

Una guida alla consulenza delle pazienti per genetica riproduttiva



Sommario

Descrizione generale della genetica	04
Condizioni cromosomiche	14
Screening prenatale e opzioni diagnostiche	38
Trisomie autosomiche rare	54
Ereditarietà di singolo gene	64

Questa guida alla consulenza ha lo scopo di offrire agli operatori sanitari informazioni di base sulla consulenza genetica e ha solo finalità educative generali. La guida non è prevista come sostituto al giudizio professionale dell'operatore sanitario nel fornire consigli o servizi medici.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Sommario

Descrizione generale della genetica	04
Condizioni cromosomiche	14
Screening prenatale e opzioni diagnostiche	38
Trisomie autosomiche rare	54
Ereditarietà di singolo gene	64

Questa guida alla consulenza ha lo scopo di offrire agli operatori sanitari informazioni di base sulla consulenza genetica e ha solo finalità educative generali. La guida non è prevista come sostituto al giudizio professionale dell'operatore sanitario nel fornire consigli o servizi medici.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Descrizione generale della genetica



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Descrizione generale della genetica



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

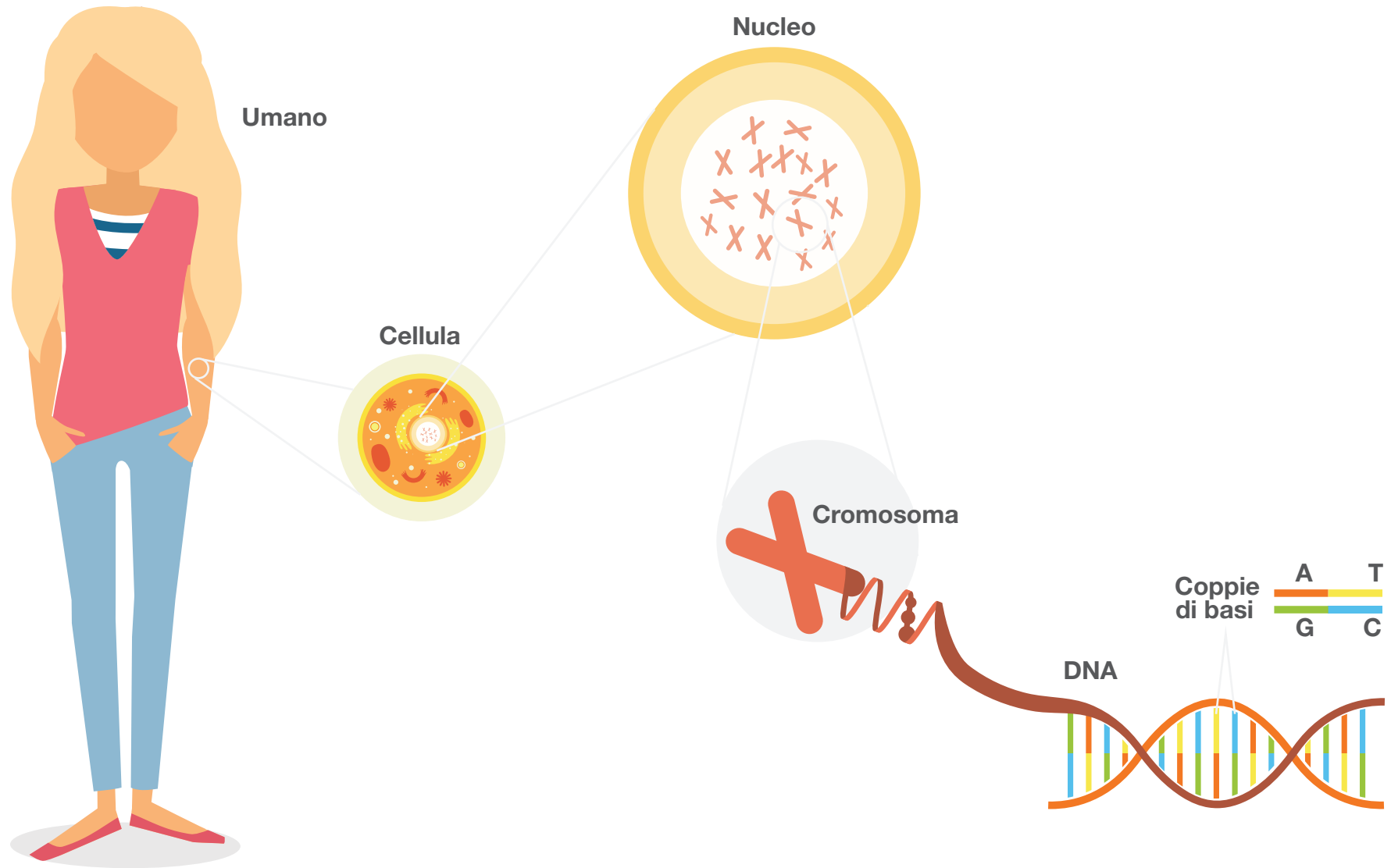
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

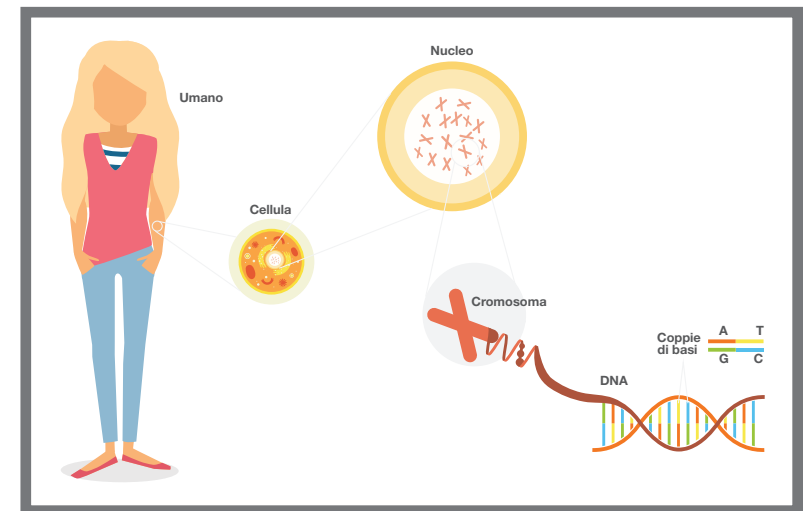
Ereditarietà di
singolo gene

Cellule, cromosomi e DNA



Cellule, cromosomi e DNA

- Il corpo umano è composto da trilioni di cellule
- Nel nucleo delle cellule sono presenti strutture chiamate "cromosomi". I cromosomi sono costituiti da DNA
- Il DNA è costituito da quattro basi (A,T,G,C). Tali basi sono le particelle elementari dei geni
 - Una sequenza distinta di queste basi costituisce un gene. Gli esseri umani hanno circa 20,000 geni



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Cells and DNA.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics.pdf>. Pubblicato il 30 maggio 2016. Consultato il 6 giugno 2016.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

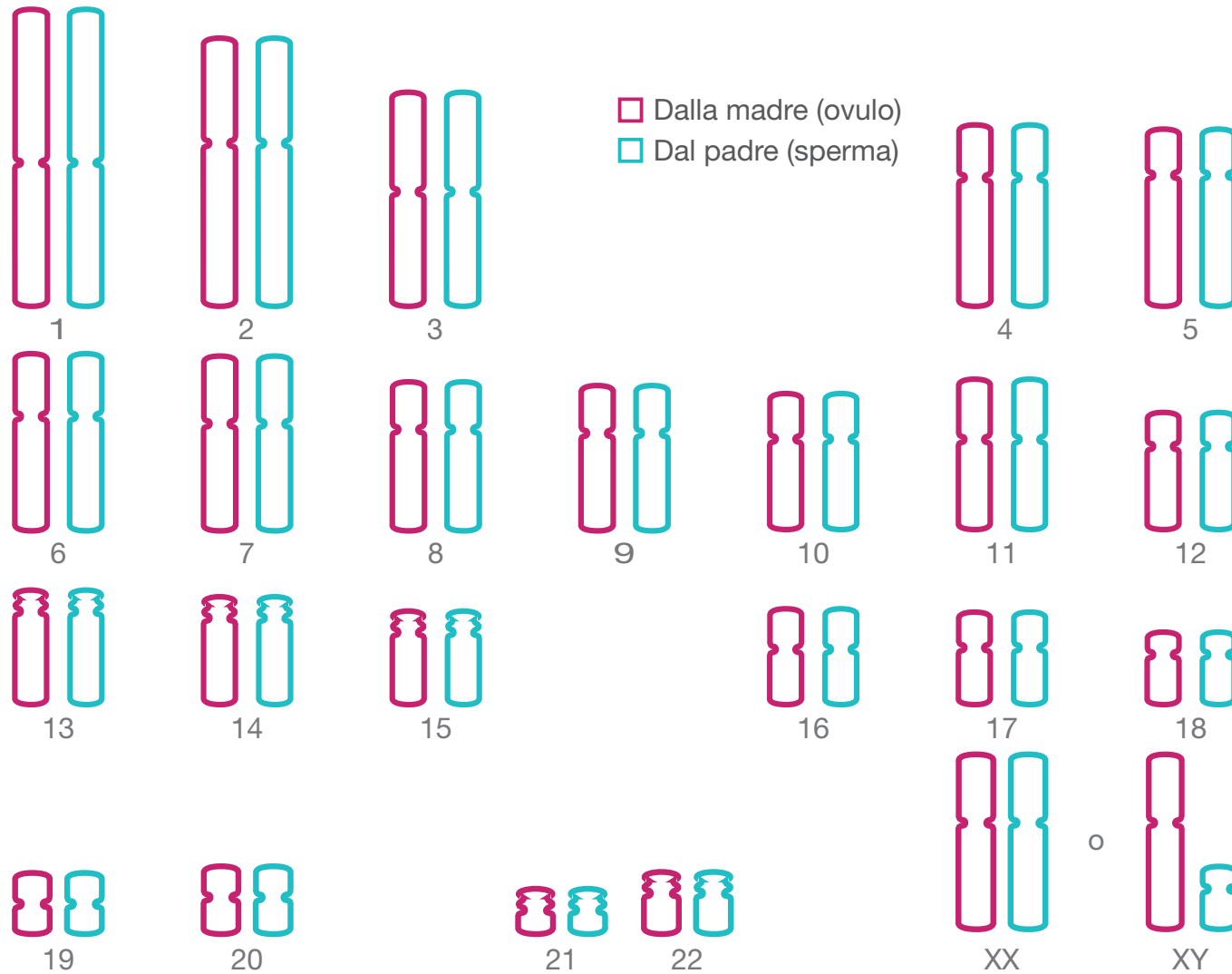
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

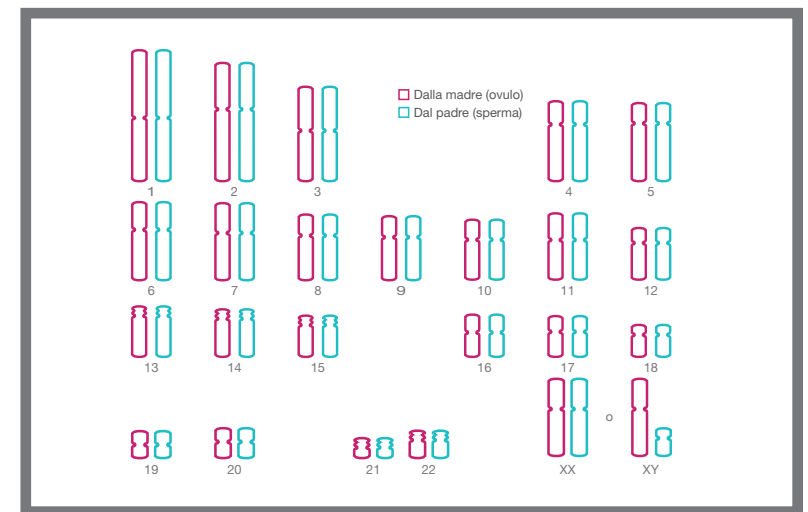
Ereditarietà di
singolo gene

Cromosomi umani



Cromosomi umani

- Negli esseri umani sono presenti 23 coppie di cromosomi (per un totale di 46 cromosomi)
 - Una copia di ciascun cromosoma proviene dalla madre (ovulo); l'altra copia proviene dal padre (sperma)
- Le prime 22 coppie sono chiamate "autosomi" e sono le stesse sia nei maschi che nelle femmine
- La 23ma coppia di cromosomi è chiamata "cromosomi sessuali". Le femmine presentano due cromosomi X e i maschi presentano un cromosoma X e un cromosoma Y



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

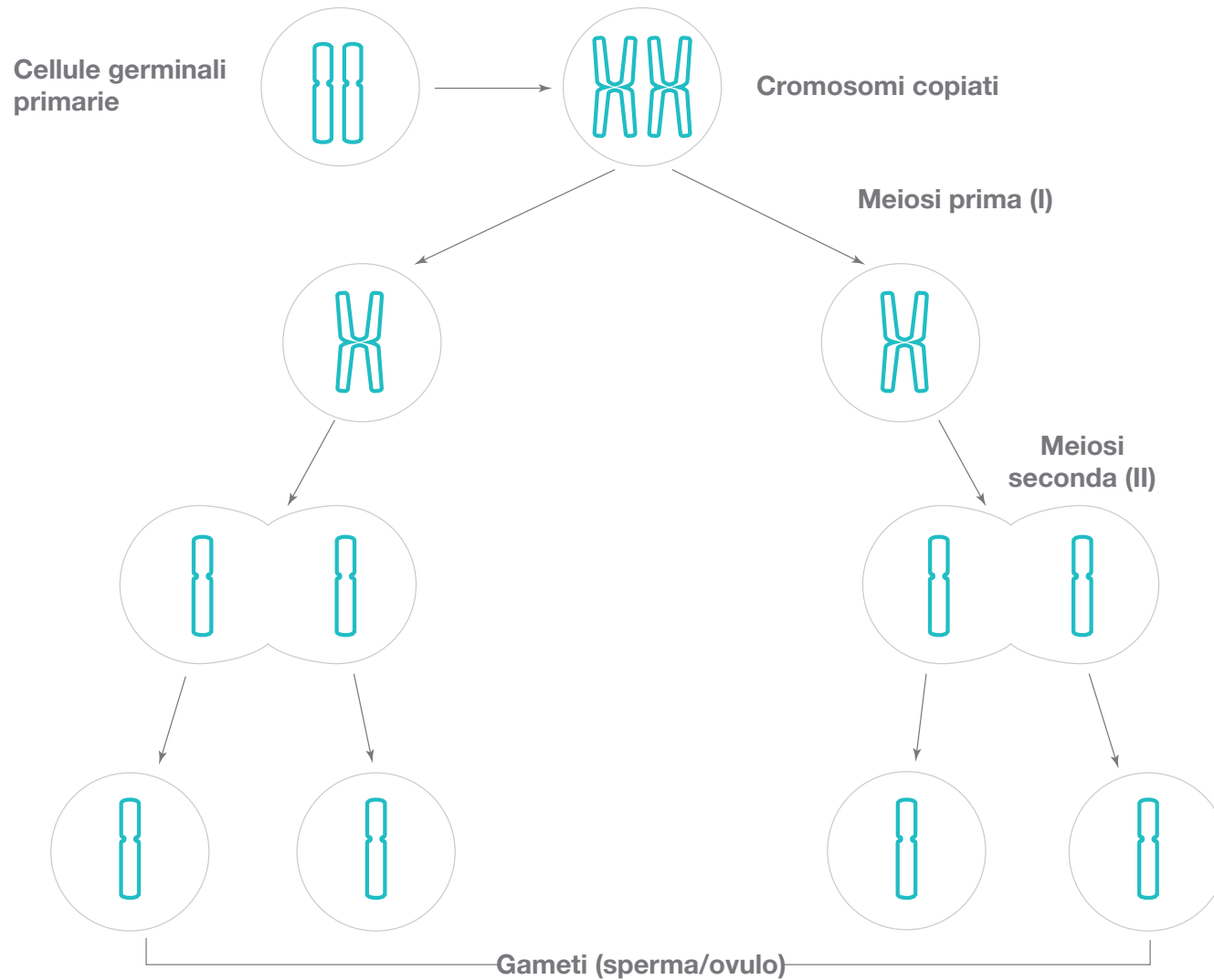
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

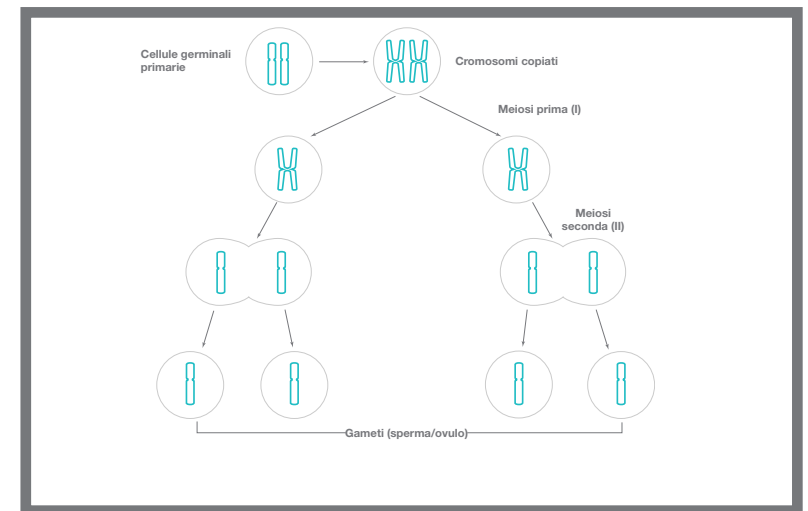
Ereditarietà di
singolo gene

Meiosi: produzione di ovulo e sperma



Meiosi: produzione di ovulo e sperma

- La meiosi è il processo nel quale sono prodotte le cellule dell'ovulo e dello sperma (gameti)
- Durante la meiosi, le coppie di cromosomi vengono separate in modo che ciascun gamete presenti di solito una coppia di ogni cromosoma (23 in tutto, la metà del numero di cromosomi in una cellula)
- Alla fecondazione/concepimento, lo sperma si unisce all'ovulo per formare uno zigote, che diventa un embrione (con 46 cromosomi)



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

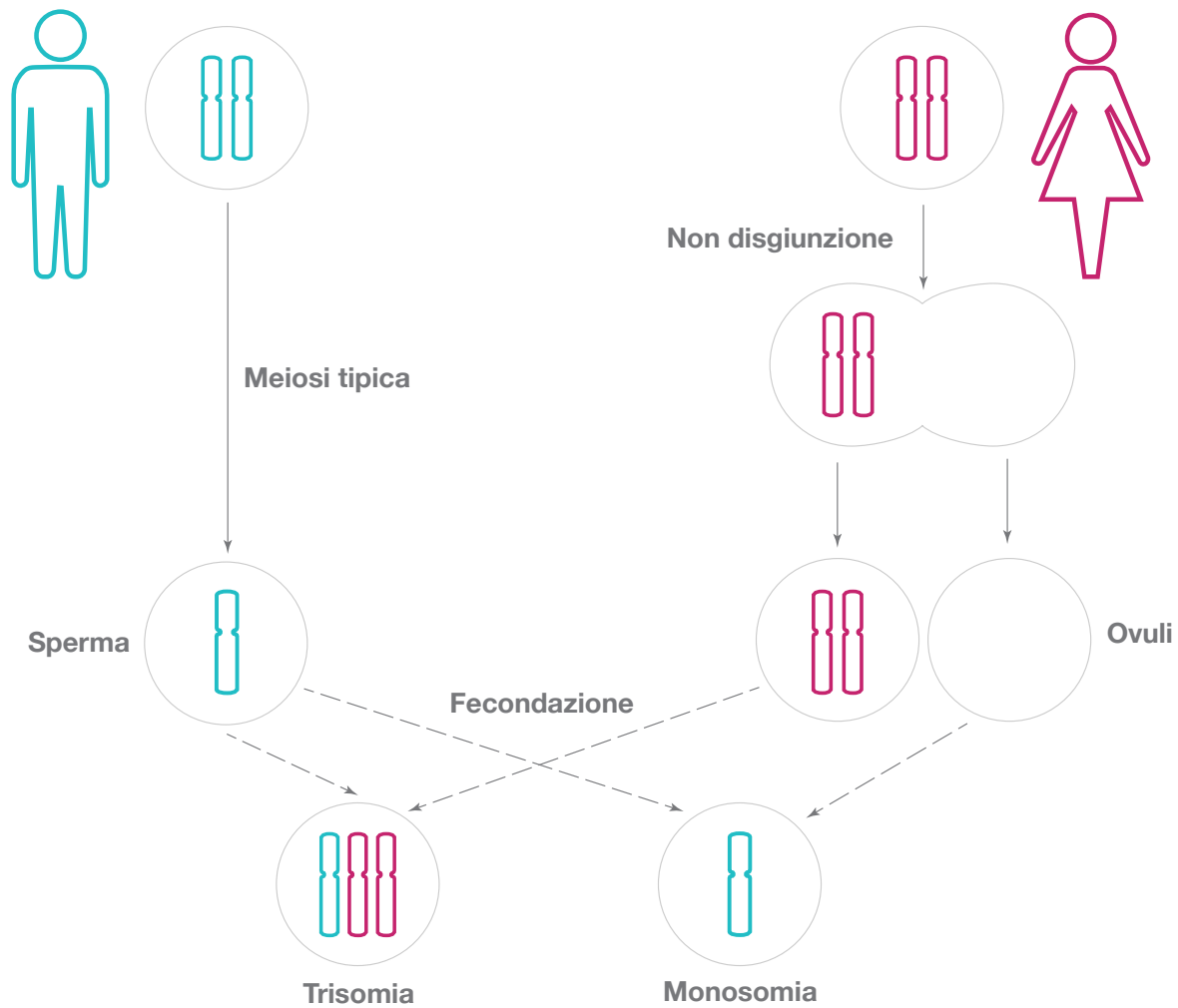
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

