sorti spontaneamente e non ereditati dai genitori. Il primo gene identificato come causa della sindrome è stato PTPN11, il secondo KRAS. Mutazioni in PTPN11, il gene codificante la proteina ad attività tirosin-fosfatase SHP-2, sono la causa molecolare della malattia in circa il 50% dei soggetti affetti.

SINDROME DI PATAU Frequenza: 1/10.000 nati vivi

La sindrome di Patau appartiene al gruppo delle patologie determinate da alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi. La sindrome di Patau è detta anche trisomia 13, perchè è determinata dalla presenza di 3 copie del cromosoma 13, anziché di 2 copie. Il numero totale di cromosomi in un individuo affetto è quindi 47 e non 46, come negli individui normali. Come per la gran parte delle anomalie cromosomiche numeriche il meccanismo che porta alla trisomia è una "non disgiunzione meiotica" quasi sempre di derivazione materna. Pertanto, in seguito alla fecondazione, con il contributo paterno il cromosoma 13 sarà presente in 3 copie anziché in 2 copie. E' stato dimostrato che l'età materna è un fattore di rischio per eventi di non disgiunzione di conseguenze all'aumentare dell'età tale evento ha maggiori probabilità di verificarsi. Alcune delle principali caratteristiche di questa sindrome sono: ritardo di crescita, grave ritardo mentale, malformazioni multiple: difetti cranio-facciali e malformazioni oculari, polidattilia (presenza di dita sovranumerarie), cardiopatia, anomalie renali, ecc. La sindrome di Patau comporta morte perinatale e solo eccezionalmente si ha il raggiungimento dell'età adulta. Le anomalie fetali presenti nei feti con trisomia 13 determinano, nella quasi totalità, l'interruzione spontanea della gravidanza in vari momenti della gravidanza. La diagnosi eseguita sulla base delle caratteristiche cliniche della sindrome trova conferma nell'analisi dei cromosomi che permette di evidenziare la trisomia del cromosoma 13. L'esame del liquido amniotico, dei villi coriali e del sangue fetale consentono di esaminare il cariotipo fetale e quindi di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, compresa la sindrome di Patau. Inoltre l'ecografia fetale rivela anomalie e malformazioni in pressoché tutti i concepiti con trisomia 13 (fra le altre: igroma cistico, traslucenza nucale aumentata, malformazioni cardiache, oloprosencefalia) consentendo di individuare precocemente i feti affetti ed indirizzarli alla diagnosi genetica prenatale.

SINDROME DI PRADER WILLI Frequenza 1/10.000 e 1/30.000

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia sporadica, dovuta a una microdelezione della regione 15q11-13 di origine paterna o da disopia uniparentale materna del cromosoma 15 (entrambe i cromosomi 15 sono di derivazione materna). Il quadro clinico è caratterizzato da grave ipotonia, difficoltà alla alimentazione nel periodo neonatale (da 0 a 2 anni), seguito, dopo i 2 anni, dalla comparsa di iperfagia, obesità e ritardo mentale (di solito medio). Il ritardo cognitivo può essere più o meno grave e consiste sia in disturbi comportamentali che del linguaggio. Gli individui affetti solitamente sono caratterizzati anche da bassa statura e ritardo puberale. Nel 70% dei casi la sindrome di Prader-Willi origina dalla delezione della regione 15q11-13. Nel 25% dei casi è dovuta ad una disomia uniparentale materna del cromosoma 15; negli altri casi possono essere presenti traslocazioni o altri riarrangiamenti strutturali del cromosoma 15. L'analisi molecolare è fondamentale per una corretta diagnosi e per la consulenza genetica ai familiari del paziente, in quanto la tempestività della diagnosi consente un intervento precoce che può condizionare la prognosi. Il trattamento è sintomatico e preventivo e mirato inizialmente al controllo dell'ipotonia e dell'alimentazione. Successivamente si effettua il trattamento dell'obesità, della scoliosi e dei disturbi comportamentali. La terapia sostitutiva con ormone della crescita è utile sia per raggiungere una statura normale che per la riduzione della massa corporea e del peso. Se il primo figlio ha la delezione classica o la disomia uniparentale, il rischio di ricorrenza è basso (inferiore a 1 su 100). Se il padre è portatore di traslocazione (15q11-13/ altro cromosoma) o con un difetto

dell'imprinting, il rischio di avere un secondo figlio affetto può arrivare al 50%. Per questo è importante una consulenza appropriata in grado di chiarire, sulla base dell'origine del problema, il rischio effettivo di ricorrenza. La diagnosi genetica è possibile con un'attendibilità vicina al 100% ed è possibile anche la diagnosi prenatale nei casi di riarrangiamenti che interessano il cromosoma 15.

