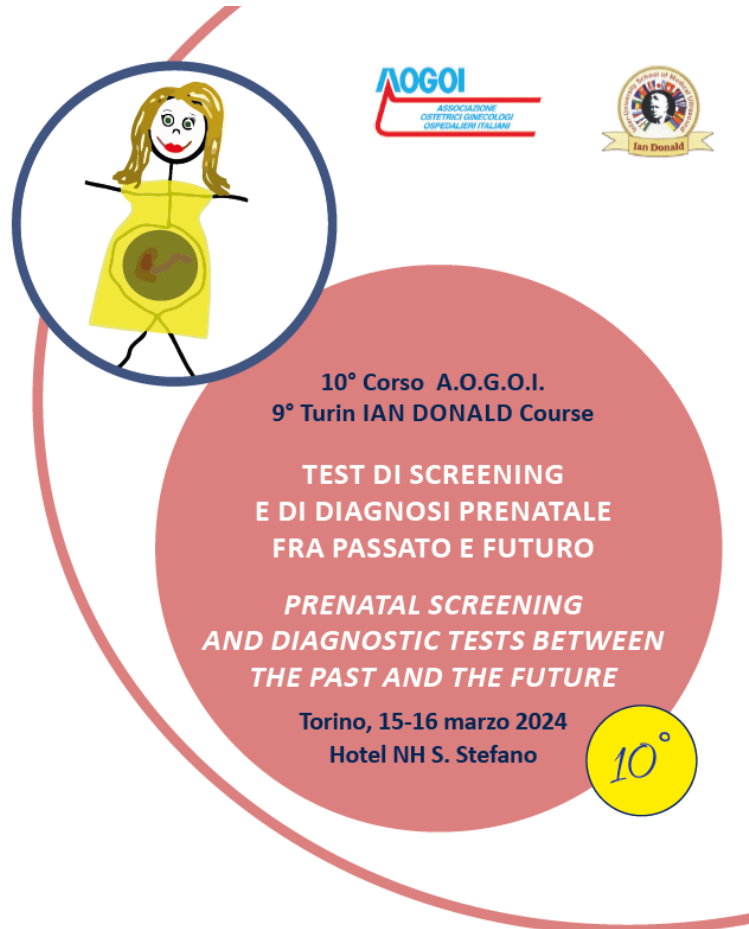


Consulenza genetica



**10° Corso A.O.G.O.I.
9° Turin IAN DONALD Course**

**TEST DI SCREENING
E DI DIAGNOSI PRENATALE
FRA PASSATO E FUTURO**

***PRENATAL SCREENING
AND DIAGNOSTIC TESTS BETWEEN
THE PAST AND THE FUTURE***

**Torino, 15-16 marzo 2024
Hotel NH S. Stefano**

10°

Enrico Grosso

SC Genetica Medica U – Centro di Riferimento Regionale “A. Carbonara”

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Programma

- 1) L'anamnesi (questa sconosciuta)
- 2) Non Inviare Pazienti Terrorizzate (NIPT)
- 3) Screening preconcezionale di portatore
(+ Le “nuove” acquisizioni)

Metodologia di apprendimento

- 1) Riconoscere (Gestalt)
- 2) Quiz a risposta multipla (chi sbaglia è fuori)
- 3) Casi che non avreste mai voluto vedere (e che in parte avete già visto)

Chi è quest'uomo?



WIKIPEDIA

Roberto Burioni

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

Roberto Burioni (Pesaro, 10 dicembre 1962) è un virologo, immunologo e divulgatore scientifico italiano.



 ANSA.it

Cronaca

Dieci promossi su 408 al pre-test di Burioni, polemiche sul web

Su TikTok lo sfogo in video di una studentessa di Medicina

MILANO, 27 febbraio 2024, 21:27

Redazione ANSA

Condividi

 ANSA check
notizie d'origine certificate



↑ - RIPRODUZIONE RISERVATA

Polemiche social per il pre-test dell'esame di microbiologia di Roberto Burioni, modalità di preselezione che il virologo utilizza da più dieci anni al San Raffaele di Milano.