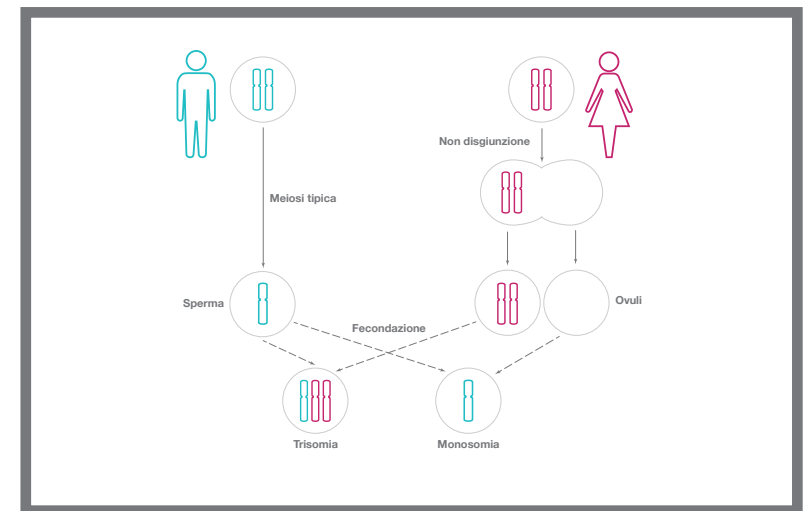
Ereditarietà di
singolo gene

Non disgiunzione nella meiosi



Non disgiunzione nella meiosi

- La non disgiunzione rappresenta l'insuccesso della separazione di cromosomi omologhi che di solito avviene nella divisione cellulare. Tale non disgiunzione porta a un numero incorretto di cromosomi (noto come "aneuploidia")
 - La non disgiunzione può verificarsi sia nella meiosi femminile che maschile
- Tipi di aneuploidie:
 - Trisomia: tre copie di un determinato cromosoma
 - Monosomia: una copia di un determinato cromosoma
- L'aneuploidia può portare a:
 - Mancato impianto di un embrione
 - Interruzione di gravidanza/aborto spontaneo
 - Nascita di un bambino con una condizione cromosomica (ad es., la trisomia 21, nota anche come "sindrome di Down")



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Condizioni cromosomiche



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Condizioni cromosomiche



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

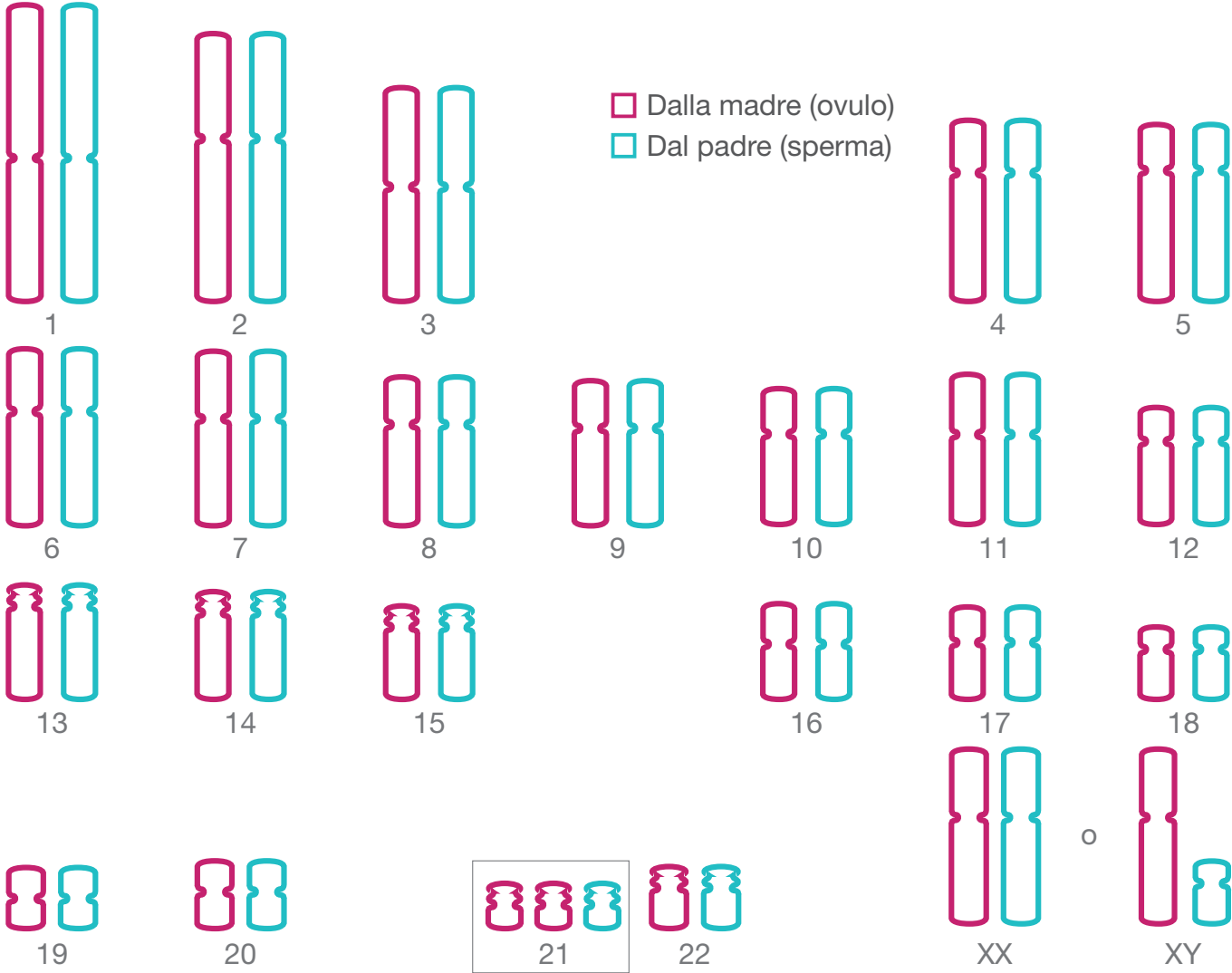
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

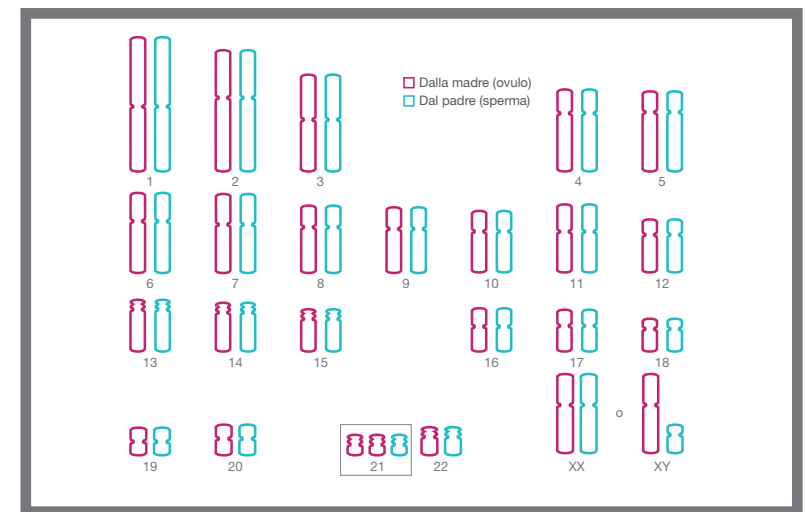
Ereditarietà di
singolo gene

Trisomia 21 (sindrome di Down)



Trisomia 21 (sindrome di Down)

- La trisomia 21 è la più comune condizione cromosomica nei neonati nati vivi
- La trisomia 21 si verifica in circa 1 nato vivo su 660
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della trisomia 21 includono:
 - Disabilità intellettiva e ritardo nello sviluppo da lieve a moderato
 - Caratteristiche facciali specifiche
 - Anomalie cardiache strutturali
 - Basso o scarso tono muscolare
 - In grado di vivere fino in età adulta



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Down syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/down-syndrome>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

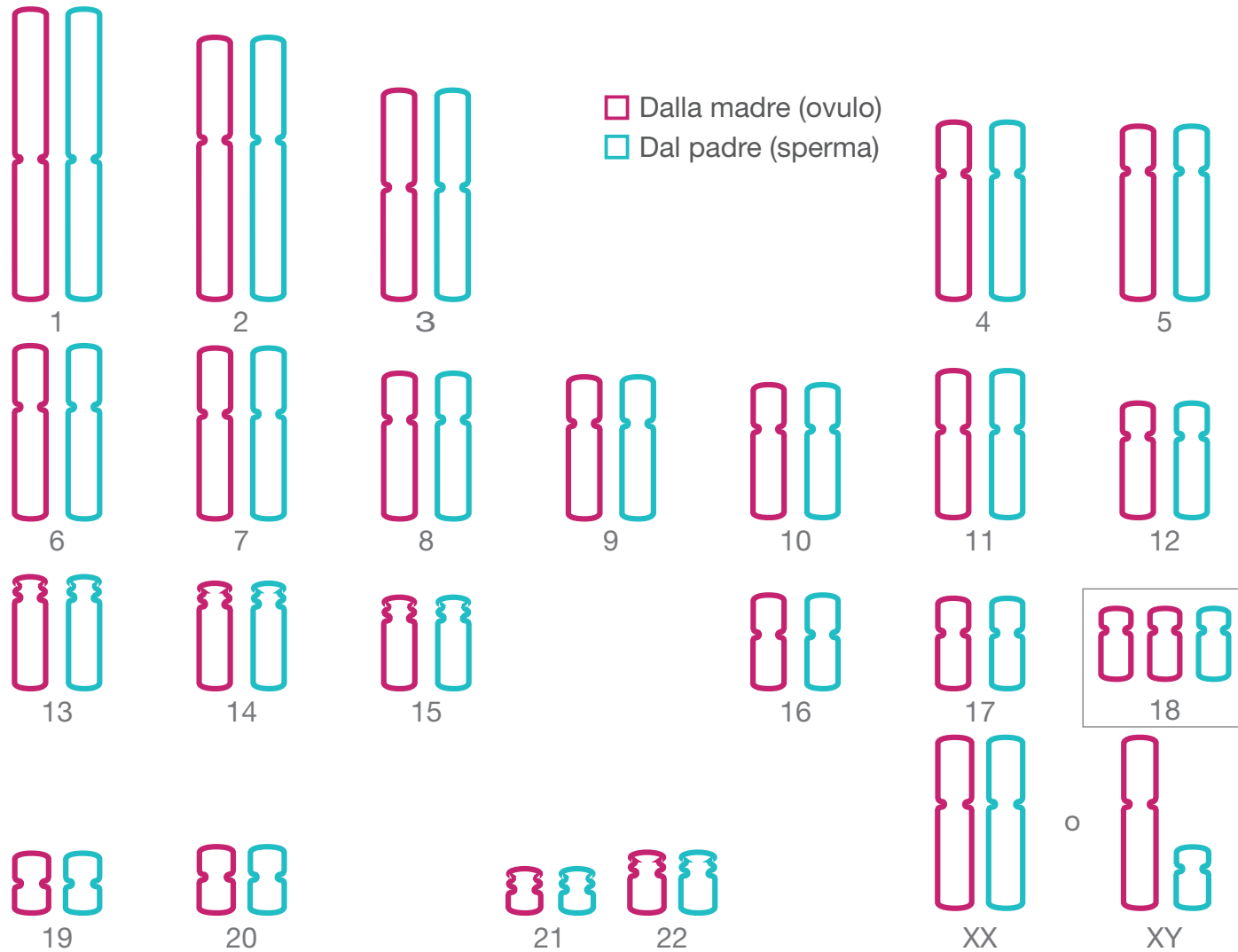
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

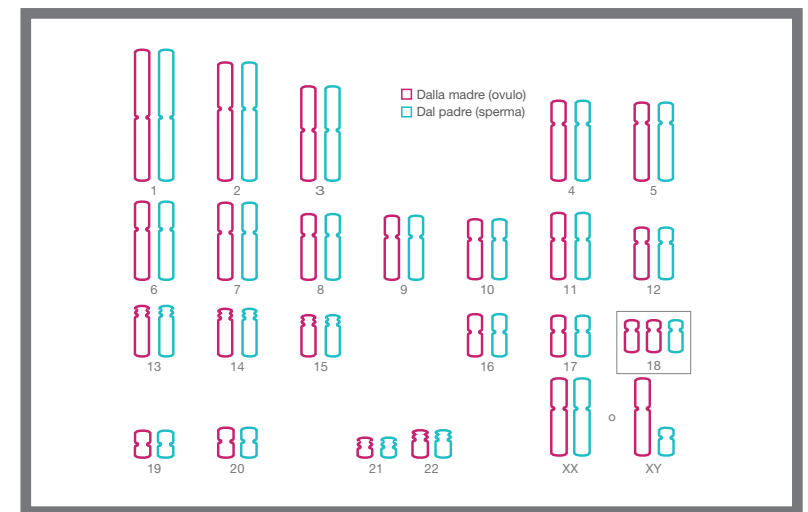
Ereditarietà di
singolo gene

Trisomia 18 (sindrome di Edwards)



Trisomia 18 (sindrome di Edwards)

- La trisomia 18 si verifica in circa 1 nato vivo su 3.333
- L'aspettativa di vita è di solito inferiore a un anno
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della trisomia 18:
 - Ritardo nella crescita intrauterina
 - Aumentato tono muscolare
 - Posizionamento insolito di mani e/o piedi
 - Anomalie cardiache o di altri organi
 - Disabilità intellettive e ritardo nello sviluppo severi



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 18. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

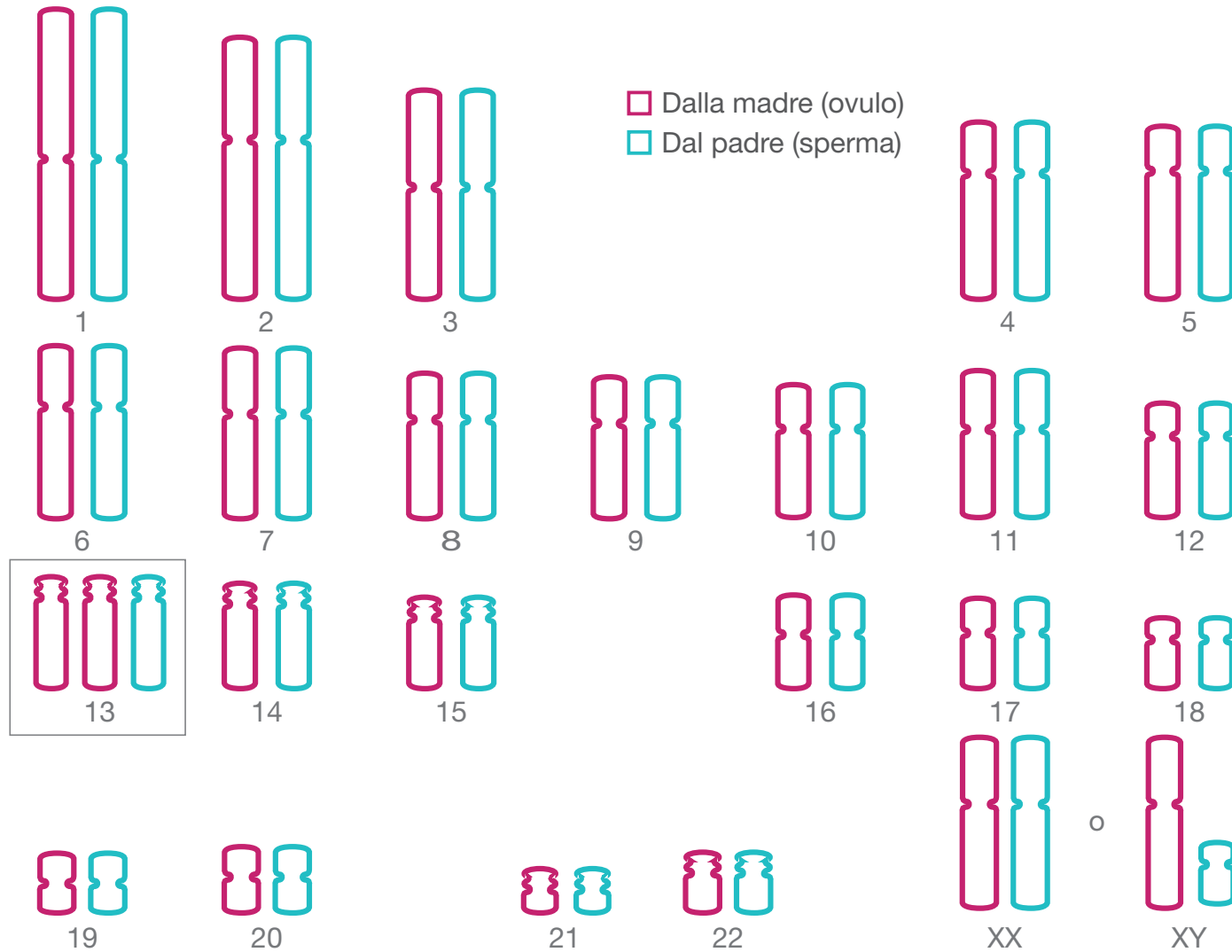
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

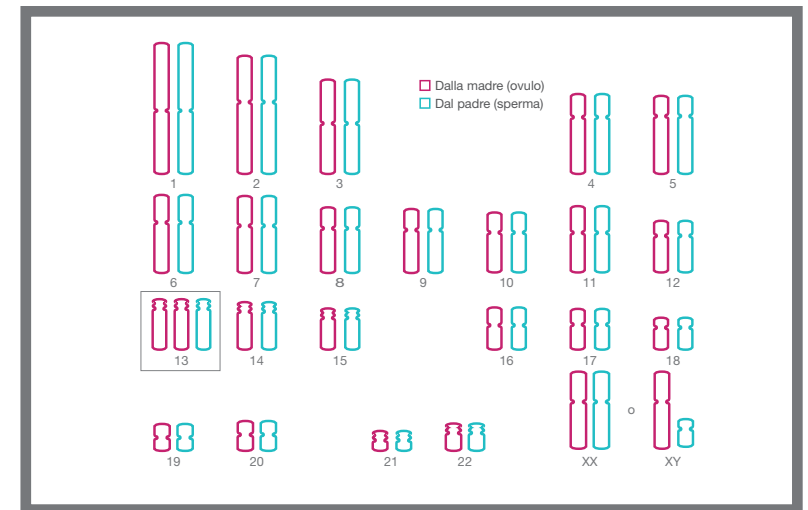
Ereditarietà di
singolo gene

Trisomia 13 (sindrome di Patau)



Trisomia 13 (sindrome di Patau)

- La trisomia 13 si verifica in circa 1 nato vivo su 5.000
- L'aspettativa di vita è di solito inferiore a un anno
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della trisomia 13 includono:
 - Anomalie a cuore, cervello e reni
 - Fusione incompleta dell'anca e/o del palato (palatoschisi)
 - Disabilità intellettive e dello sviluppo severe



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 13. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