SINDROME DI SILVER RUSSEL

La sindrome di Silver-Russel associa ritardo di crescita con facies caratteristica ed asimmetria degli arti. L'incidenza non è nota come non è nota l'eziologia. L'età ossea è ritardata e la chiusura delle fontanelle può essere anch'essa ritardata. Lo sviluppo dimensionale normale del cranio contrasta con il deficit staturale conferendo un aspetto di pseudoidrocefalia. Nella maggior parte dei casi l'origine è sporadica. In alcuni casi è stata dimostrata l'origine da disomia uniparentale materna per il cromosoma 7. Riarrangiamenti parentali che interessano il cromosoma 7 espongono ad un rischio per tale patologia e necessitano quindi della verifica di UPD per il cromosoma 7.

SINDROME DI SMITH-MAGENIS Frequenza: 1/25000

La sindrome di Smith-Magenis (SMS) è determinata da microdelezioni interstiziali del cromosoma 17p11.2. I segni tipici comprendono anomalie craniofacciali, brachidattilia, bassa statura ed ipotonia. Sono frequenti le anomalie auricolari e le diminuzioni di udito (otiti ricorrenti), voce roca, cardiopatie congenite, anomalie renali, scoliosi, neuropatia periferica e. circa in un caso su due è stato segnalato una diminuzione della soglia per il dolore. A volte vi sono malformazioni dei genitali, strabismo, miopia, distacco retinico (forse dovuto al comportamento tipico di battere autolesionisticamente la testa). Il ritardo mentale e problemi nel linguaggio sono segni costanti associati ad iperattività ed a disturbi del sonno e dell'attenzione. La diagnosi viene confermata con tecniche di citogenetica molecolare (FISH).

SINDROME DI SOTOS

La sindrome di Sotos è una rara malattia genetica caratterizzata da crescita eccessiva durante i primi 2-3 anni di vita e età ossea avanzata. Con il tempo altezza e peso hanno la tendenza a rientrare nella media. La malattia può essere accompagnata da ritardo mentale medio, ritardo dello sviluppo motorio, cognitivo e sociale, ipotonia e problemi nel linguaggio parlato. I bambini con sindrome di Sotos tendono ad essere grandi alla nascita, spesso sono più alti e pesanti ed hanno una testa più grande rispetto alla media della loro età. Può essere presente una certa goffaggine nei movimenti, un'andatura impacciata ed una certa aggressività. La maggior parte dei casi di sindrome di Sotos sono sporadici ma sono stati riscontrati anche dei casi a ricorrenza familiare. La diagnosi genetica è possibile solo in alcuni con l'ausilio di specifiche sonde molecolari (FISH) o con l'impiego di tecniche di CGH-arrays.