L'anamnesi q.s. (1)

Coppia di coniugi non consanguinei, prima gravidanza, cercata e spontanea

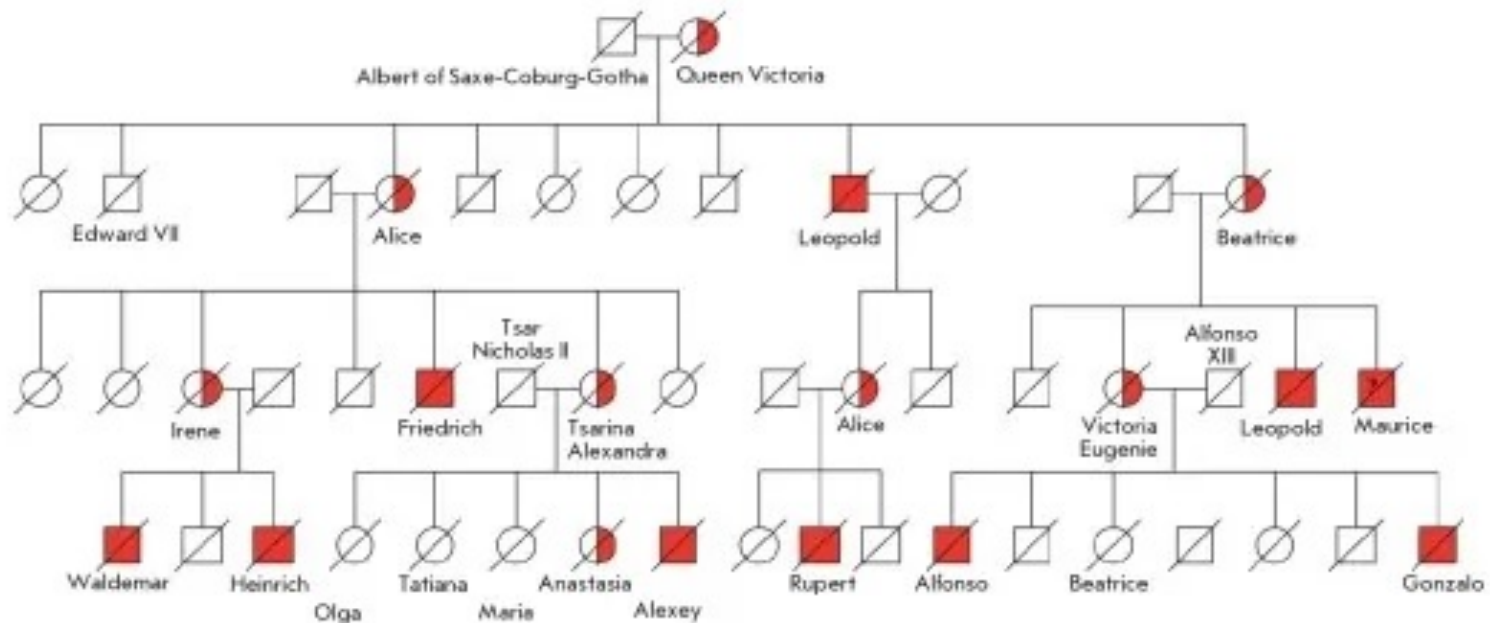
In consulenza a 16 settimane di età gestazionale

Familiarità positiva per retinite pigmentosa ad insorgenza in età infantile e con sintomatologia progressiva:

- padre della consultanda
- zio paterno della consultanda
- padre della nonna paterna della consultanda (?)

L'anamnesi q.s. (1)

Ipotesi diagnostica: RETINITE PIGMENTOSA X-LINKED



L'anamnesi q.s. (1)

Ipotesi diagnostica: RETINITE PIGMENTOSA X-LINKED

Mai eseguiti esami genetici sui soggetti affetti

Mai proposti approfondimenti in epoca preconcezionale

“Ho chiesto al mio Ginecologo se il NIPT (test del DNA fetale) è in grado di vedere questa malattia, ma mi ha detto che non sa rispondere”

NIPT compatibile con feto di sesso maschile

Tempistica per analisi esoma clinico nel padre con valutazione geni associati a distrofie retiniche: alcuni mesi

L'anamnesi q.s. (2)

Coppia di coniugi consanguinei (cugini di primo grado), quarta gravidanza ricercata e spontanea

In consulenza a 13 settimane di età gestazionale

Due figlie sane

Terza figlia con immaturità delle competenze psicomotorie, macrocrania.

RM encefalo: quadro di grave leucodistrofia sovra o sottotentoriale con alterazione dei nuclei della base e sospetta eterotopia corticale frontale

Spettroscopia RM: patognomonico elevato picco di N-acetilaspato
cruciale per la diagnosi di malattia di Canavan

(maggio 2023)

L'anamnesi q.s. (2)



Canavan Disease

Synonyms: ASPA Deficiency, Aspartoacylase Deficiency

Amanda Nagy, MD,¹ Annette E Bley, MD,² and Florian Eichler, MD¹

Created: September 16, 1999; Updated: December 21, 2023.