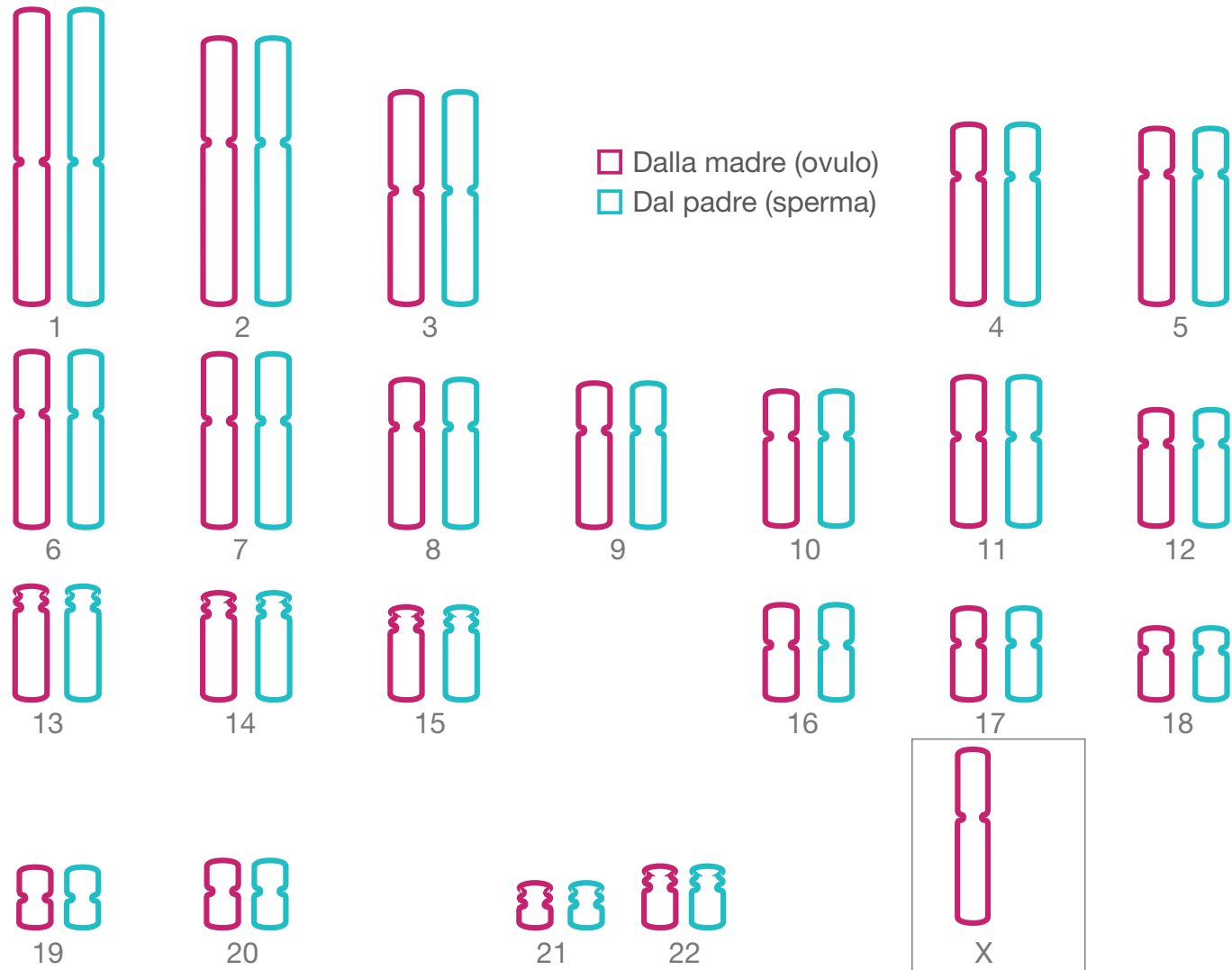
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

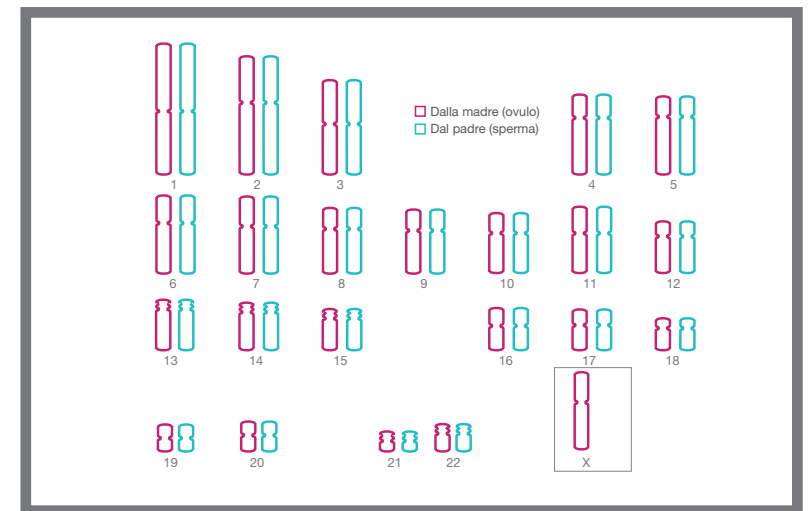
Ereditarietà di
singolo gene

Monosomia X (sindrome di Turner)



Monosomia X (sindrome di Turner)

- La monosomia X si verifica in circa 1 femmina nata viva su 2.000
 - Molte gravidanze con monosomia X terminano con un aborto spontaneo
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della monosomia X includono:
 - Anomalie cardiache strutturali
 - Bassa statura
 - Disfunzione primaria delle ovaie che portano ad amenorrea primaria e infertilità



Hook EB, Warburton D. *Hum Genet.* 2014;133(4):417-424.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Turner syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/turner-syndrome>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

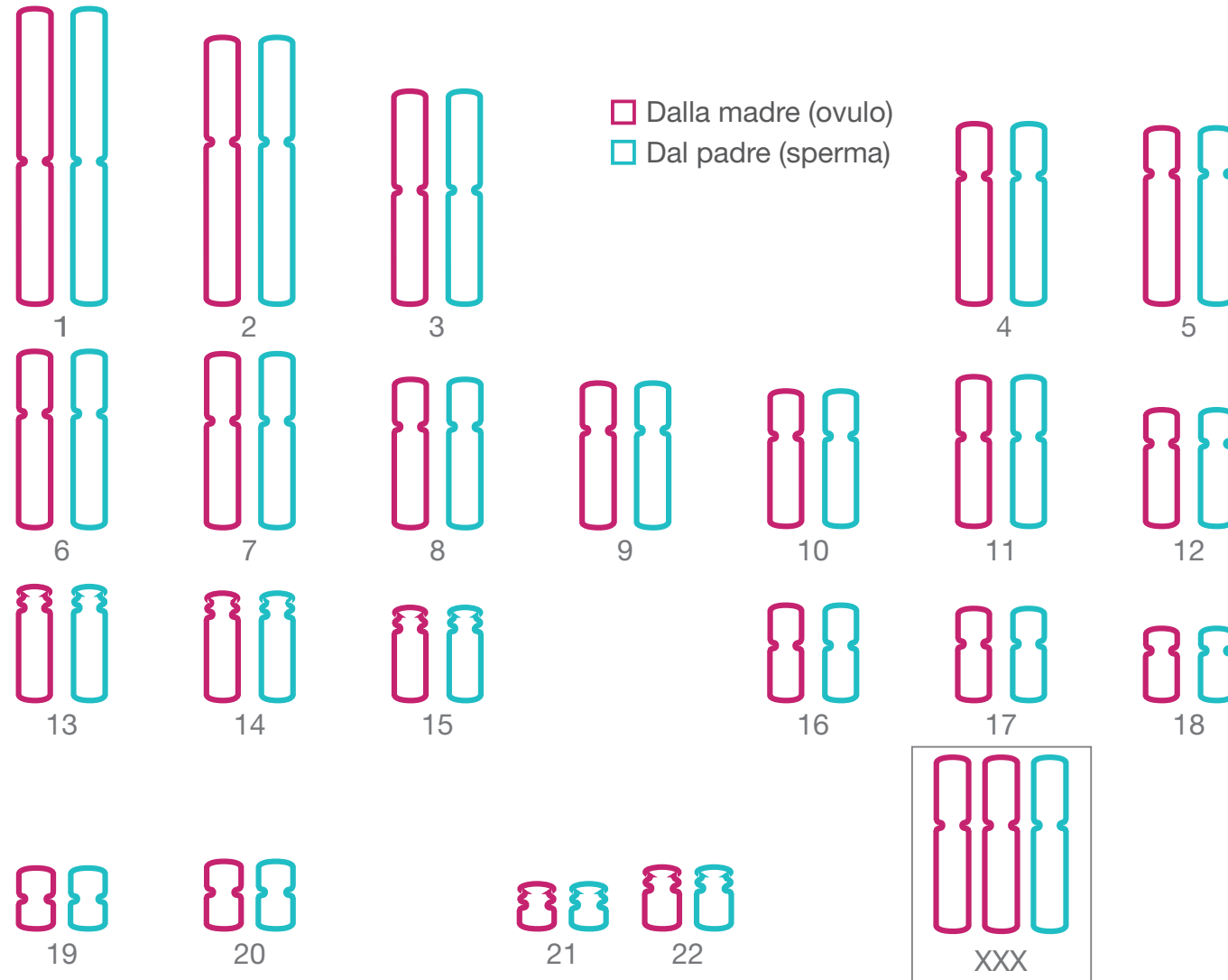
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

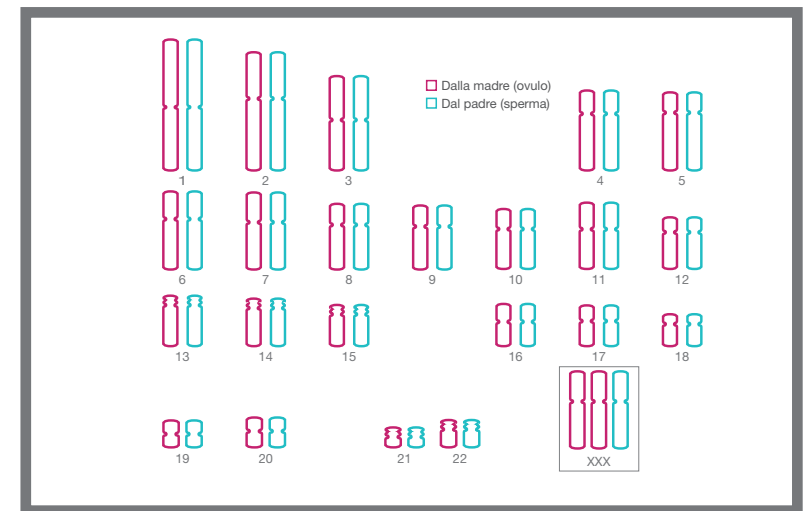
Ereditarietà di
singolo gene

47,XXX (sindrome della tripla X)



47,XXX (sindrome della tripla X)

- 47,XXX si verifica in circa 1 femmina nata viva su 1.000
- Molte femmine con 47,XXX non presentano alcuna caratteristica visibile
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della sindrome della tripla X includono:
 - Più alte rispetto alla media
 - Difficoltà di apprendimento, ritardi nelle abilità verbali e linguistiche
 - Sviluppo ritardato delle abilità motorie
 - Difficoltà comportamentali ed emotive
 - Fertilità e sviluppo sessuale normali



Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Triple X syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/triple-x-syndrome>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

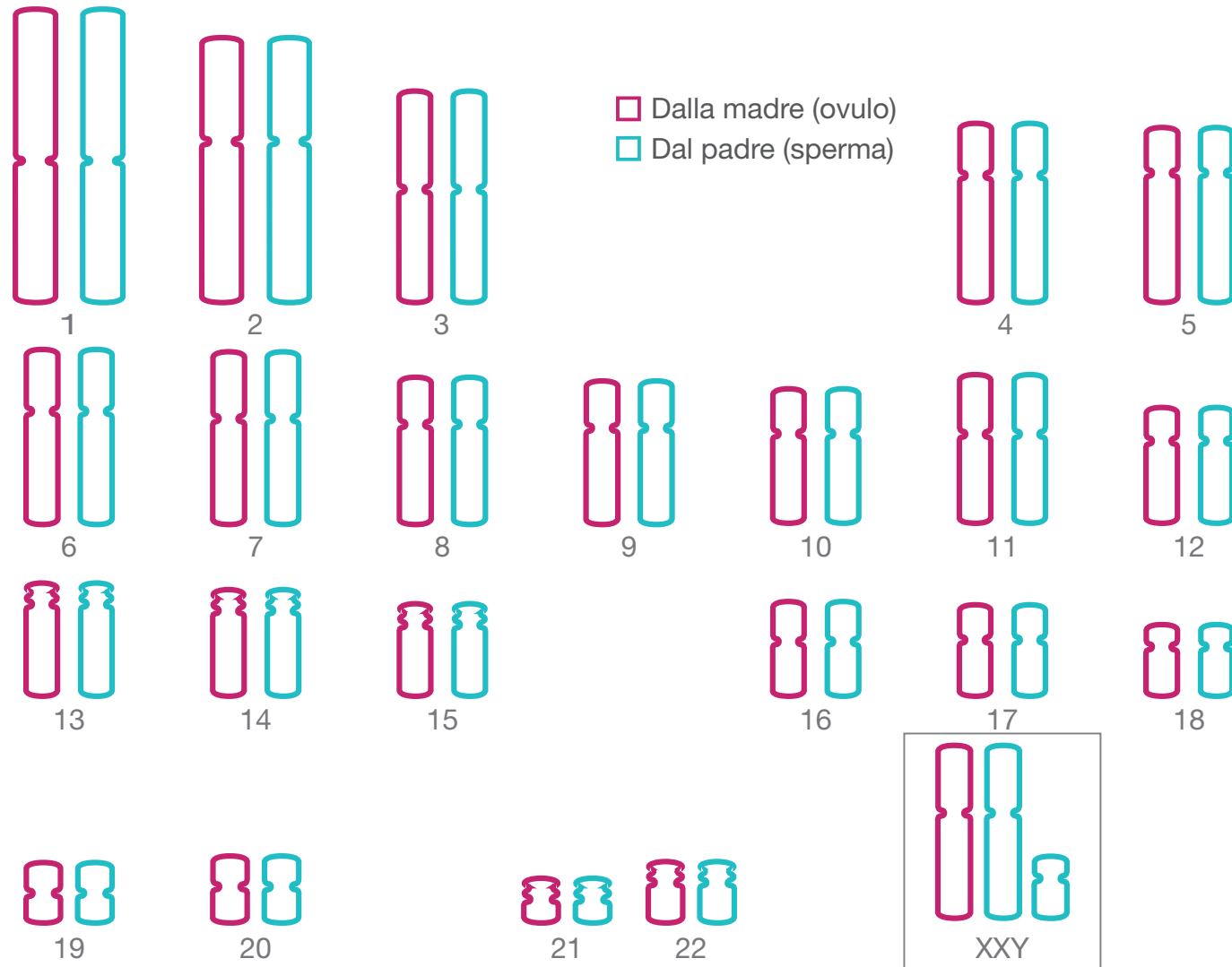
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

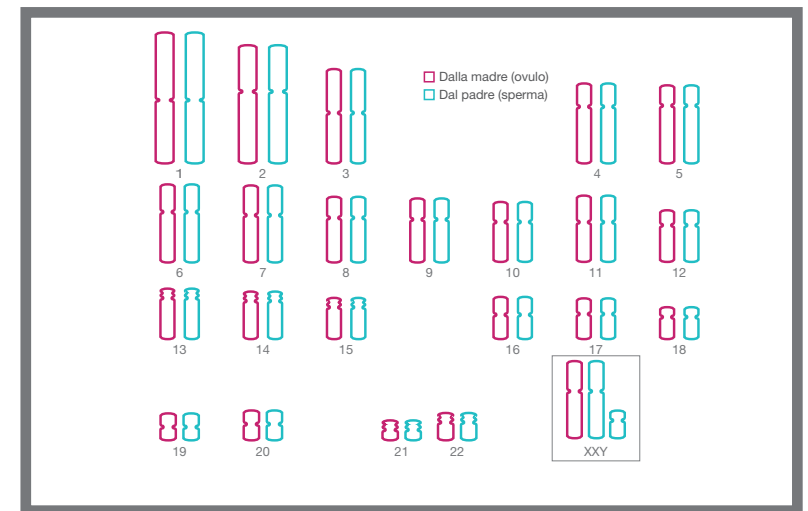
Ereditarietà di
singolo gene

47,XXY (sindrome di Klinefelter)



47,XXY (sindrome di Klinefelter)

- 47,XXY si verifica in circa 1 maschio nato vivo su 500
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della sindrome di Klinefelter includono:
 - Difficoltà di apprendimento, ritardi nelle abilità verbali e linguistiche
 - Più alti rispetto alla media
 - Testicoli sottosviluppati
 - Infertilità



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Klinefelter syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

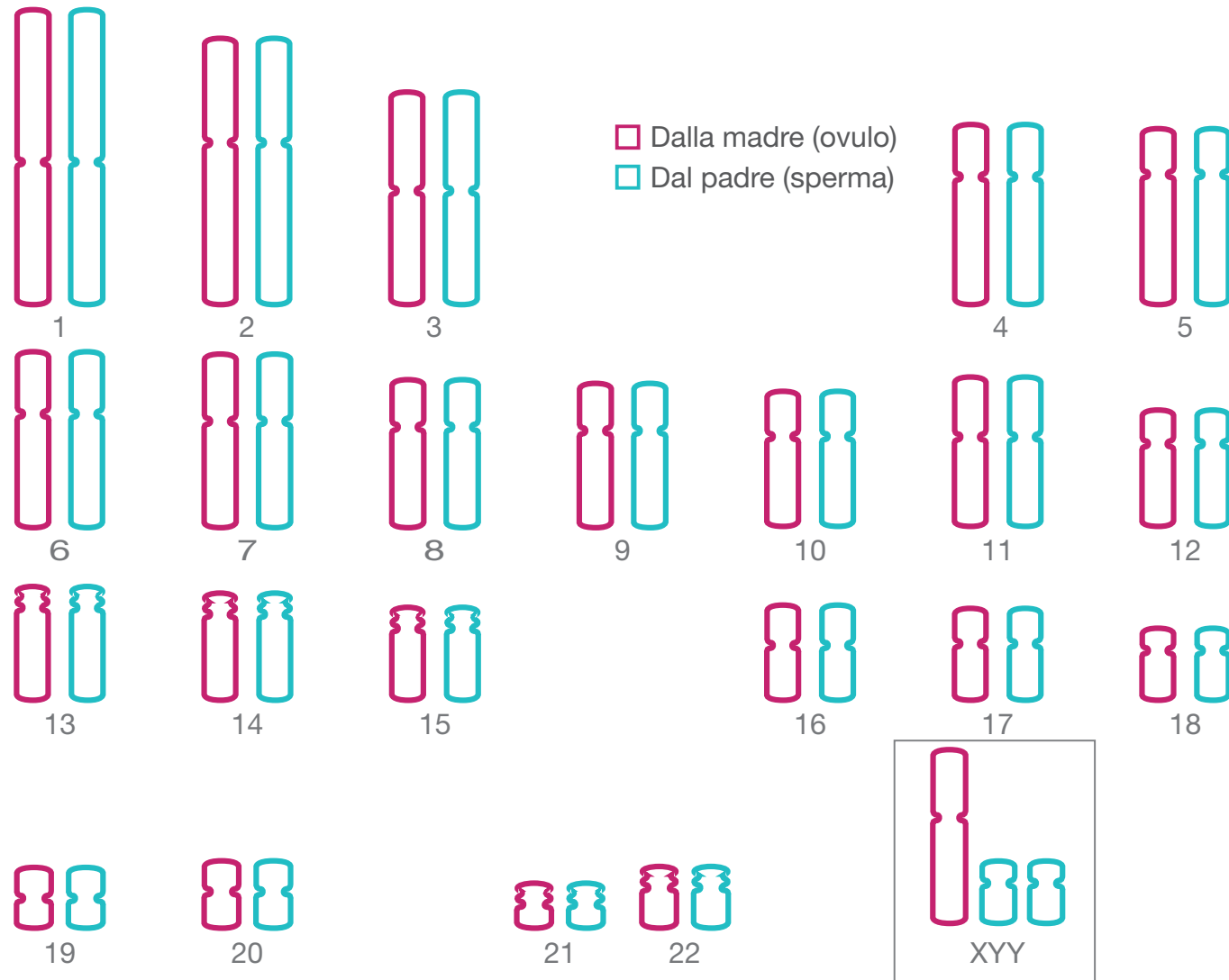
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

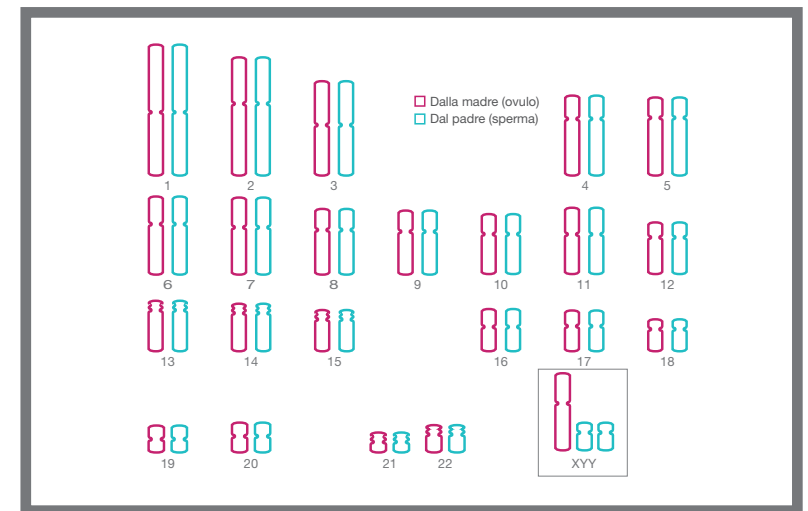
Ereditarietà di
singolo gene

47,XYX (sindrome di Jacobs)



47,XYY (sindrome di Jacobs)

- 47,XYY si verifica in circa 1 maschio nato vivo su 840
- La presentazione clinica è variabile. Caratteristiche comuni della sindrome di Jacobs includono:
 - Difficoltà di apprendimento, ritardi nelle abilità verbali e linguistiche
 - Aumentato rischio di iperattività e problemi di attenzione e occasionalmente disordine dello spettro autistico
 - Normale fertilità



Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: 47,XYY syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/47xyy-syndrome>. Consultato il 4 aprile 2018.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