SINDROME DI TURNER Frequenza: 1/2500 neonate

La sindrome di Turner appartiene al gruppo delle anomalie cromosomiche, patologie determinate da alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi. Nella maggior parte dei casi (circa il 50%) la s. di Turner è causata dalla mancanza di un cromosoma X ("monosomia X"); il cariotipo è quindi indicato con la formula 45, X. Circa il 25% circa dei casi è determinato da alterazioni nella struttura di un cromosoma X. Più raramente la patologia è causata da alterazioni di numero presenti a mosaico (cioè non in tutte le cellule dell'organismo ma solo in alcune di queste) o da alterazioni di struttura del cromosoma X o del cromosoma Y in forma omogenea o a mosaico; in questi casi è possibile riscontrare un'attenuazione delle caratteristiche cliniche della sindrome. I segni clinici sono eterogenei e le anomalie fisiche tipiche sono spesso sfumate o assenti. In tutti i casi è presente bassa statura. Caratteristiche principali della sindrome di Turner sono: linfedema periferico (mani e piedi gonfi a causa di stasi linfatica), pterigio del collo (collo corto "a tenda"), bassa statura, sordità, amenorrea primaria (mancata comparsa delle mestruazioni). Talvolta sono presenti anche cardiopatia, ipertensione e anomalie renali. Sia l'intelligenza sia l'attesa di vita sono normali. Nel corso della gravidanza, le forme tipiche associate a difetti possono essere diagnosticate con l'ecografia, mentre le forme meno gravi possono essere identificate casualmente dopo una amniocentesi eseguita per altri indicazioni (ad esempio, età materna avanzata). La consulenza prenatale, successiva alla diagnosi delle forme meno gravi, è particolarmente problematica. Il trattamento si basa sulla terapia con l'ormone della crescita, che consente di aumentare significativamente l'altezza finale. La qualità della vita e l'integrazione sociale sono migliori quando la pubertà non è stata indotta troppo tardivamente ed in assenza di cardiopatie e sordità. La sordità può provocare difficoltà di apprendimento e durante l'età adulta la sterilità può avere un effetto negativo sulla qualità della vita. La prognosi dipende dalla presenza di cardiopatie, obesità, ipertensione arteriosa e osteoporosi. In alcuni casi la sindrome di Turner è evidente già alla nascita. Le principali caratteristiche neonatali sono: peso e lunghezza ridotti, linfedema delle mani e dei piedi, presenza di pliche della cute sulla nuca. In alcune pazienti la sindrome di Turner non comporta particolari alterazioni e viene diagnosticata solo alla pubertà a causa di amenorrea primaria (mancata comparsa delle mestruazioni) e bassa statura. In tutti i casi, la diagnosi oltre che sulle manifestazioni cliniche si basa anche sull'analisi dei cromosomi, che permette di evidenziare sia anomalie di numero sia anomalie di struttura. L'esame del liquido amniotico, dei villi coriali e del sangue fetale permettono di analizzare i cromosomi del feto e quindi di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, compresa la sindrome di Turner.

SINDROME DI WILLIAMS Frequenza: 1/10.000 1/20.000

La sindrome di Williams è una malattia genetica determinata da una microdelezione della regione 7q11.23 del braccio lungo del cromosoma 7. Gli affetti presentano per lo più la testa piccola (microcefalia), la fronte larga e gli zigomi poco evidenti. Il naso è piccolo e rivolto all'insù, la bocca piuttosto larga con labbra grosse e i tessuti intorno agli occhi e le guance sono "pieni". Gli occhi sono spesso azzurri e l'iride è stellata. Accanto a problemi organici e alla scarsa abilità in alcuni campi cognitivi, le persone affette da s. di Williams possono però dimostrare notevoli capacità verbali e musicali e sono dotate di un carattere estremamente espansivo. Le caratteristiche cliniche della s. di Williams sono: cardiopatie congenite (stenosi aortica o delle arterie dei polmoni, del fegato o dei reni), problemi renali, gastrointestinali, strabismo, iperacusia, ritardo motorio, ritardo intellettivo con una notevole variabilità individuale. Nella regione interessata alla delezione sono presenti numerosi geni, la delezione di uno di questi, il gene dell'elastina, è comune al 95% degli affetti da s. di Williams. Le malformazioni vascolari necessitano di un follow-up regolare e di una terapia specifica. I bambini affetti dalla sindrome di Williams dovrebbero essere presi in cura da medici esperti in cardiologia pediatrica e con buona conoscenza di questa patologia. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa richiede terapia farmacologica, dieta e stile di vita appropriati. Il ricorso all'intervento chirurgico per correggere la stenosi arteriosa renale deve tenere in considerazione lo sviluppo globale delle pareti vascolari in questa malattia. Nella maggior parte dei casi la sindrome di Williams non ha origini ereditarie. La microdelezione è causata da un evento de novo in famiglia, al momento del concepimento. I genitori sani di un bambino con sindrome di Williams non hanno un rischio di ricorrenza più alto per tale patologia per una successiva gravidanza. Anche i fratelli e le sorelle dei genitori o della persona stessa non sono più a rischio di chiunque altro. I pazienti affetti, invece, hanno un rischio del 50% di trasmettere la sindrome ai propri figli. La diagnosi clinica può essere confermata da esami genetici. Oggi è possibile avere una diagnosi certa, nei casi clinicamente sospetti, mediante l'esame molecolare FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation), che mette in evidenza la microdelezione della regione "critica" sul cromosoma 7, che contiene il gene dell'elastina.