Summary

Clinical characteristics

Canavan disease is a leukodystrophy characterized by neurodevelopmental delays, macrocephaly, and tone abnormalities. The phenotypic spectrum ranges from the more severe typical Canavan disease (85%-90% of individuals) to the less severe atypical Canavan disease (10%-15%). Typical Canavan disease is characterized by neurodevelopmental impairment evident by ages three to five months, followed by neurodegeneration and developmental regression. The clinical course of atypical Canavan disease is more variable, with neurodevelopmental delay usually becoming evident in the first years of life and frequently followed by developmental regression later in childhood or adolescence. All individuals with Canavan disease have reduced life expectancy, with the majority surviving to age ten years and the minority living to adulthood.

Genetic counseling

Canavan disease is inherited in an autosomal recessive manner. If both parents are known to be heterozygous for an ASPA pathogenic variant, each sib of an affected individual has at conception a 25% chance of being affected, a 50% chance of being an asymptomatic carrier, and a 25% chance of being unaffected and not a carrier. Once the ASPA pathogenic variants have been identified in an affected family member, carrier testing for at-risk relatives and prenatal/preimplantation genetic testing are possible.

L'anamnesi q.s. (2)

Possibile:

- analisi gene ASPA nella bambina e nei genitori
- pannello malattie recessive nei genitori (emoglobinopatie, fibrosi cistica, SMA, GJB2/GJB6)
- amniocentesi per ricerca mutazione nota ASPA (... se trovata ...)

In quanto tempo?

L'anamnesi q.s. (3)

Coppia di coniugi non consanguinei, gravidanza ricercata e spontanea

In consulenza a 14 settimane di età gestazionale

Terza gravidanza:

- primo figlio sano

- secondo figlio con convulsioni febbrili (altri casi in famiglia: padre; zia paterna...). Successivo riscontro di ritardo delle acquisizioni, diagnosi attuale di disturbo generalizzato dello sviluppo associato a lieve iperattività, ritardo del linguaggio, aggancio dello sguardo che però non è integrato da ulteriori aspetti comunicativi

L'anamnesi q.s. (3)

2022: Bambino sottoposto ad analisi esoma clinico (Beyond Paediatric Epilepsy Plus) – 474 geni + 37 geni mitocondriali

Riscontro di VUS3 (variante di incerto significato) c.6987T>G, p.(Ile2329Met) in eterozigosi in ARID1B

Non estesa analisi a genitori e fratello sano



ARID1B-Related Disorder

Samantha A Vergano, MD,¹ Pleuntje J van der Sluijs, MSc,² and Gijs Santen, MD, PhD²

Created: May 23, 2019.

Summary

Clinical characteristics

ARID1B-related disorder (*ARID1B*-RD) constitutes a clinical continuum, from classic Coffin-Siris syndrome to intellectual disability with or without nonspecific dysmorphic features. Coffin-Siris syndrome is classically characterized by aplasia or hypoplasia of the distal phalanx or nail of the fifth and additional digits, developmental or cognitive delay of varying degree, distinctive facial features, hypotonia, hypertrichosis, and sparse scalp hair. Frequencies of other features, such as developmental delay (with speech often more affected than motor development), is consistent across the clinical spectrum, and may include malformations of the cardiac, gastrointestinal, genitourinary, and/or central nervous systems. Other findings seen in individuals with *ARID1B*-RD include feeding difficulties, slow growth, ophthalmologic abnormalities, hearing impairment, seizures, attention-deficit/hyperactivity disorder, and autistic features.

L'anamnesi q.s. (3)

Genetic counseling

ARID1B-related disorder is inherited in an autosomal dominant fashion. With the exception of two families in which a parent and child had features consistent with *ARID1B*-related disorder, all individuals diagnosed to date have the disorder as the result of a *de novo* pathogenic variant. Once the *ARID1B* pathogenic variant has been identified in an affected family member, prenatal and preimplantation genetic testing are possible.

Rivalutazione variante: segregazione genitori e fratello?

Non risultano mai eseguiti gli accertamenti genetici “di base” nei disturbi del neurosviluppo: X fragile (fenotipo non specifico) e array-CGH

La corretta definizione del rischio genetico anamnestico DEVE essere:

A – In epoca preconcezionale



La corretta definizione del rischio genetico anamnestico DEVE essere:

A – In epoca preconcezionale

B – In epoca preconcezionale



La corretta definizione del rischio genetico anamnestico DEVE essere:

A – In epoca preconcezionale

B – In epoca preconcezionale

C – In epoca preconcezionale



La corretta definizione del rischio genetico anamnestico DEVE essere:

A – In epoca preconcezionale

B – In epoca preconcezionale

C – In epoca preconcezionale

D – In epoca preconcezionale



Chi è quest'uomo?