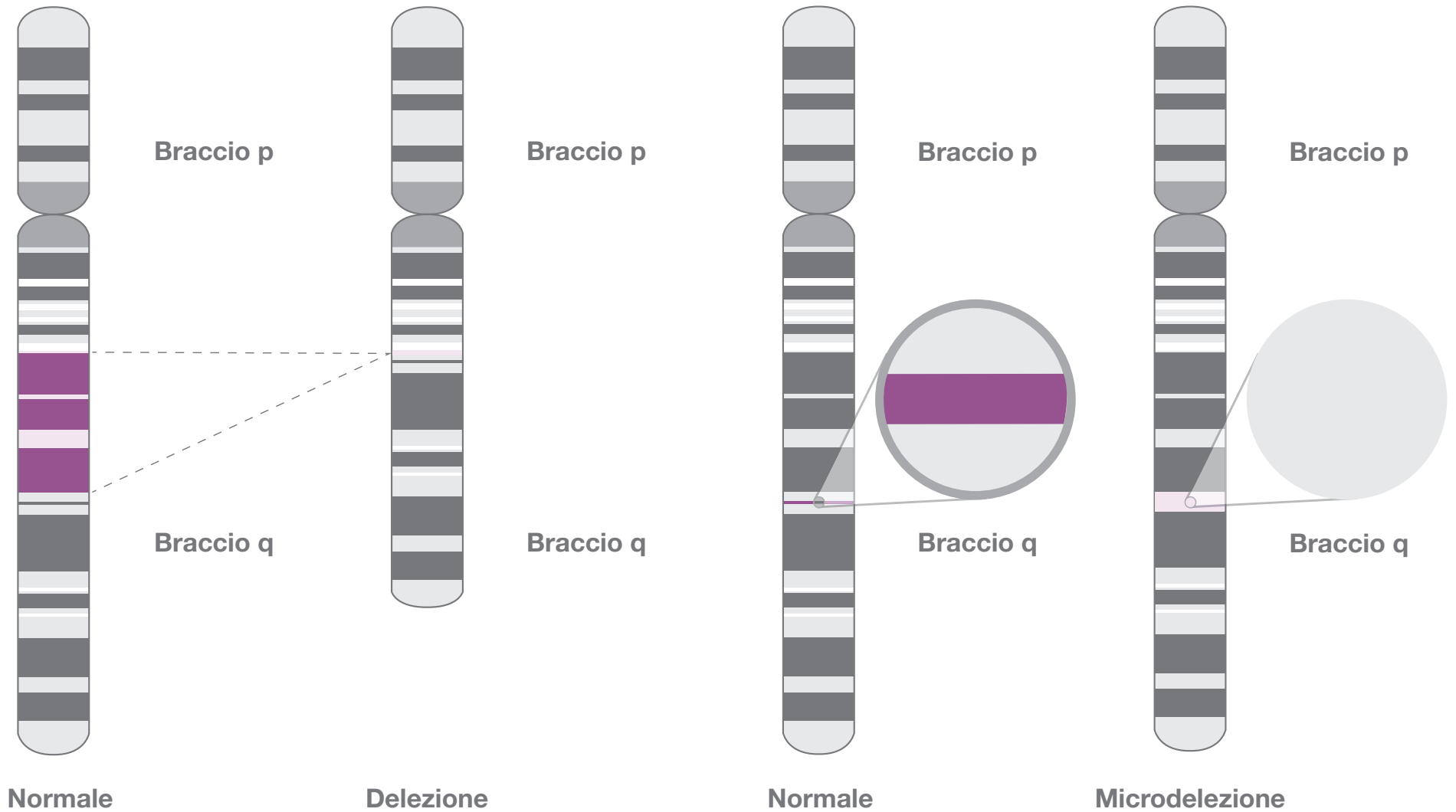
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

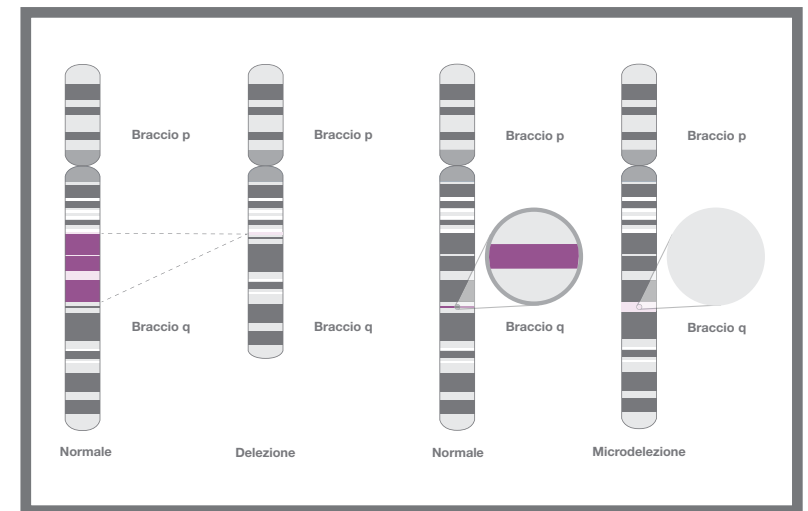
Ereditarietà di
singolo gene

Delezioni e microdelezioni cromosomiche



Delezioni e microdelezioni cromosomiche

- Le delezioni e le microdelezioni sono causate da materiale cromosomico mancante
 - Le microdelezioni sono di solito troppo piccole per essere individuate da analisi convenzionali sui cariotipi e necessitano di analisi specializzate per la loro identificazione
- Le delezioni e le microdelezioni cromosomiche possono risultare in disabilità intellettive e di sviluppo e in anomalie congenite



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

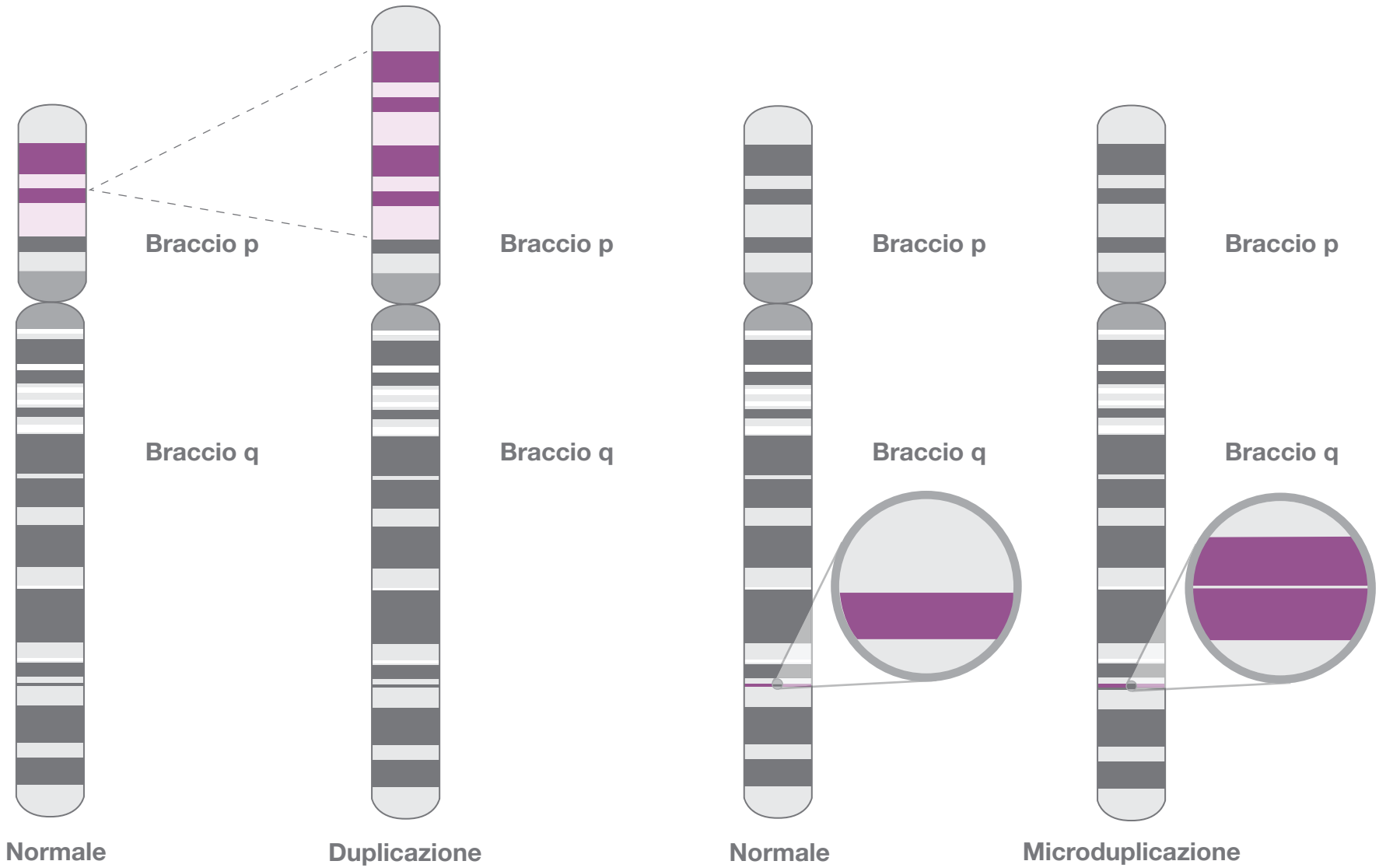
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

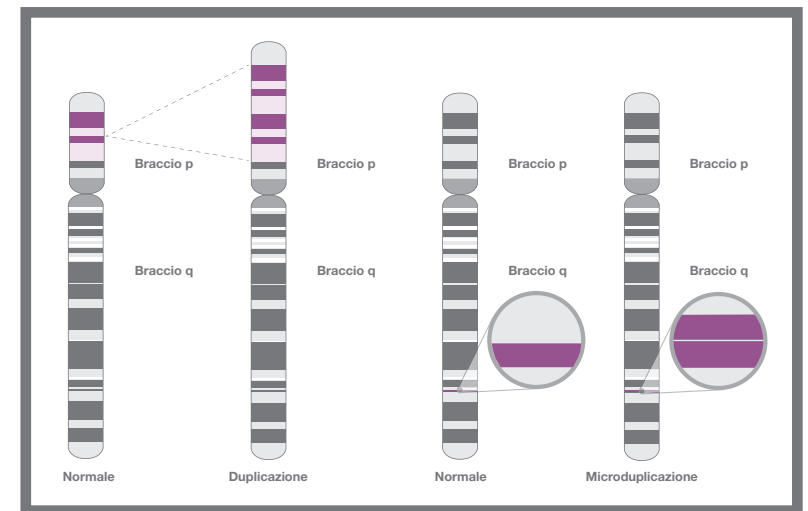
Ereditarietà di
singolo gene

Duplicazioni e microduplicazioni cromosomiche



Duplicazioni e microduplicazioni cromosomiche

- Le duplicazioni e le microduplicazioni sono causate da materiale cromosomico in eccesso
 - Le microduplicazioni sono di solito troppo piccole per essere individuate da analisi convenzionali sui cariotipi e necessitano di analisi specializzate per la loro identificazione
- Le duplicazione e le microduplicazione cromosomiche possono risultare in disabilità intellettive e di sviluppo e in anomalie congenite



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

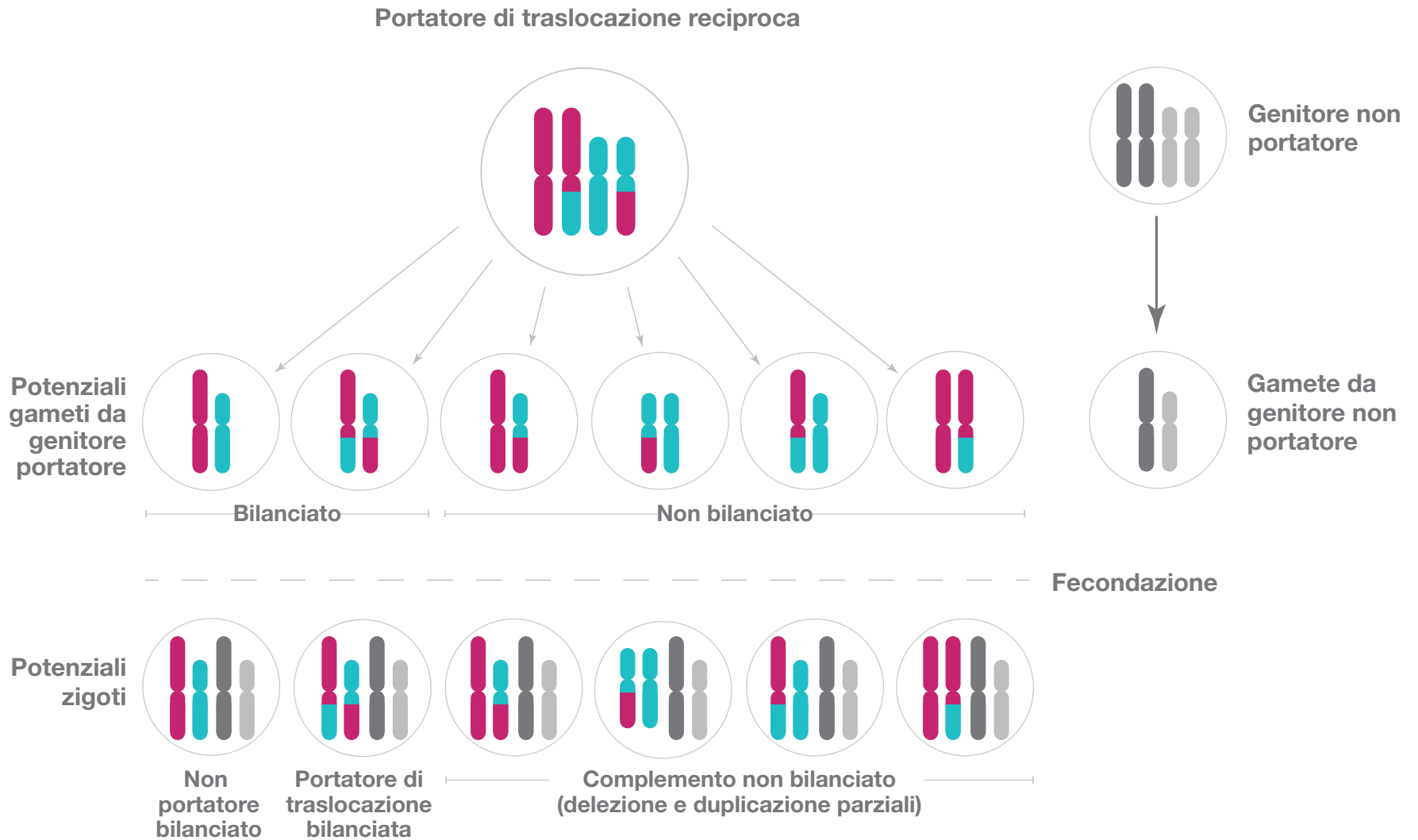
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

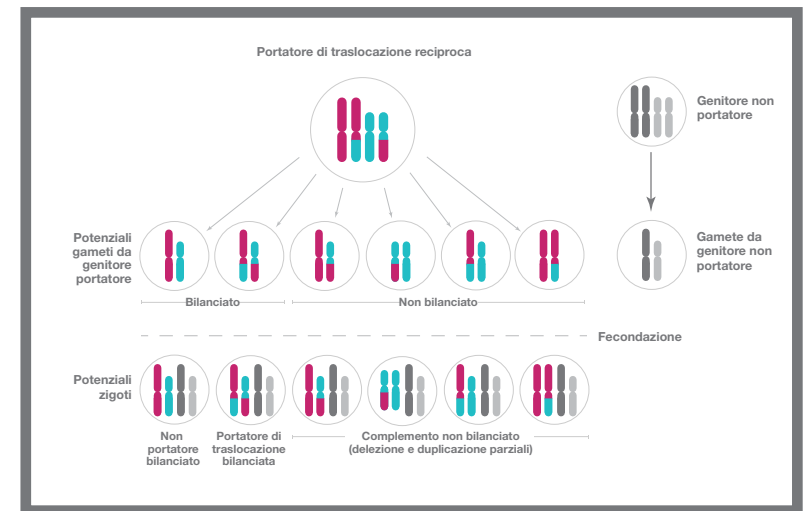
Ereditarietà di
singolo gene

Traslocazione cromosomica: reciproca



Traslocazione cromosomica: reciproca

- Una traslocazione reciproca è il risultato di due diversi cromosomi che si scambiano i segmenti
- Le traslocazioni reciproche bilanciate sono presenti in circa 1 individuo su 500
- Gli individui portatori della traslocazione reciproca bilanciata non presentano di solito caratteristiche cliniche, ma potrebbero essere a rischio di:
 - Infertilità
 - Interruzione di gravidanza ricorrente
 - Nascita di un bambino con anomalie congenite, disabilità intellettive e di sviluppo



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

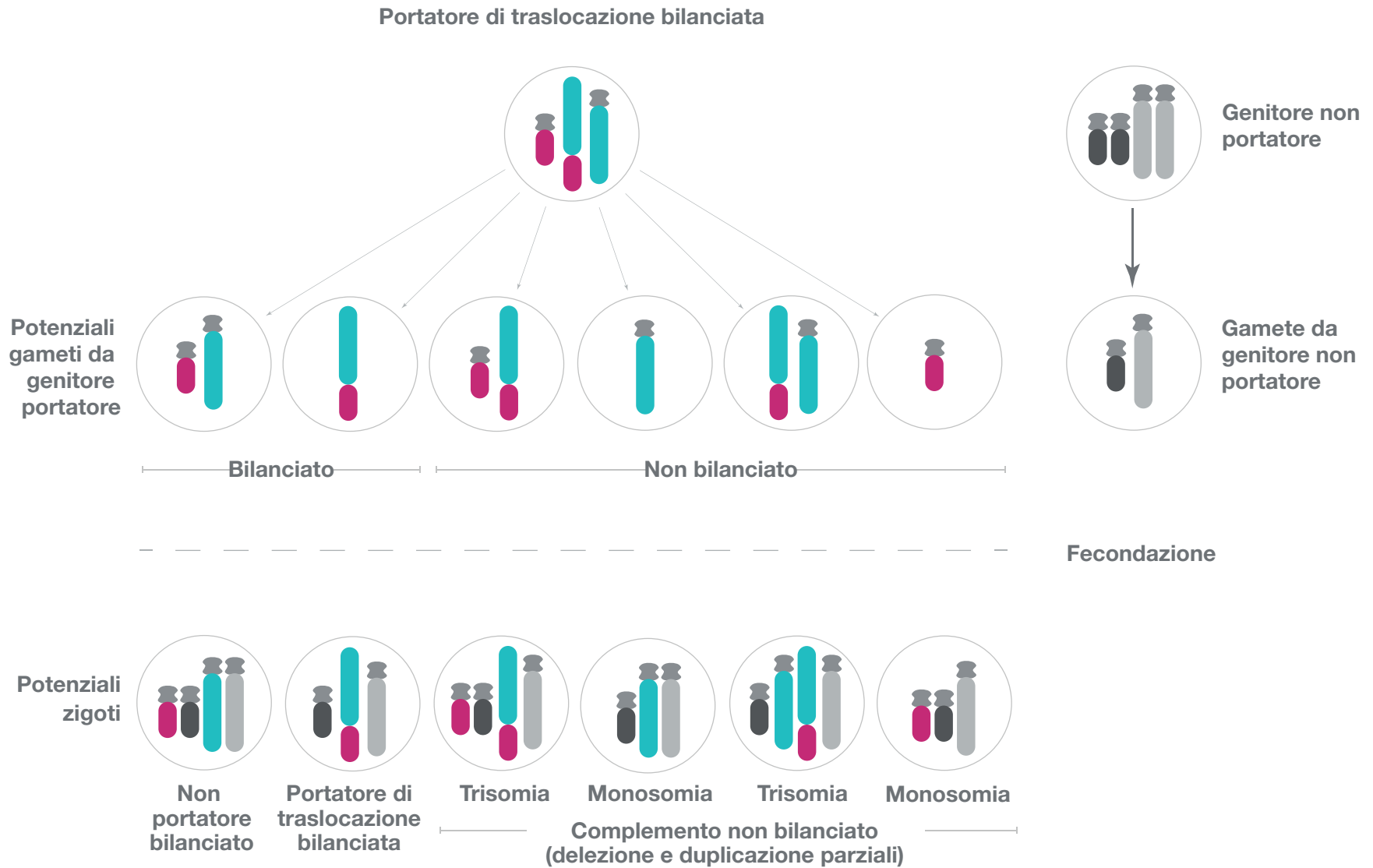
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