SINDROME DI WOLF-HIRSCHHORN Frequenza: 1/50.000

La sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) è caratterizzata dall'associazione tra un fenotipo cranio-facciale peculiare. Sul piano strettamente dismorfologico i soggetti affetti mostrano le seguenti caratteristiche: piccola circonferenza cranica (microcefalia) e/o asimmetria del cranio, naso largo a becco con spigolo sulla parte posteriore che conferisce una "conformazione ad elmo di guerriero greco", ipertelorismo, strabismo, ptosis, coloboma, pieghe epicantali, dotte lacrimali ostruite, angiomi a fragola, bocca "a pesce", denti mancanti o fusi assieme, schisi del labbro e/o del palato. Le mani sono sottili, le dita sono sottili, gli indici "puntanti", i pollici lunghi, è presente clinodattilia. Anche le dita dei piedi sono sottili e malformate. Nei pazienti con WHS può essere riscontrata una vasta gamma di malformazioni a carico del sistema nervoso centrale, cuore, occhi, palato, apparato gastro-intestinale, genitale ed urinario. Questi pazienti presentano inoltre con elevata frequenza problemi anche importanti d'alimentazione spontanea e può essere necessario l'utilizzo di modalità particolari di alimentazione e di un trattamento riabilitativo specifico. La necessità di queste particolari modalità di alimentazione può determinare episodi d'infezione broncopulmonare da ingestione alimentare. I soggetti con WHS sono in generale più esposti ad infezioni ricorrenti a carico sia delle alte che delle basse vie aeree. Frequente è la comparsa di crisi epilettiche difficilmente controllabili dalla terapia antiepilettica. La sindrome è causata da microdelezione della banda 4p16.3. L'entità di questa perdita di materiale può essere abbastanza variabile da un paziente all'altro. Nella maggioranza dei casi la microdelezione si crea de novo nel patrimonio genetico del soggetto affetto; nel 15-20% dei pazienti invece è causata dalla presenza di un assetto cromosomico predisponente in uno dei genitori in genere determinato da malsegregazione di una traslocazione parentale bilanciata. Gli altri casi presentano delezioni de novo, di solito del cromosoma 4 paterno, o traslocazioni de novo (1,6%). Per evidenziare le delezioni submicroscopiche si utilizzano tecniche molecolari, come l'analisi dei microsatelliti, tecniche di citogenetica molecolare, sonde fluorescenti ibridizzate in situ (FISH). La FISH dovrebbe essere eseguita sia sul paziente che sui genitori, per confermare/escludere le traslocazioni. Il rischio di ricorrenza è basso per le delezioni e le traslocazioni de novo, ma è notevolmente più alto per le traslocazioni familiari. La diagnosi prenatale è possibile.

SORDITA' CONGENITA (gene CX 26) Frequenza: circa 1/1000 di bambini nasce con problemi di sordità. Il 60% circa ha una forma di sordità genetica.

E' la più frequente forma ad eredità autosomica recessiva. Si tratta di una forma congenita (presente già alla nascita) di sordità moderata o profonda, generalmente non progressiva. Il gene connessina 26 (Cx26, indicato anche con la sigla GJB2, gap-junction protein beta 2), è il responsabile della maggior parte dei casi di sordità autosomica recessiva (in Italia dell'80% dei casi). E' una malattia recessiva ed i portatori non presentano alcuna manifestazione. Per avere la sordità congenita bisogna ereditare i geni mutati da entrambi i genitori. I portatori sani sono stati stimati, nella popolazione Italiana, nella misura di 1: 35 -50. Le indagini genetiche per sapere quali siano le mutazioni presenti, possono essere eseguite attraverso l'ausilio di diverse metodologie analitiche che portano all'identificazione di circa il 95 % delle mutazioni note. Ogni qualsiasi esame eseguito per la ricerca delle mutazioni deve essere preceduto da una consulenza genetica.

STUDIO DEI GENI RH

Il sistema Rh prevede due geni: D e d; in questo caso il gene D è dominante su d. Si hanno tre combinazioni geniche: D/D, D/d e d/d; i primi due sono Rh^o (D) positivi (uno omo- l'altro eterozigote) mentre il terzo è Rh^o negativo. Da due genitori Rh^o (D) positivi eterozigoti (D/d) possono nascere figli Rh^o negativi (d/d). Esistono anche dei sottotipi cosiddetti "deboli", per es. "A debole" o D debole che possono presentare non poche difficoltà nella determinazione esatta del gruppo ABO o del tipo Rh; per esempio, un A "debole" può sembrare uno 0; oppure un Rh+ (D) "debole" può sembrare, ad un esame non approfondito, Rh-. Nelle donne Rh (D) negative, alla fine della prima gravidanza, i globuli rossi del nascituro Rh (D) positivo possono passare nel sangue materno determinando una prima immunizzazione dei linfociti della madre; nessun problema, quindi, per il primo figlio.

Durante la seconda gravidanza, una piccola quantità di globuli rossi fetali Rh+ passa nel sangue materno e, trovando la gravida già immunizzata dal primo figlio, determinano la formazione di anticorpi anti-Rh (anti-D) che, passando a loro volta nel feto e trovando le emazie Rh+, ne causano la loro distruzione determinando la malattia emolitica neonatale da incompatibilità Rh. Attraverso lo studio molecolare dei geni D e d si può arrivare a determinare il gruppo se Rh + o Rh -.

STUDIO DEI GENI TROMBOFILICI

Le trombofilie ereditarie (predisposizione genetica alla trombosi) sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla tendenza a soffrire di episodi trombotici. Si ha un evento trombotico, venoso o arterioso, quando il sangue (anche in piccole quantità) si coagula all'interno di un vaso sanguigno, aderisce alla sua parete e lo ostruisce in maniera parziale o completa, impedendo il flusso del sangue. Il coagulo prende il nome di trombo. I geni che determinano la trombofilia ereditaria sono considerati dei geni di suscettibilità che devono interagire con fattori ambientali esterni per il manifestarsi della malattia (gravidanza, contraccettazione orale, interventi chirurgici, trattamenti vitaminici, etc.). I geni maggiormente presi in considerazione sono quelli relativi al fattore V di Leiden, al fattore II della coagulazione (protrombina) ed il gene MTHFR (metilentetraidrofollato reduttasi).

Fattore V di Leiden

Il fattore V di Leiden attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina (fattore II) a trombina nella cascata coagulativa. Una mutazione del gene che codifica per il fattore V genera una variante (G1691A) che predispone alla trombosi in quanto possiede una maggiore attività pro-coagulante. Tale variante è definita variante di Leiden (località in cui fu scoperta), ed ha una frequenza genica dell'1,4-4,2% in Europa con una frequenza di portatori eterozigoti in Italia pari al 2-3%, mentre l'omozigosità per tale mutazione ha un'incidenza di 1:5000. I soggetti eterozigoti hanno un rischio 8 volte superiore di sviluppare una trombosi venosa, mentre gli omozigoti hanno un rischio pari ad 80 volte.

Fattore II (protrombina)

La protrombina o fattore II della coagulazione svolge un ruolo fondamentale nella cascata coagulativa in quanto la sua attivazione in trombina porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina e quindi alla formazione del coagulo.

È stata descritta una variante genetica (G20210A) che è associata ad elevati livelli di protrombina funzionale nel plasma e conseguente aumentato rischio di trombosi, specie di tipo venosa. La frequenza genica della variante è bassa (1,0-1,5%) con una percentuale di eterozigoti del 2-3%. L'omozigosi è rara. Per gli eterozigoti c'è un rischio aumentato di 3 volte di sviluppare una trombosi venosa, di 5 volte per l'ictus ischemico, di 5 volte per infarto miocardio in donne giovani, di 1,5 volte per gli uomini, di 7 volte nei diabetici, di 10 volte per trombosi delle vene cerebrali e di 149 volte in donne che assumono contraccettivi orali.