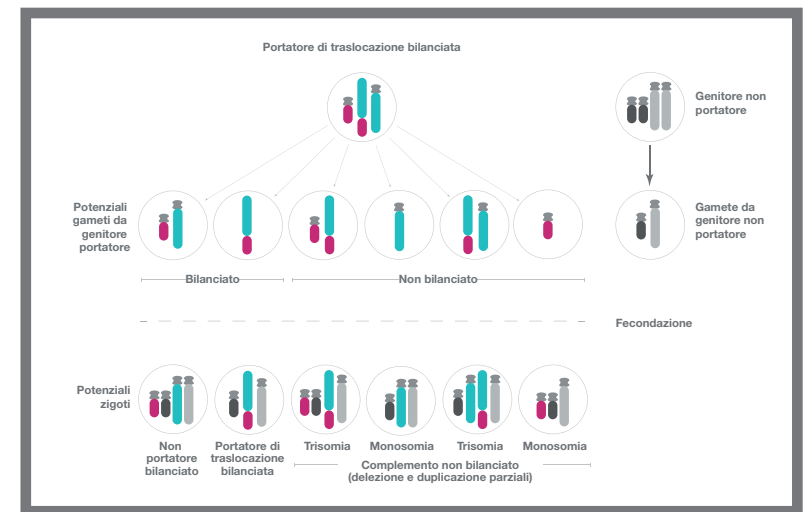
Ereditarietà di
singolo gene

Traslocazione cromosomica: robertsoniana



Traslocazione cromosomica: robertsoniana

- Una traslocazione robertsoniana si verifica quando due cromosomi "robertsoniani" (13, 14, 15, 21, 22) si uniscono assieme
- Le traslocazioni robertsoniane bilanciate sono presenti in circa 1 individuo su 1.000
- Gli individui portatori della traslocazione robertsoniana bilanciata non presentano di solito caratteristiche cliniche, ma potrebbero essere a rischio di:
 - Infertilità
 - Interruzione di gravidanza ricorrente
 - Nascita di un bambino con anomalie congenite, disabilità intellettive e di sviluppo



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Screening prenatale e opzioni diagnostiche



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Screening prenatale e opzioni diagnostiche



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

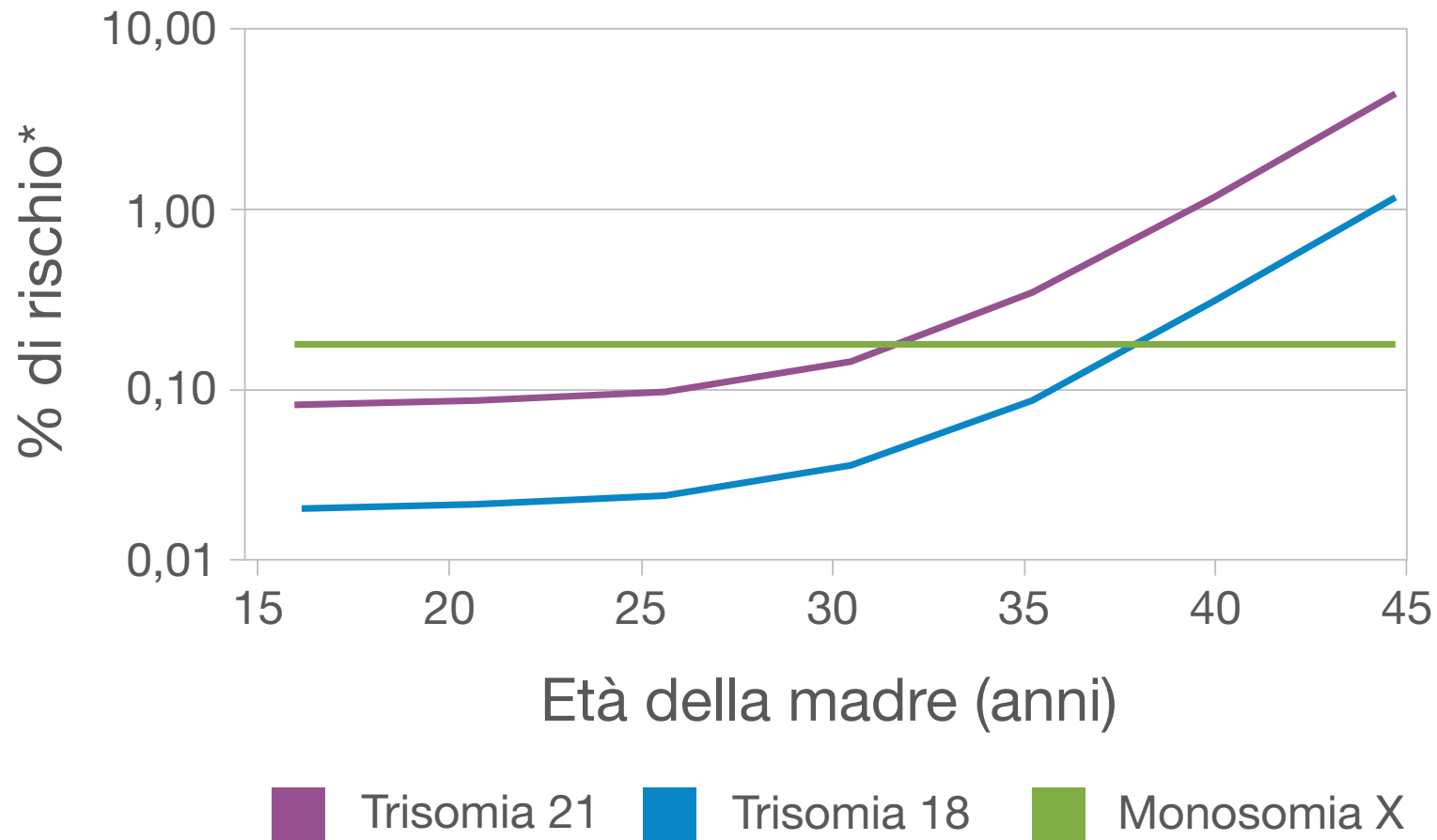
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

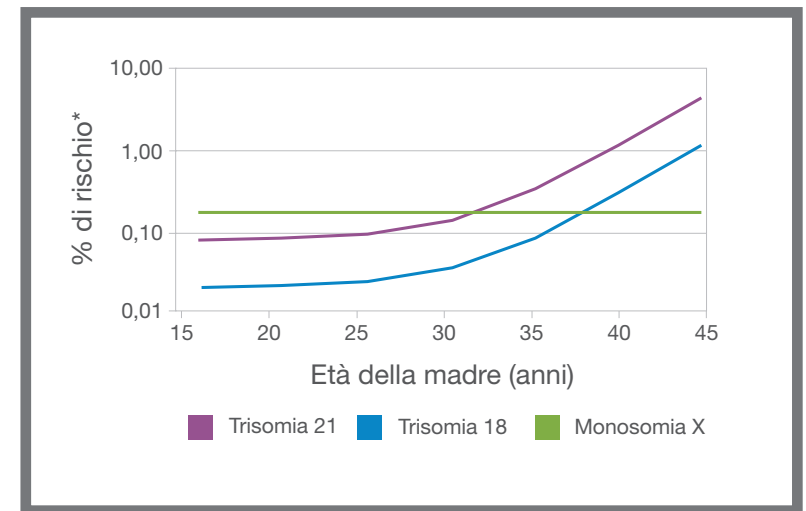
Rischio di aneuploidie con età della madre



* Rischio di trisomia 21 (T21), trisomia 18 (T18), monosomia X (MX) nel primo trimestre

Rischio di aneuploidie con età della madre

- La prevalenza di determinate anomalie cromosomiche, come la trisomia 21, aumenta con l'aumentare dell'età della madre. Ciò è dovuto alla non disgiunzione
- La prevalenza di determinate anomalie cromosomiche, come la sindrome di Turner, non dipendono dall'età della madre



Allen EG, Freeman SB, Drschel C, Hobbs CA et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects Hum Genet. 2009 Feb; 125(1): 41-52.
ACOG PB #163 Clinical Management guideline for Obstetrician-Gynecologist: Screening for fetal aneuploidies May 2016

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

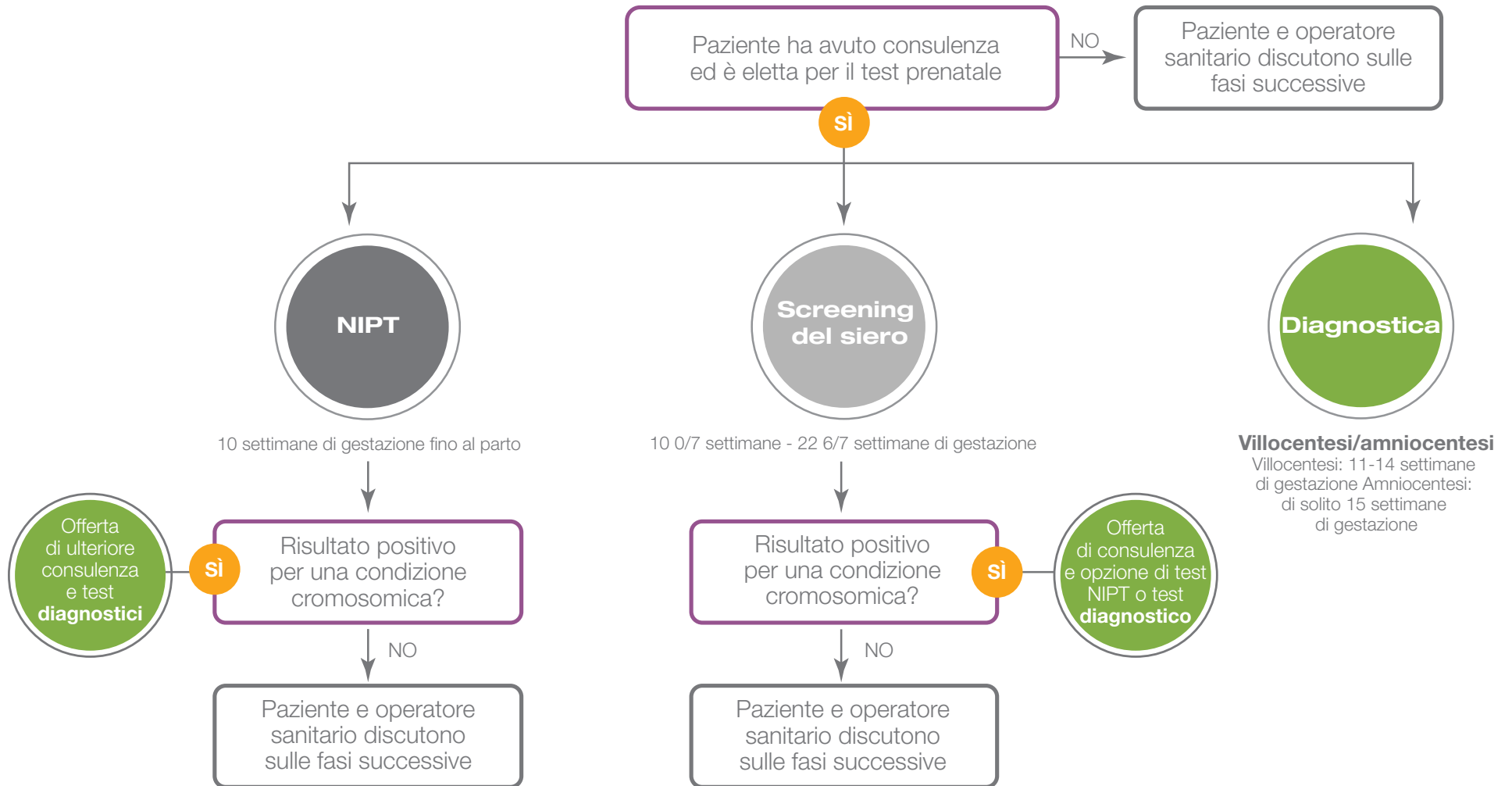
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

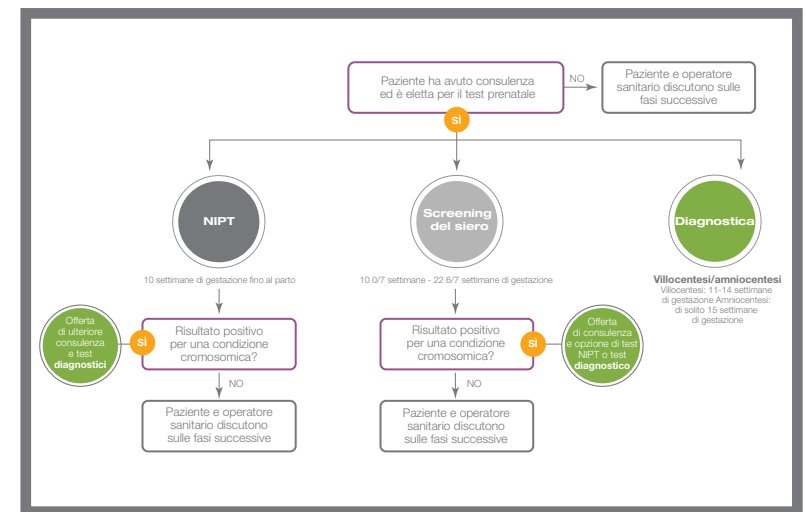
Screening prenatale e opzioni diagnostiche*



* Potrebbe essere diverso in base al paese.

Screening prenatale e opzioni diagnostiche*

- Lo screening prenatale delle aneuploidie valuta la possibilità della madre di avere una gravidanza che presenta determinate condizioni cromosomiche
 - I risultati dello screening non sono dati diagnostici. Se un risultato dello screening è positivo, le pazienti dovrebbero ricevere ulteriore consulenza e l'opzione di eseguire un test diagnostico di conferma
- I test diagnostici possono fornire maggiori informazioni definitive su:
 - Condizioni cromosomiche
 - Determinate condizioni genetiche



Bollettini della pratica clinica ACOG: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Bollettini della pratica clinica ACOG: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

* Tipico negli Stati Uniti ma potrebbe variare in altri paesi.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

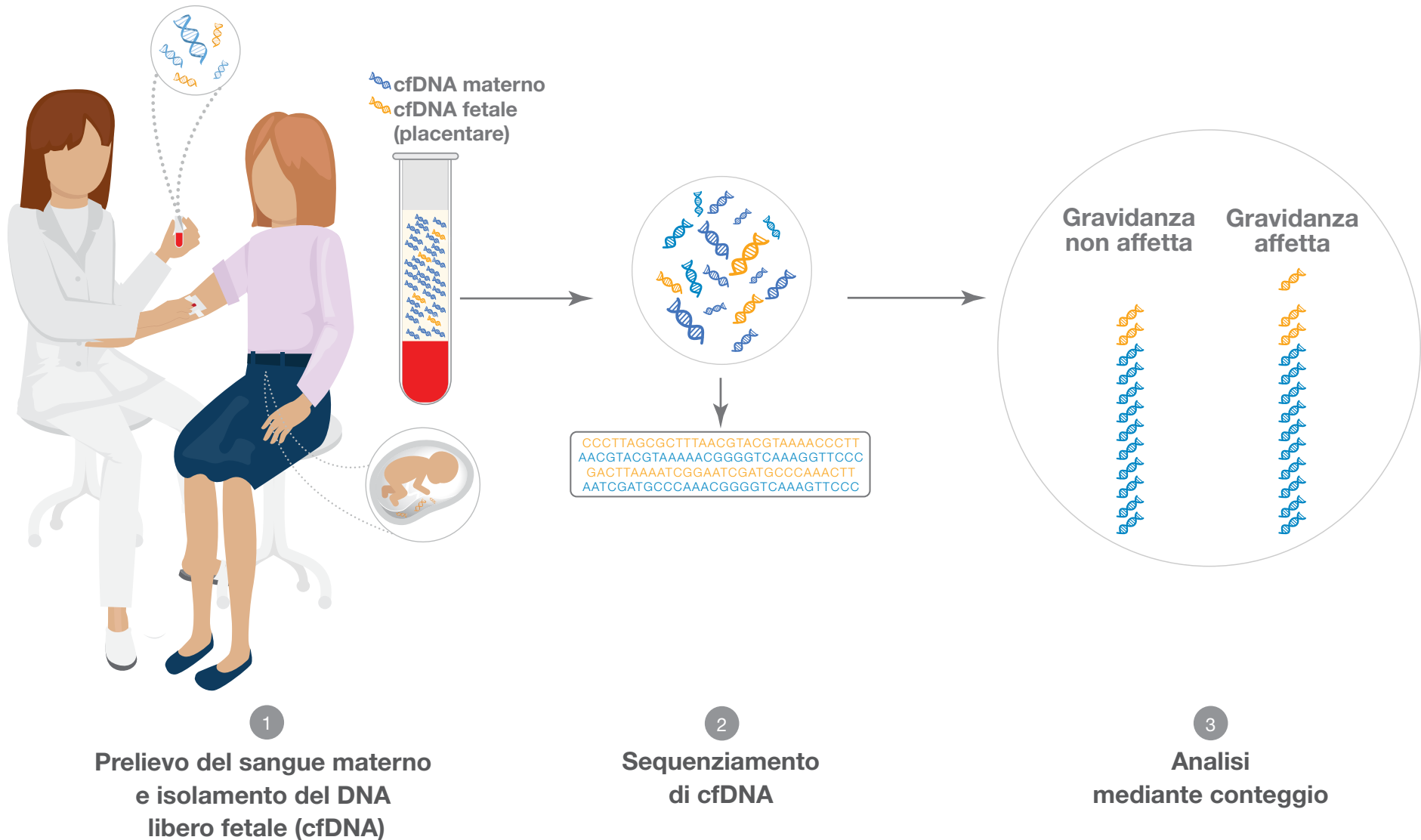
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

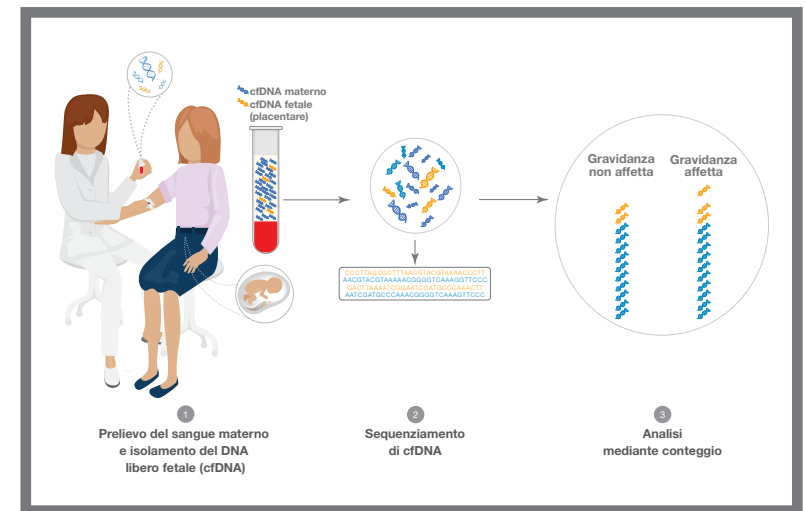
Ereditarietà di
singolo gene

Test prenatale non invasivo (NIPT) utilizzando DNA libero fetale



Test prenatale non invasivo (NIPT) utilizzando DNA libero fetale

- Il test NIPT può essere eseguito ad appena 10 settimane
- Un campione di sangue viene prelevato dal braccio della donna in gravidanza. Il campione di sangue contiene cfDNA materno e della placenta (fetale)
- Il cfDNA viene sequenziato e viene determinata l'origine dei cromosomi, quindi conteggiato per sottoporre a screening le condizioni cromosomiche
- Vantaggi:
 - Non invasivo, nessun rischio di aborto spontaneo
 - Elevate percentuali di rilevamento per le condizioni analizzate
 - Percentuali di falsi positivi molto basse e percentuali di falsi negativi basse rispetto al tradizionale screening del siero
- Limitazioni:
 - Non è diagnostico; possono verificarsi falsi positivi e falsi negativi
 - In alcune circostanze, i risultati potrebbero presentare una condizione materna o placentare, piuttosto che una condizione fetale



Gil MM, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; Sep;50(3):302-314.

Bollettini della pratica clinica ACOG: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

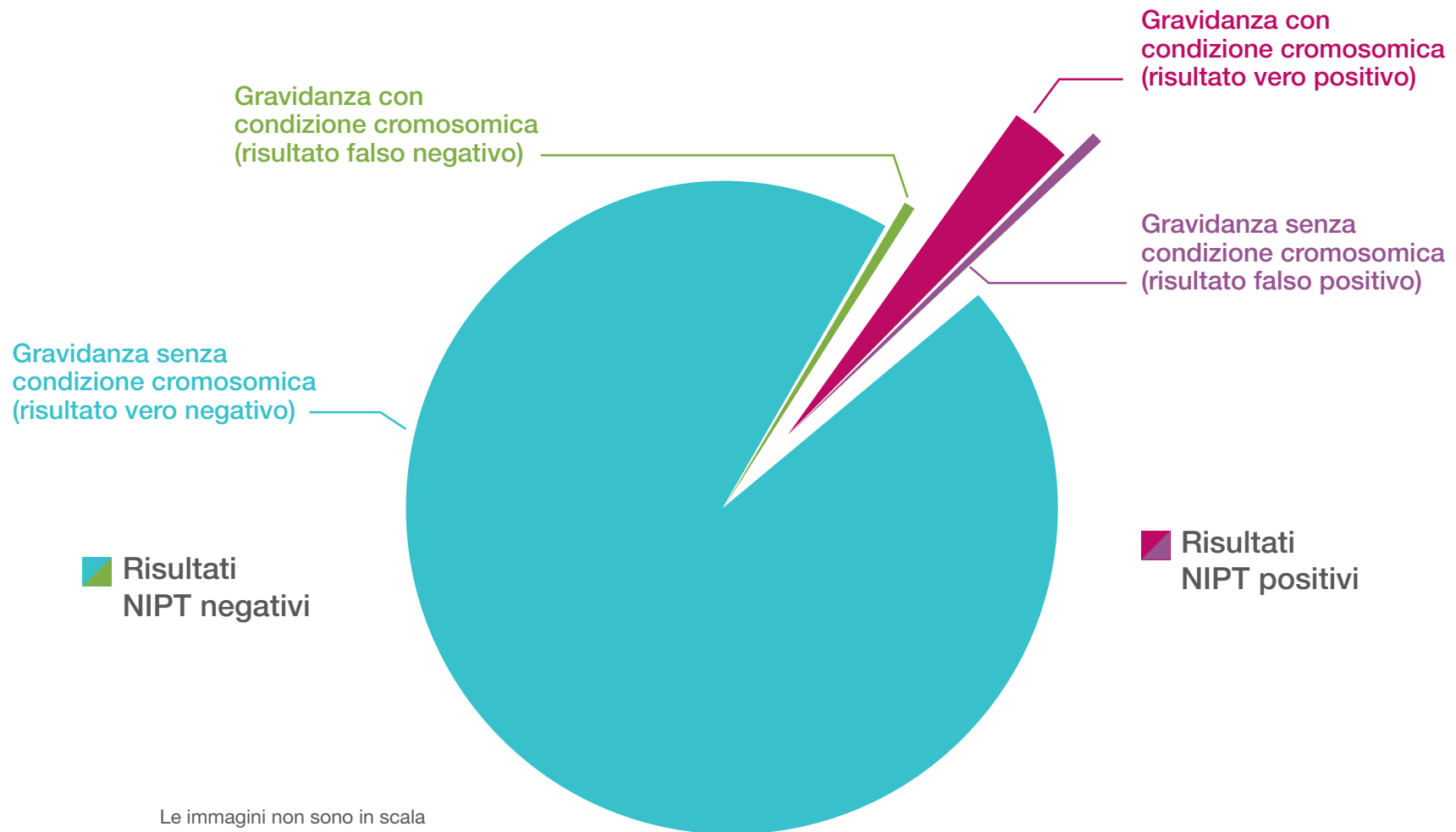
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

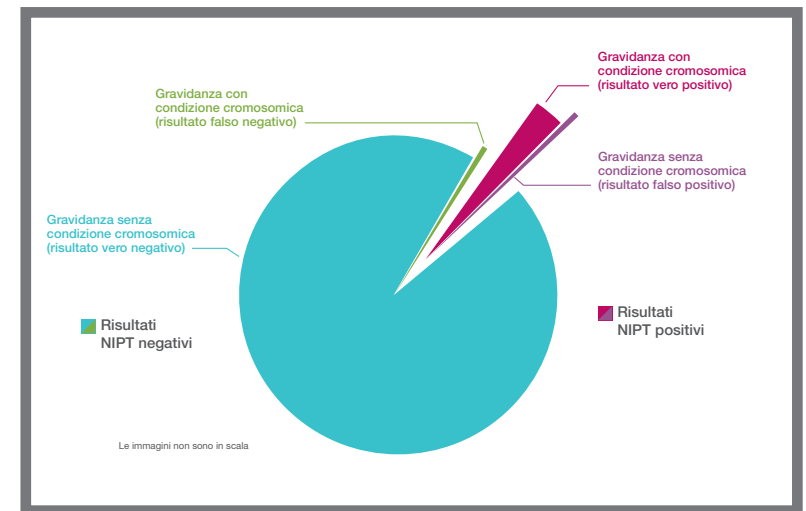
Ereditarietà di
singolo gene

NIPT: significato dei risultati negativi e positivi



NIPT: significato dei risultati negativi e positivi

- I risultati si applicano solo alle condizioni analizzate
- Un risultato negativo indica che un feto ha una minore possibilità di presentare una condizione
 - Nella maggior parte dei casi, la condizione non è veramente presente (risultato vero negativo)
 - Raramente, la condizione potrebbe essere presente (risultato falso negativo)
- Un risultato positivo indica una maggiore possibilità di presentare la condizione
 - Nella maggior parte dei casi, la condizione è veramente presente (risultato vero positivo)
 - In alcuni di questi casi, la condizione non è presente (risultato falso positivo)
- Poiché NIPT è un test di screening, i risultati dovrebbero essere valutati nel contesto complessivo della gravidanza e i risultati positivi dovrebbero essere confermati prima di prendere decisioni irreversibili sulla gestione della gravidanza



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

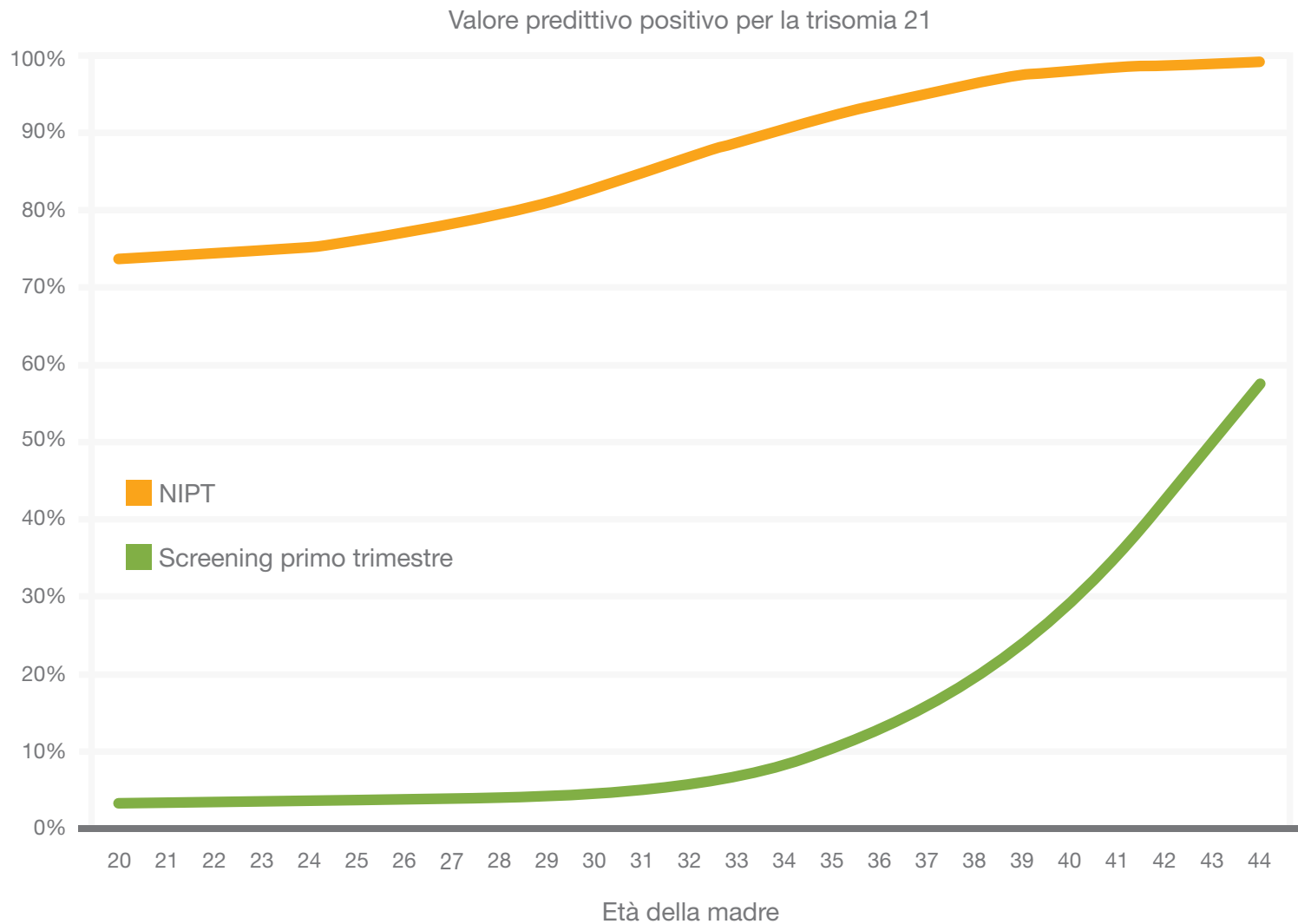
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

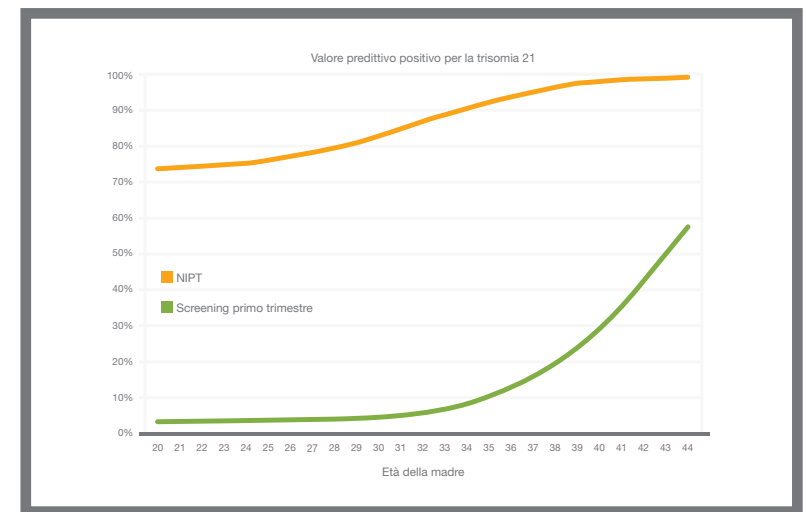
Ereditarietà di
singolo gene

Significato e confronti di valori predittivi positivi (ad es., trisomia 21)



Significato e confronti di valori predittivi positivi (ad es., trisomia 21)

- Il valore predittivo positivo (Positive Predictive Value, PPV) si riferisce alla possibilità che una gravidanza con un risultato di screening positivo presenti veramente la condizione
- Il valore PPV è soggetto alla prevalenza della condizione e alle prestazioni del test
 - Una prevalenza più elevata risulta in un valore PPV più elevato
 - Un test con sensibilità e specificità più elevate fornisce un valore PPV più elevato
- Quando il valore PPV è più elevato, più risultati positivi saranno veri positivi e in numero inferiore saranno falsi positivi
- Il valore PPV del test NIPT per la trisomia 21 è più elevato rispetto al valore PPV dello screening del siero per la trisomia 21, indipendentemente dall'età della madre



Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects.

Fetal Diagn Ther. 1995;10(6):356-67.

Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Apr 11;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484.

Santorum, Wright D, Syngelaki A, Karagiorgi N, Nicolaides KH. Accuracy of first trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

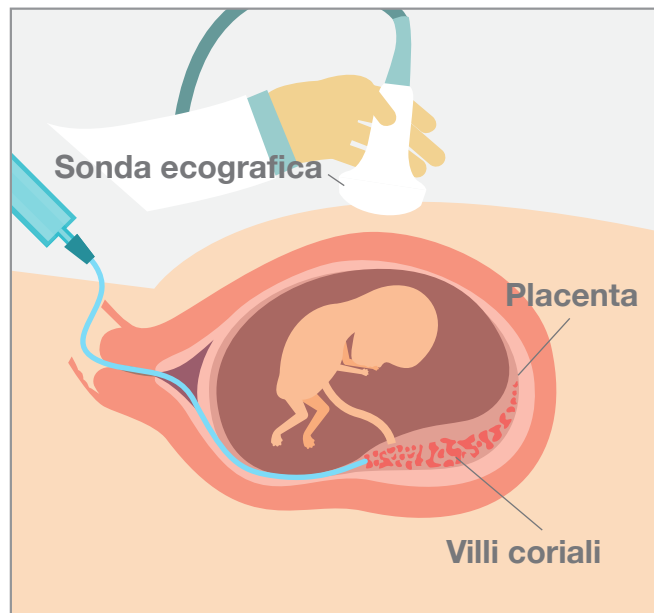
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

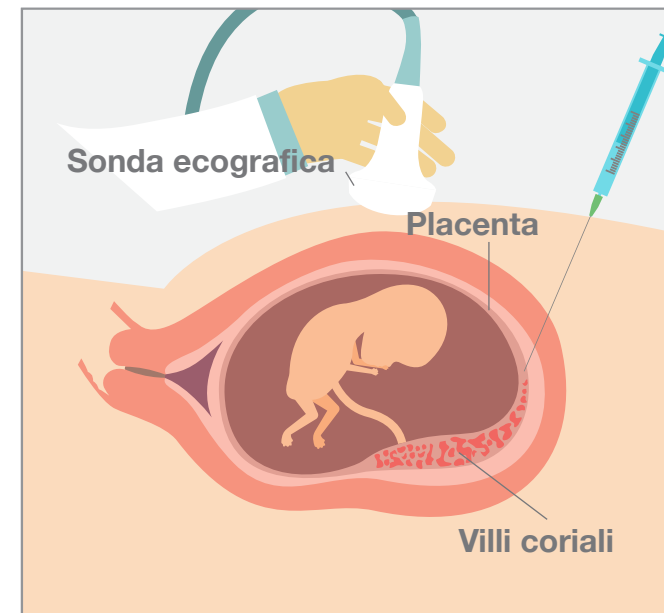
Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Test diagnostico: villocentesi (CVS)



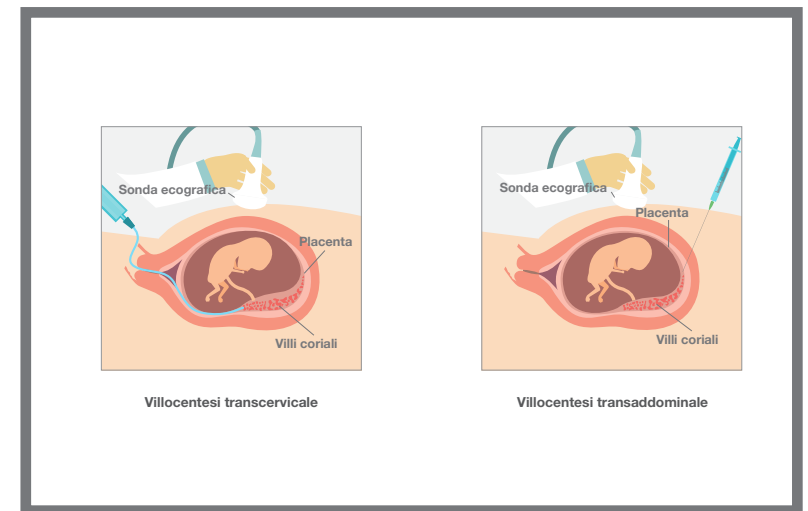
Villocentesi transcervicale



Villocentesi transaddominale

Test diagnostico: villocentesi (CVS)

- Può determinare, con quanta più certezza possibile, se è presente una condizione cromosomica
 - Se indicato, è possibile eseguire ulteriori analisi genetiche
- Include l'analisi delle cellule prelevate dai villi coriali della placenta
 - Di solito eseguita tra le settimane 11 e 14 di gravidanza
- Presenta rischi di complicazioni incluso l'aborto spontaneo



Bollettini della pratica clinica ACOG: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

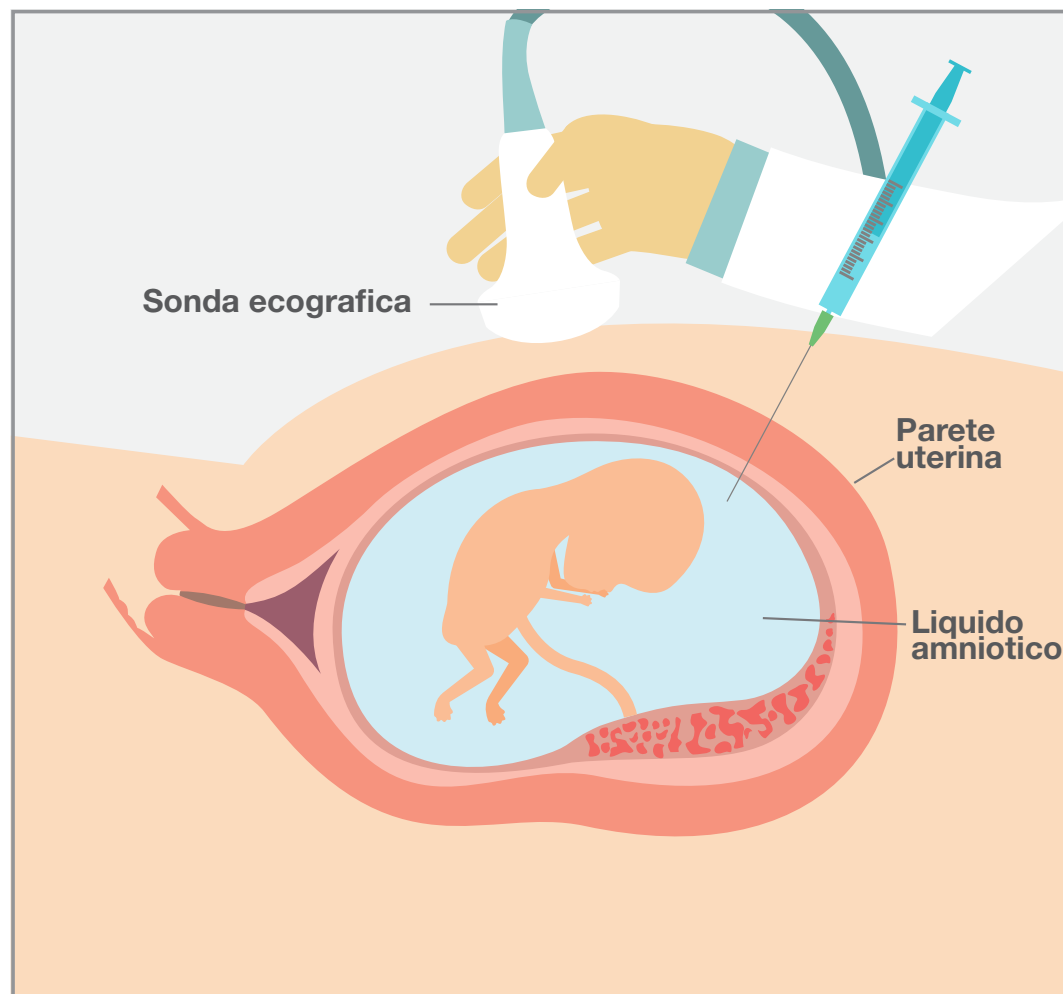
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

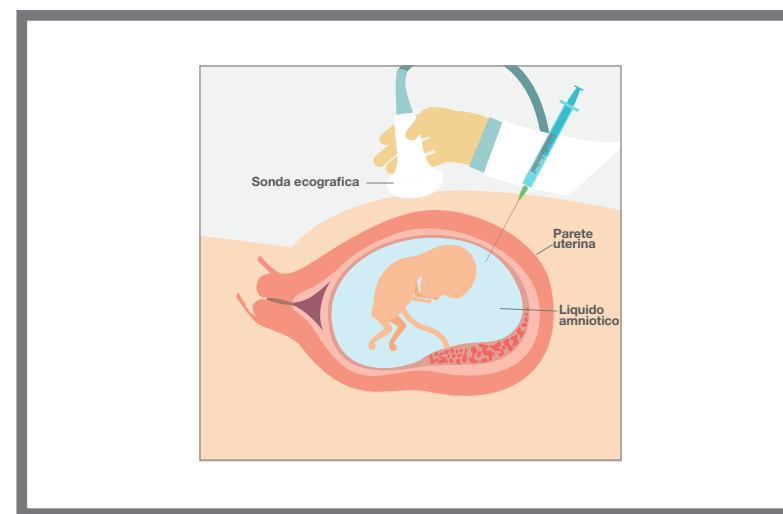
Ereditarietà di
singolo gene

Test diagnostico: amniocentesi



Test diagnostico: amniocentesi

- Può determinare, con quanta più certezza possibile, se è presente una condizione cromosomica
 - Se indicato, è possibile eseguire ulteriori analisi genetiche
- Comprende l'analisi delle cellule fetali presenti nel liquido che circonda il feto (liquido amniotico)
 - Di solito eseguita tra le settimane 15 e 20 di gravidanza
 - Se indicato, può essere eseguita dopo 20 settimane
- Presenta il rischio di complicazioni, inclusi perdita di liquido amniotico e aborto spontaneo



Bollettini della pratica clinica ACOG: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Trisomie autosomiche rare