TALASSEMIA BETA Frequenza: (omozigote): variabile (massimo 1/250 nati vivi in Sardegna)

Le talassemie sono un gruppo di disturbi ereditari dovuti ad alterazioni nella sintesi dei componenti di una molecola chiamata emoglobina. Le beta talassemie sono un gruppo eterogeneo di malattie che hanno in comune la sintesi difettosa delle catene beta dell'emoglobina. A causa della produzione difettosa di catene beta, le catene alfa si uniscono e formano degli aggregati che danneggiano la membrana del globulo rosso. Ne deriva la distruzione precoce dei precursori dei globuli rossi nel midollo (una condizione detta eritropoiesi inefficace) e, in misura minore, la loro distruzione nella milza (emolisi).

Il gene che codifica per la beta globina è localizzato sul cromosoma 11. Si conoscono più di 200 alterazioni di questo gene che causano una beta talassemia. - Quando entrambe le copie (materna e paterna) del gene sono difettose (una condizione detta omozigosi), si può avere talassemia major (con un quadro clinico più grave) oppure talassemia intermedia (una forma più lieve di talassemia). - Le persone che possiedono una sola copia alterata del gene sono dette eterozigoti, e in genere non presentano alcun sintomo, o sintomi molto lievi. Queste persone sono in genere i portatori sani della malattia.

La talassemia major si può manifestare nei figli solo se entrambi i genitori sono eterozigoti per la beta talassemia. Per i figli di genitori eterozigoti esiste 1 probabilità su 4 di essere affetto da talassemia beta (omozigote), e 1 probabilità su 2 di nascere eterozigote.

Tecniche di Bandeggio C (CBG)

Descrizione: Tecnica di denaturazione termica che agendo sulla composizione in basi C/G del DNA

permette l'identificazione delle principali regioni eterocromatiche dei cromosomi umani.
Metodo: denaturazione termica e successiva Colorazione in Giemsa.
Campioni necessari : preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti.

Tecniche di Bandeggio G (GTG)

Descrizione: Tecnica enzimatica che agendo sulla composizione in basi A/T dei cromosomi umani permette la loro identificazione e caratterizzazione attraverso una caratteristica sequenza di bande.
Metodo: enzimatico mediante l'uso di tripsina e successiva colorazione in GIEMSA
Campioni necessari : preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti.

Tecniche di bandeggio N (NORs)

Descrizione: Tecnica di immunoprecipitazione di sali di Ag per l'identificazione delle regioni nucleolo organizzatrici trascrizionalmente attive presenti sui cromosomi umani.
Metodo :Precipitazione del nitrato di Ag. in opportuna mix di reazione, successiva incubazione in termostato a 60°C. Colorazione in Giemsa. Campioni necessari : preparati con metafasi fissate su vetrino portaoggetti.

Artemisia spa
Cod. Fisc. 00768340580
Partita iva 00929551000
Reg. C.C.I.A.A. N. 335192
Iscr. Trib. Roma N. 3144/70
Cap. Soc. € 1.664.000
di cui versato € 907.208,19
Sito internet www.artemisia.it

MAIN CENTER ARTEMISIA
Sede di Roma:
Centro Ecografico e Diagnosi Prenatale
Laboratorio Analisi Cliniche
Biologia Molecolare – Citogenetica
Diagnosi e Terapia Sterilità di Coppia
00198 – Roma Viale Liegi 45
Tel 06 85 05 Fax 068505415
info@artemisia.it

Sede di Milano:
Centro Ecografico Diagnosi Prenatale
20122 – Milano L. go Schuster 1
Tel 0286996054 Fax 0286996055
milano@artemisia.it

Sede Amministrativa
00198 – Roma Via Velletri 10
Tel 068542296 Fax 068412321
amministrazione@artemisia.it