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Trisomie autosomiche rare



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

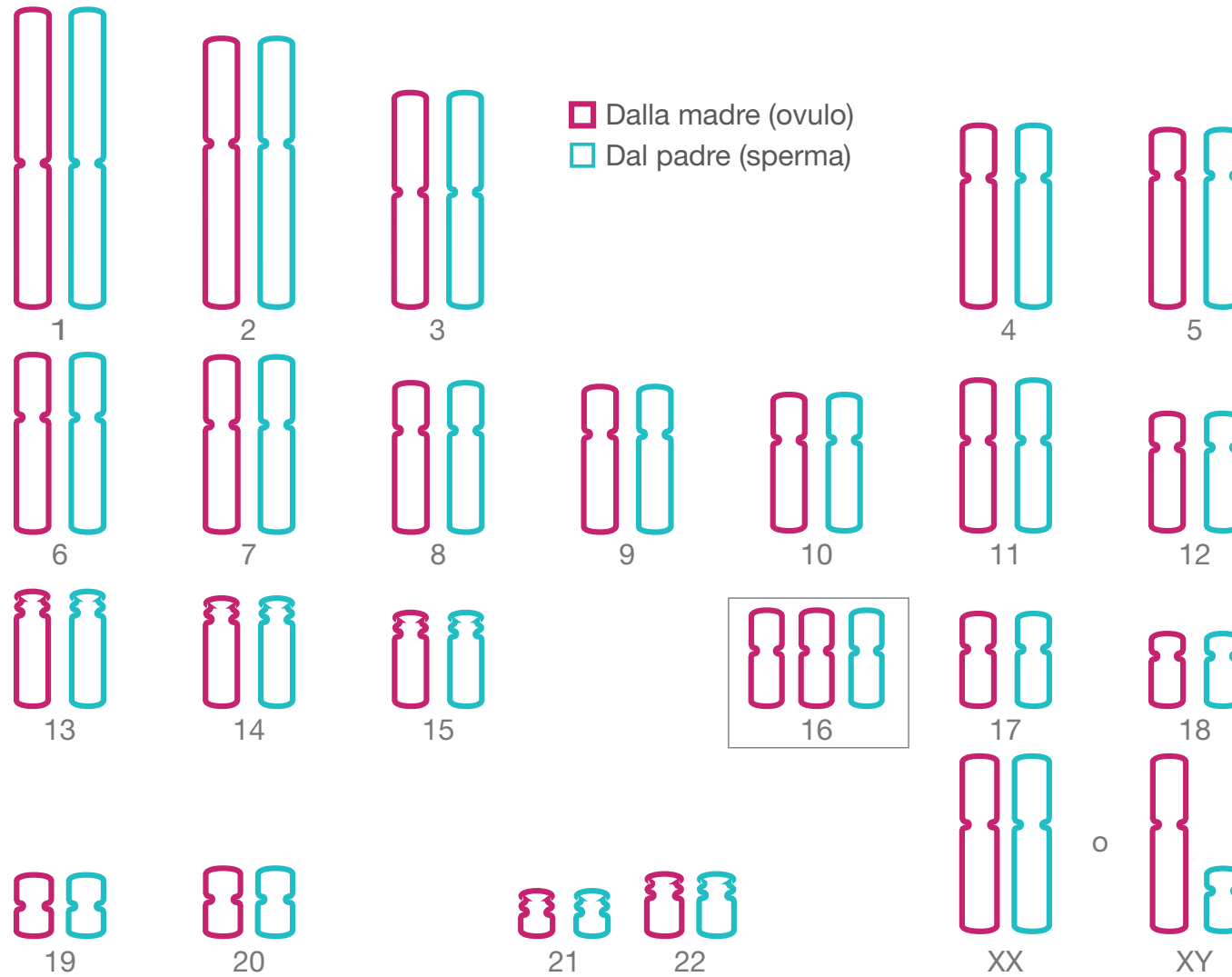
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

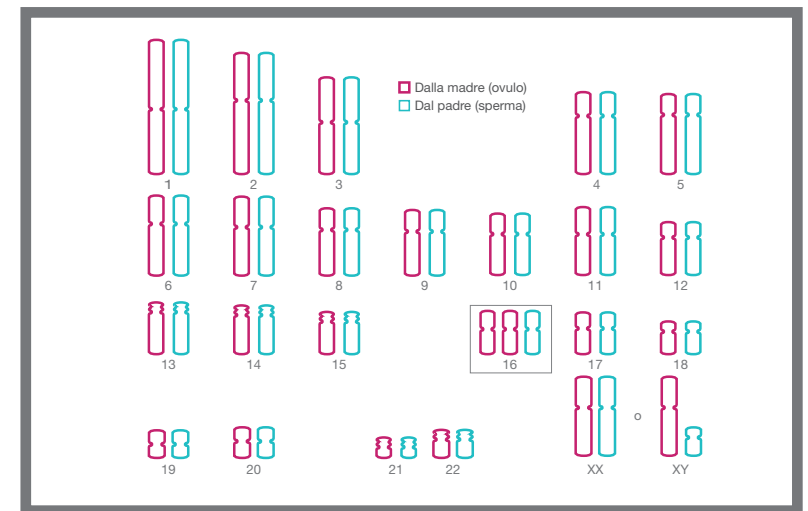
Ereditarietà di
singolo gene

Trisomie autosomiche rare (ad es., trisomia 16)



Trisomie autosomiche rare (ad es., trisomia 16)

- La trisomia che coinvolge un cromosoma che non sia 21, 18, 13, X o Y viene chiamata trisomia autosomica rara
- La prevalenza della trisomia autosomica rara nel test NIPT è dello 0,28-0,78%
- La presentazione clinica varia e dipende dal cromosoma coinvolto. Queste presentazioni cliniche possono includere:
 - Interruzione di gravidanza
 - Morte in utero e nati morti
 - Mosaicismo confinato alla placenta che provoca restrizione della crescita intrauterina e sindrome da disomia uniparentale
 - Disabilità intellettive e di sviluppo e difetti alla nascita
 - In alcuni casi, il fenotipo clinico potrebbe essere normale



Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

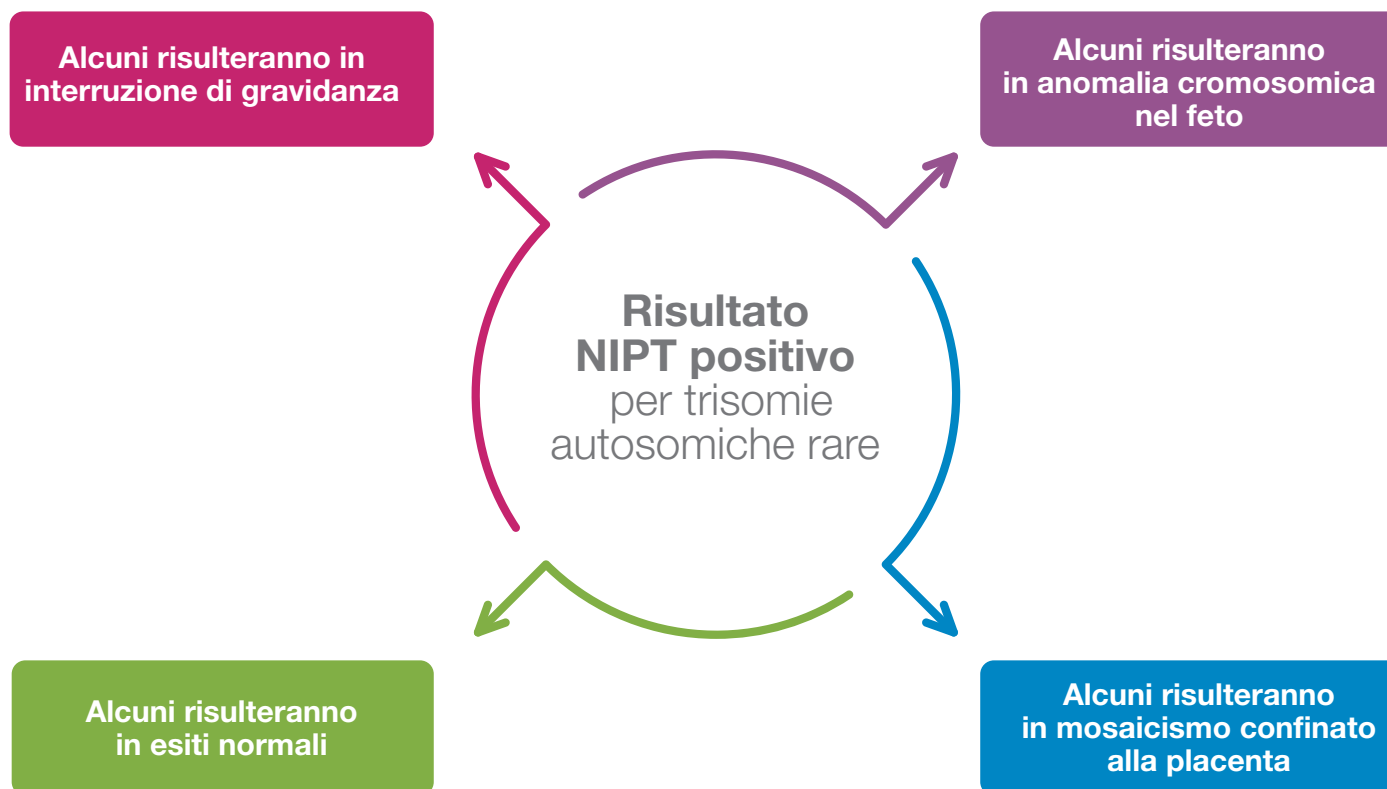
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

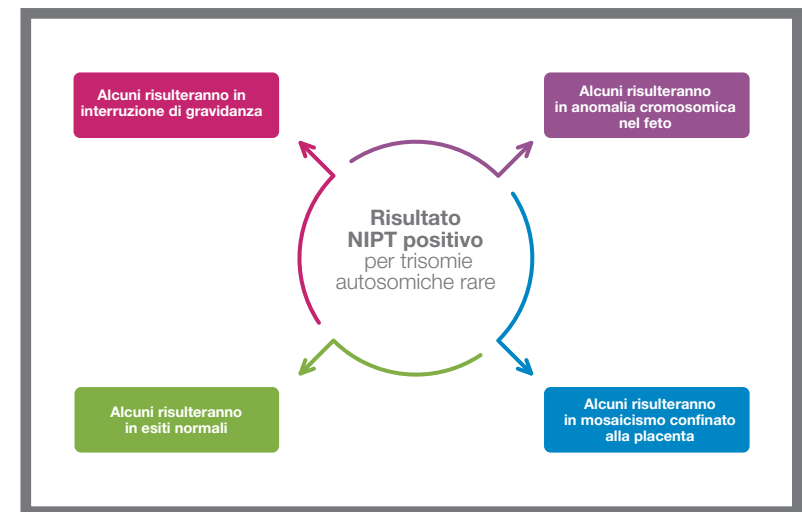
Ereditarietà di
singolo gene

Potenziati esiti clinici delle trisomie autosomiche rare identificate dal test prenatale non invasivo (NIPT)



Potenziali esiti clinici delle trisomie autosomiche rare identificate dal test prenatale non invasivo (NIPT)

- La presentazione clinica dopo un risultato NIPT positivo è variabile e dipende dal cromosoma
 - Determinate anomalie cromosomiche possono causare un'interruzione di gravidanza
 - Determinate anomalie cromosomiche possono risultare in nati vivi con un fenotipo associato all'anomalia cromosomica rilevata
 - Determinate anomalie cromosomiche risultano in mosaicismo confinato alla placenta (Confined Placental Mosaicism, CPM)
 - Il mosaicismo CPM può essere associato a un aumentato rischio di funzioni placentari alterate che portano a una restrizione della crescita intrauterina, morte in utero e rischio di disomia uniparentale
 - Alcuni casi non presenteranno risultati clinici evidenti
 - Possono verificarsi anche risultati falso positivi
- NIPT è un test di screening. I risultati dovrebbero essere confermati da test diagnostici (ad esempio, villocentesi o amniocentesi) prima di prendere qualsiasi decisione sulla gestione della gravidanza



Mardy A, Wapner RJ. Confined placental mosaicism and its impact on confirmation of NIPT results. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(2):118-22.
Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. *Pediatr Pathol* 1994 Jan-Feb;14(1):151-9.
Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol.* 1990;10(1-2):69-77.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

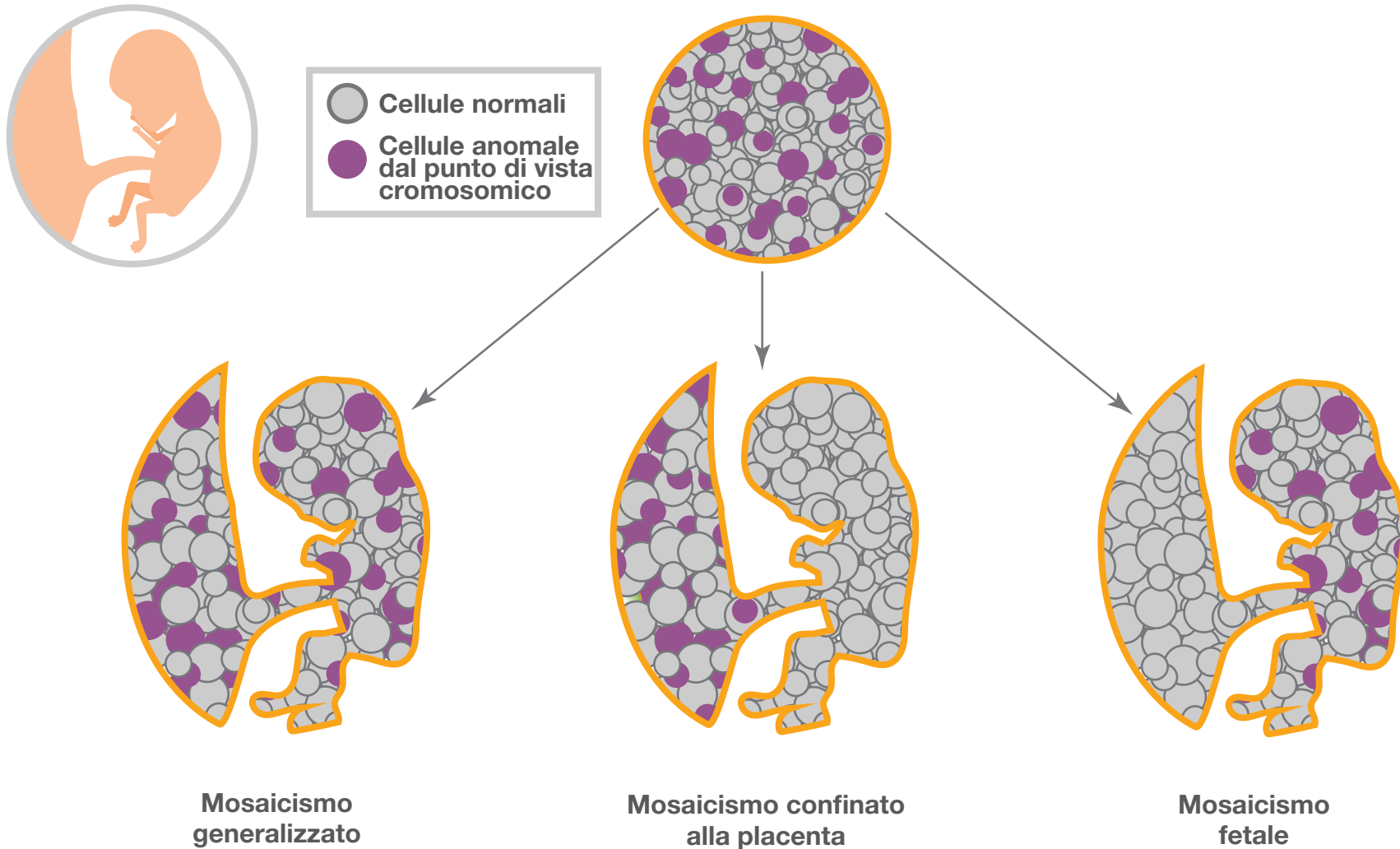
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

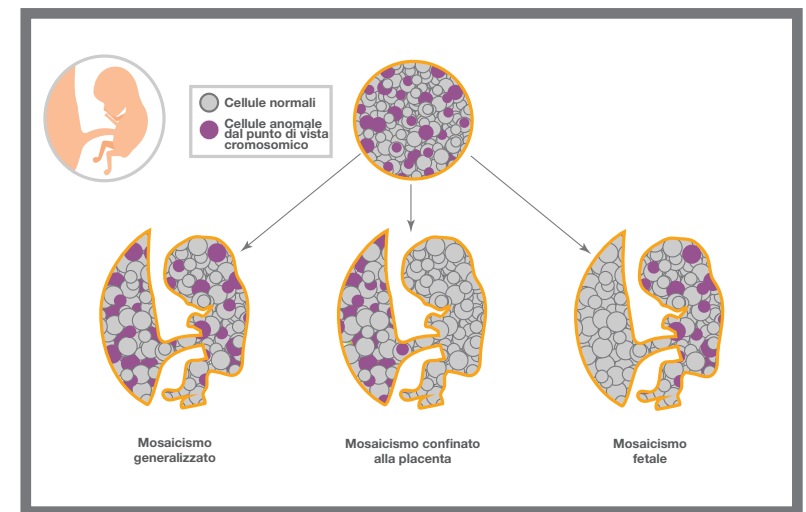
Ereditarietà di
singolo gene

Tipi di mosaicismi cromosomici



Tipi di mosaicismi cromosomici

- **Mosaicismo generalizzato:** la presenza di due o più linee cellulari diverse dal punto di vista cromosomico sia nella placenta che nel feto.
 - Questo può portare a un risultato NIPT falso negativo
- **Mosaicismo confinato alla placenta:** la presenza di due o più linee cellulari diverse dal punto di vista cromosomico nella placenta ma non nel feto.
 - Questo può portare a un risultato NIPT falso positivo
- **Mosaicismo fetale:** la presenza di due o più linee cellulari diverse dal punto di vista cromosomico presenti nel feto ma non nella placenta.
 - Questo può portare a un risultato NIPT falso negativo



Grati FR. *J Clin Med.* 2014;3(3):809-837.

Van Opstal D, et al. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146794.

Kalousek DK. *Pediatr Pathol.* 1990;10(1-2):69-77.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

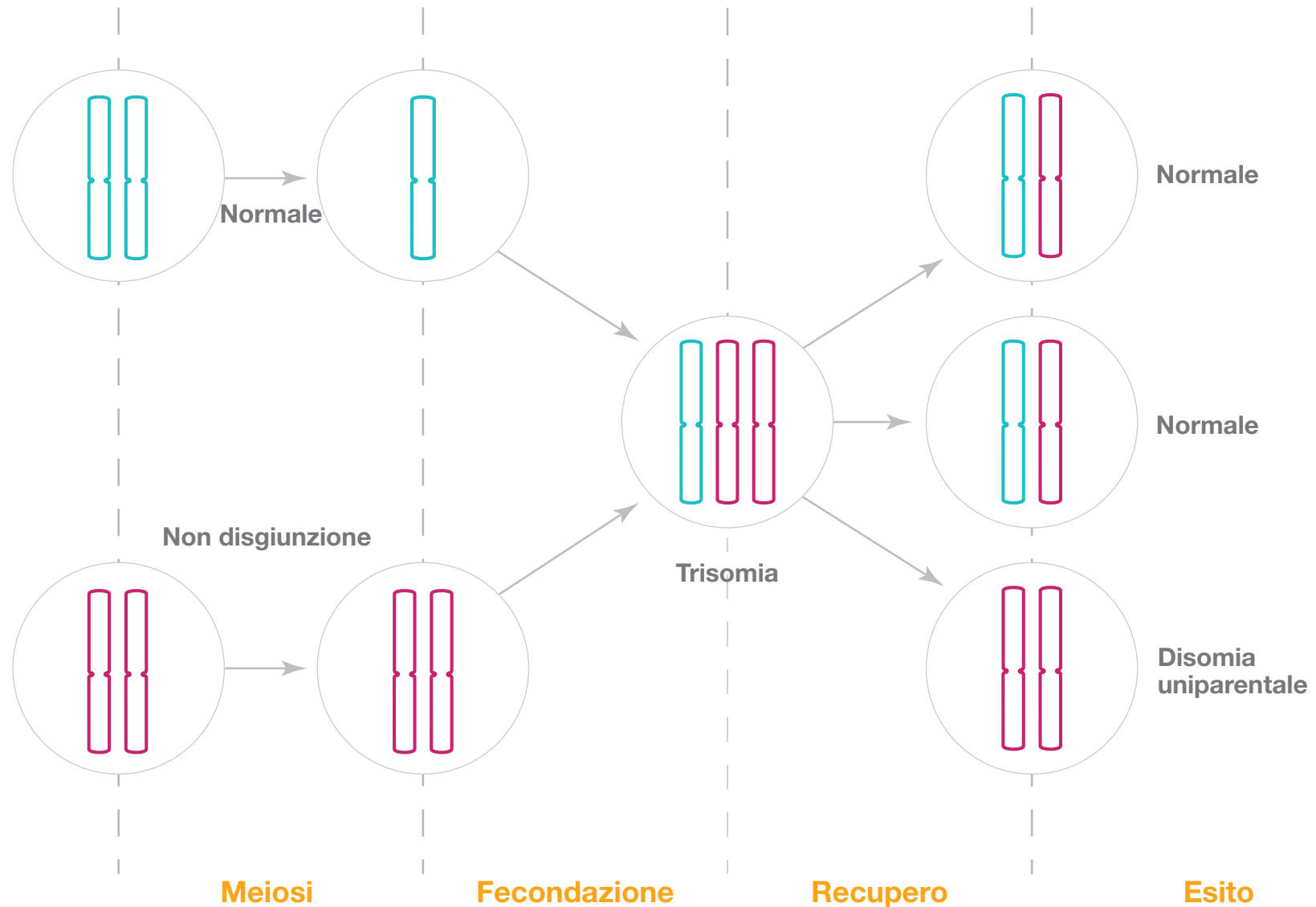
Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

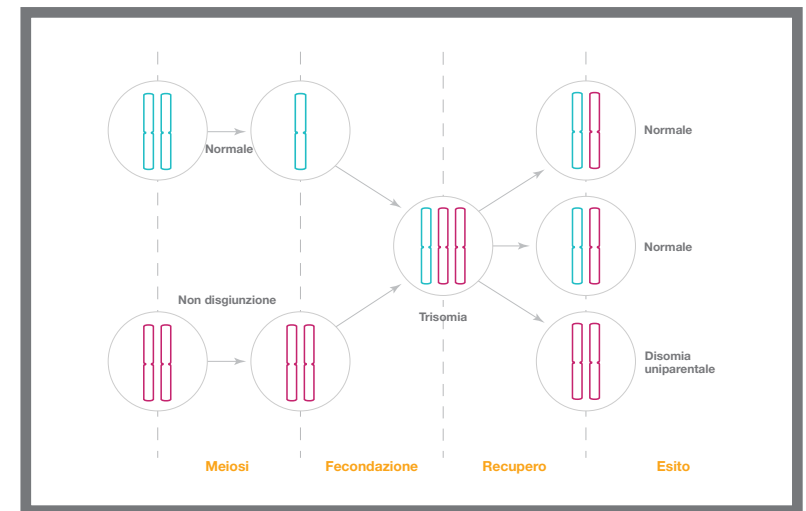
Ereditarietà di
singolo gene

Disomia uniparentale (UPD) dovuta al recupero della trisomia



Disomia uniparentale (UPD) dovuta al recupero della trisomia

- La disomia uniparentale (Uniparental Disomy, UPD) si riferisce alla presenza di due copie di un determinato cromosoma da uno stesso genitore, piuttosto che una copia da entrambi i genitori
 - Nel caso del mosaicismo confinato alla placenta, la disomia UPD è causata principalmente dal recupero della trisomia
 - L'ACMG raccomanda il test della disomia UPD per l'imprinting dei cromosomi (6,7,11,14,15,20); la pratica clinica può variare
 - Per la diagnosi della disomia UPD sono richiesti ulteriori test specializzati
 - La presentazione clinica è variabile. La disomia UPD di determinati imprinting dei cromosomi può causare disabilità intellettive e altri disordini genetici
- Lo screening positivo del cfDNA per determinate trisomie autosomiche è associato a un aumentato rischio di mosaicismo confinato alla placenta, risultando in un aumentato rischio di disomia uniparentale (UPD)



1. Kotzot D, Utermann G. Uniparental disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated. Am J Med Genet A 2005; 136: 287 – 305.
2. Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD et al. American College of Medical Genetics statement of diagnostic testing for uniparental disomy. Genet Med 2001; 3: 206 – 211.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Ereditarietà di singolo gene



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Ereditarietà di singolo gene



Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

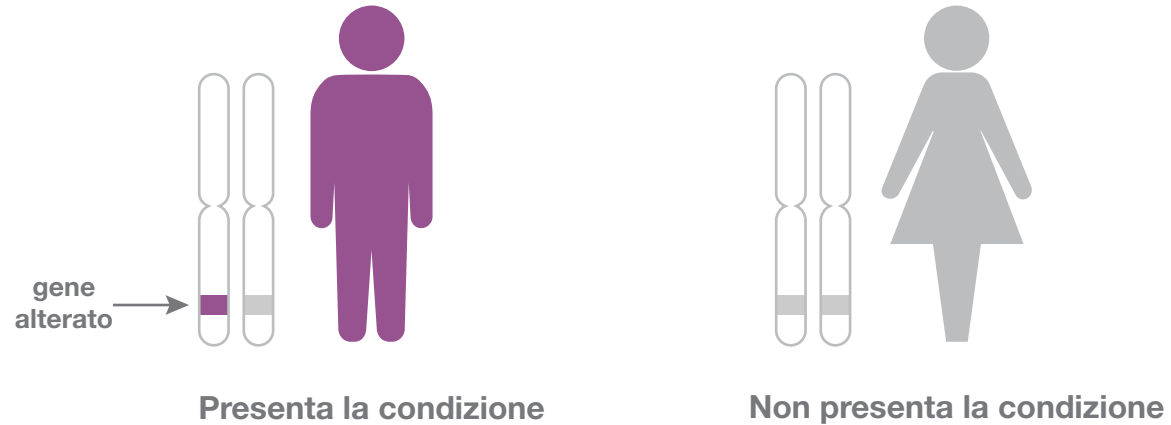
Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

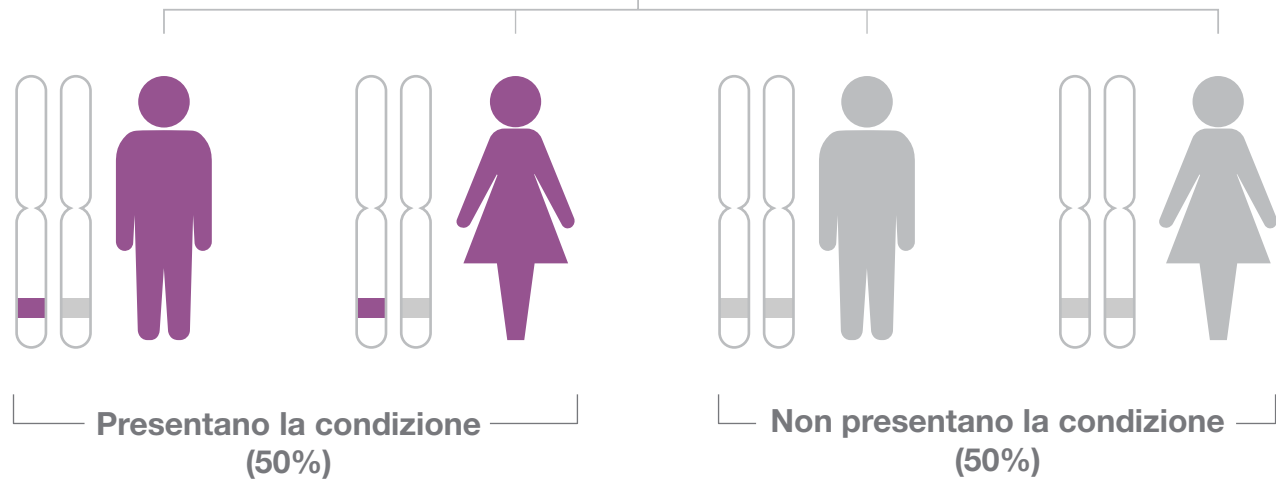
Ereditarietà di
singolo gene

Ereditarietà autosomica dominante

Genitori

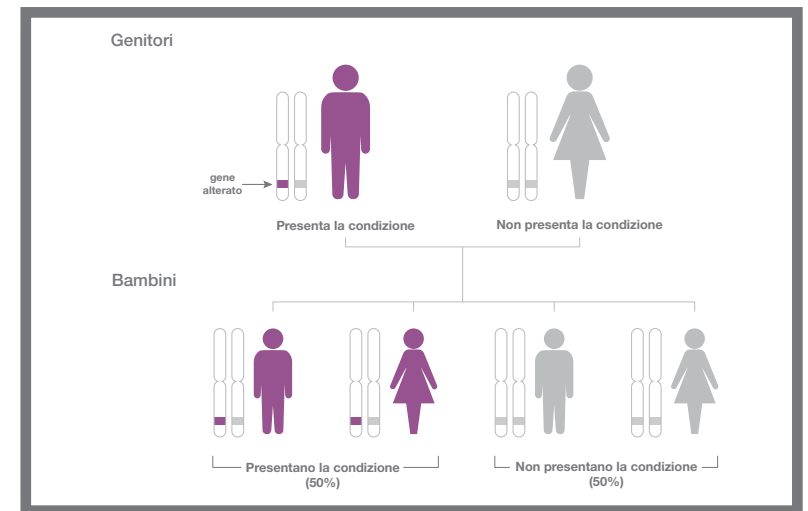


Bambini



Ereditarietà autosomica dominante

- Con l'ereditarietà autosomica dominante, è necessaria una sola copia di un allele mutato per far sì che la condizione sia presente
- Un genitore affetto presenta i seguenti rischi riproduttivi con ogni gravidanza:
 - Il 50% di probabilità di avere un bambino affetto dalla condizione
 - Il 50% di probabilità di avere un bambino che non presenta la condizione (non affetto)
 - I maschi e le femmine presentano lo stesso rischio



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. Pubblicato il 6 giugno 2016. Consultato il 7 giugno 2016.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

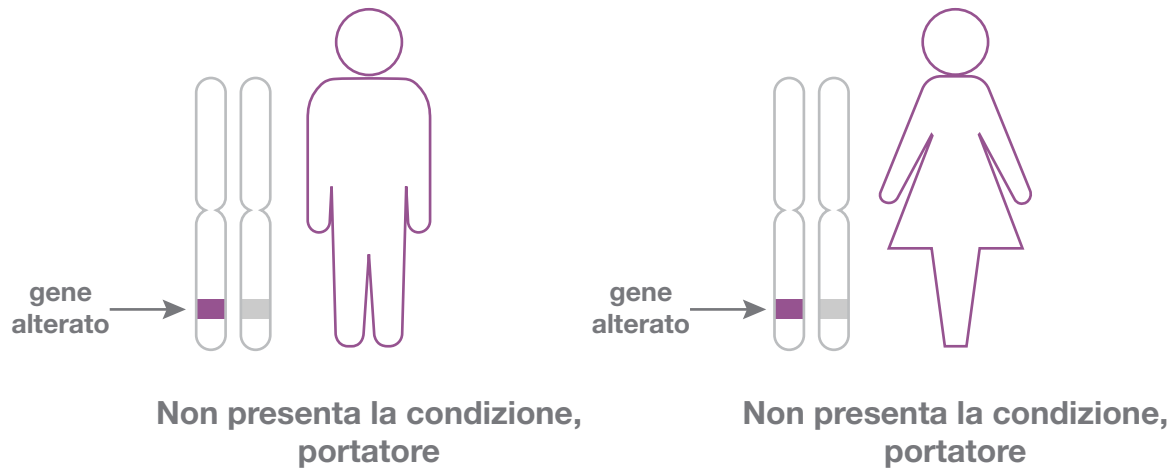
Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

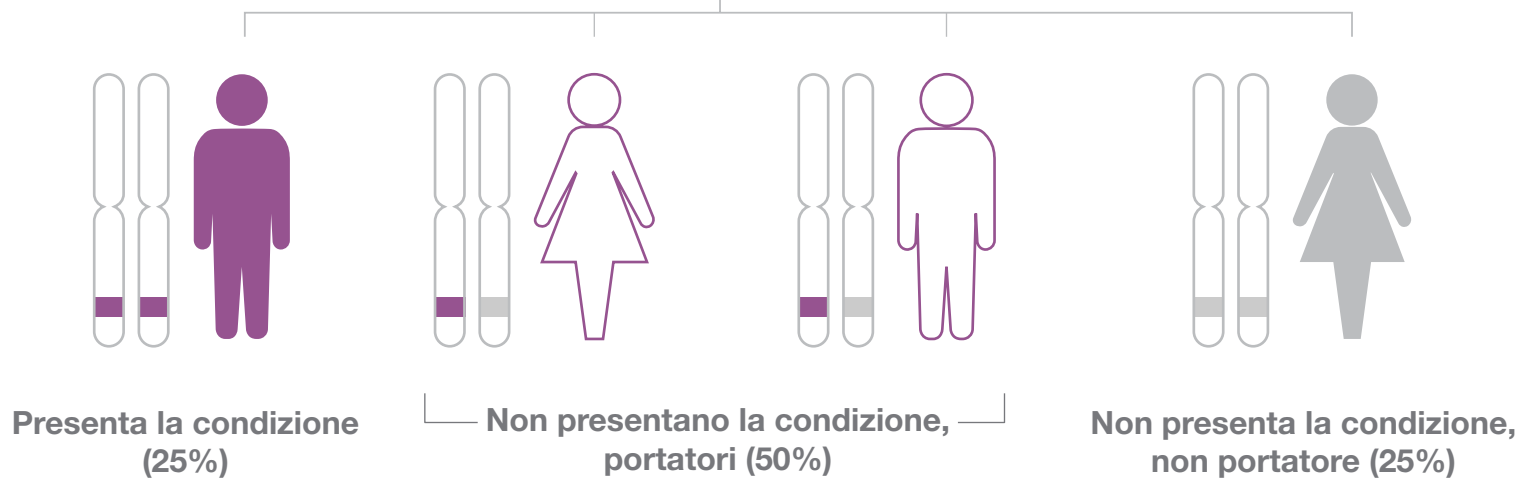
Ereditarietà di
singolo gene

Ereditarietà autosomica recessiva

Genitori

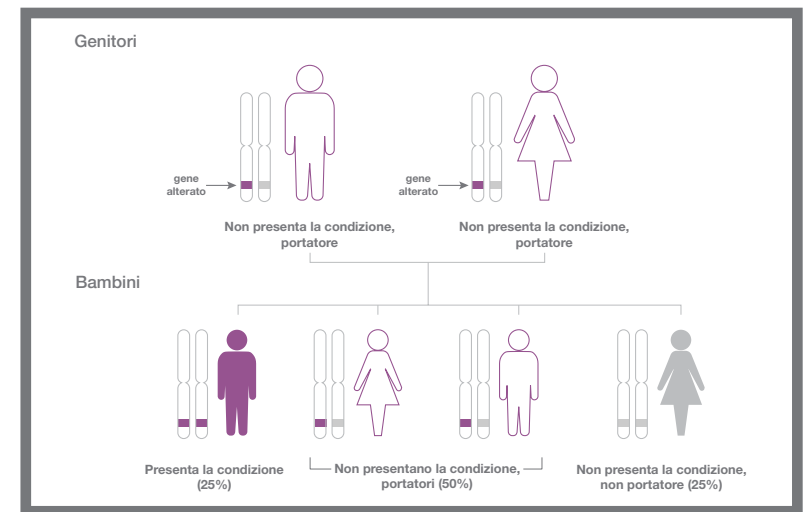


Bambini



Ereditarietà autosomica recessiva

- Con l'ereditarietà autosomica recessiva, sono necessarie due copie dell'allele mutato per far sì che la condizione sia presente
- Gli individui con una sola copia dell'allele mutato sono chiamati "portatori" e di solito non sono affetti dalla condizione
- Se entrambi i genitori sono portatori della stessa condizione, ogni gravidanza presenta i seguenti rischi riproduttivi:
 - Il 25% di probabilità di avere un bambino che presenta la condizione (affetto)
 - Il 50% di probabilità di avere un bambino che non presenta la condizione (non affetto) e che sia portatore della condizione
 - Il 25% di probabilità di avere un bambino che non presenta la condizione (non affetto) e che non sia un portatore della condizione
 - I maschi e le femmine presentano lo stesso rischio



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. Pubblicato il 6 giugno 2016. Consultato il 7 giugno 2016.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

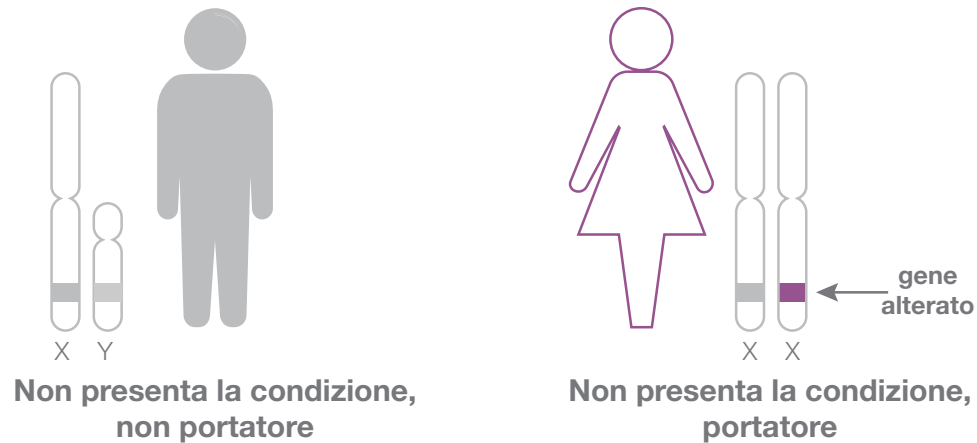
Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

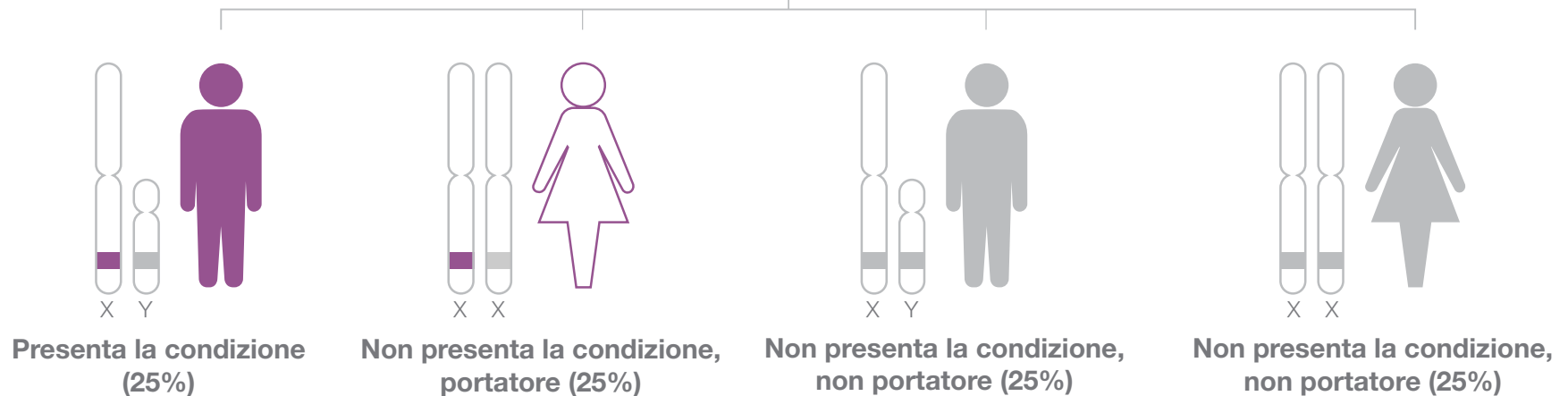
Ereditarietà di
singolo gene

Ereditarietà recessiva legata al cromosoma X

Genitori

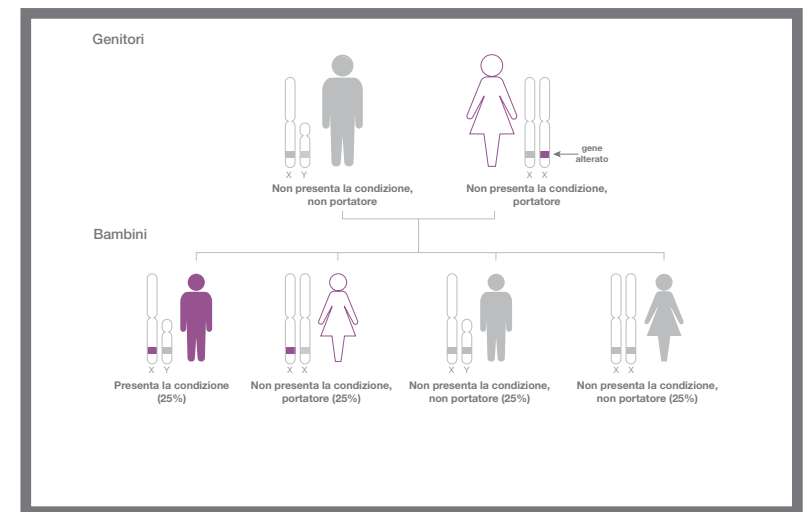


Bambini



Ereditarietà recessiva legata al cromosoma X

- L'ereditarietà recessiva legata al cromosoma X coinvolge un allele mutato presente sul cromosoma X
- I maschi che presentano un allele mutato sul proprio cromosoma X presenterà la condizione (affetto)
- Le femmine che presentano una variante del gene su uno dei due cromosomi X sono chiamate "portatrici" della condizione
 - Le femmine portatrici non sono di solito affette; tuttavia, alcune possono presentare alcune caratteristiche della condizione
- Le femmine portatrici presentano i seguenti rischi riproduttivi con ogni gravidanza:
 - Il 25% di probabilità di avere un maschio che presenta la condizione (affetto)
 - Il 25% di probabilità di avere una femmina portatrice che non presenta la condizione (non affetta)
 - Il 25% di probabilità di avere un maschio che non presenta la condizione (non affetto)
 - Il 25% di probabilità di avere una femmina non portatrice che non presenta la condizione (non affetta)



US National Library of Medicine. Your guide to understanding genetic conditions: What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>. Pubblicato il 31 maggio 2016. Consultato il 3 giugno 2016.

Som-
mario

Descrizione generale
della genetica

Condizioni
cromosomiche

Screening prenatale
e opzioni diagnostiche

Trisomie
autosomiche rare

Ereditarietà di
singolo gene

Questa guida alla consulenza ha lo scopo di offrire agli operatori sanitari informazioni di base sulla consulenza genetica e ha solo finalità educative generali. La guida non è prevista come sostituto al giudizio professionale dell'operatore sanitario nel fornire consigli o servizi medici.

© 2018 Illumina, Inc. Tutti i diritti riservati. PUBBL. 1576-2016-031-B ITA QB 6258