Dennis Lo

Dennis Yuk Ming Lo ^{SBS} ^{JP} ^{FRS} ^{FRCP} ^{FRCPath} (Chinese: 盧煜明; *Jyutping*: *Lou4 Juk1 Ming4*, born 12 October 1963) is a Hong Kong molecular biologist, and an important contributor to the development of non-invasive prenatal testing. He is the current Associate Dean (Research) and Li Ka Shing Professor of Medicine at the Chinese University of Hong Kong (CUHK), as well as the head of the Department of Chemical Pathology of CUHK and the director of the Li Ka Shing Institute of Health Sciences.^[1] His research focuses on the detection of cell-free fetal DNA in blood plasma.^[5]

Dennis Yuk Ming Lo^[1]

SBS, JP, FRS, FRCP, FRCPath, International Member (NAS), Fellow (TWAS), Founding Member (ASHK)^{[1][2]}

盧煜明

Born

October 12, 1963^[3]

British Hong Kong^[4]



Spouse

Alice Siu Ling Wong^[4]

NIPT (1)

- prima gravidanza, investita affettivamente
 - nessun fattore di rischio noto
 - la coppia sceglie per NIPT (12ma sett.)
- ❖ **rischio aumentato per 47,XYY**
- **consulenza genetica:**
 - ✓ informazioni sulle conseguenze della aneuploidia cromosomica
 - ✓ informazioni sul percorso diagnostico

NIPT (1)

informazioni su 47,XYY (sindrome di Jacobs)

- aumento della velocità di crescita e alta statura
- sviluppo puberale di regola nella norma
- fertilità conservata
- QI nella norma
- **ritardo nell'acquisizione dei principali stadi dello sviluppo del linguaggio, con una ridotta abilità di produzione linguistica ma buona comunicazione non verbale (7 su 10)**
- disturbo di comunicazione e del comportamento (2 su 10)
- deficit di attenzione con o senza iperattività
- vulnerabilità sul piano cognitivo e soprattutto emozionale con possibili ripercussioni sull'attività scolastica e sull'interazione sociale (comportamenti ansiosi e depressivi)

NIPT (1)

- **test rapido** ✓ assetto disomico normale dei cromosomi analizzati (21, 13, 18)
✓ assetto cr. sessuali: XY
- **FISH nuclei interfase** presenza di 1 segnale/nucleo del cromosoma X e di 1 segnale/nucleo del cromosoma Y (50 nuclei, 2 segnali/nucleo cr. 18)
- **cariotipo fetale** ✓ 46,XY,inv(12)(p13;q13)
inversione paracentrica del cromosoma 12 con punti di rottura e riunione in p13 e q13

la coppia decide per l'interruzione della gravidanza

- ←
 - esame cromosomico dei genitori
 - arrayCGH fetale per perdita/acquisizione di materiale genetico

NIPT (2)

Coppia di coniugi non consanguinei, gravidanza ricercata e spontanea

In consulenza a 16 settimane di età gestazionale

Seconda gravidanza:

- primo figlio sano con normale screening neonatale

NIPT “esteso” con:

- basso rischio aneuploidie cromosomiche 21, 18, 13, sessuali

- basso rischio altre aneuploidie cromosomiche

- basso rischio duplicazioni/delezioni genomiche superiori a 7 Mb

- condizioni monogeniche: variante patogenetica **PAH c.898G>T,**

p.Ala300Ser in eterozigosi

- gestante: variante patogenetica **PAH c.898G>T, p.Ala300Ser in eterozigosi**

- partner: variante di incerto significato **PAH c.65C>A, p.Thr22Lys in eterozigosi**

NIPT (2)



Phenylalanine Hydroxylase Deficiency

Synonym: PAH Deficiency

Debra S Regier, MD, PhD, FAAP, FACMG¹ and Carol L Greene, MD, FAAP, FACMG²

Created: January 10, 2000; Revised: January 5, 2017.

Summary

Clinical characteristics

Phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency results in intolerance to the dietary intake of the essential amino acid phenylalanine and produces a spectrum of disorders. The risk of adverse outcome varies based on the degree of PAH deficiency. Without effective therapy, most individuals with severe PAH deficiency, known as classic PKU, develop profound and irreversible intellectual disability. Affected individuals on an unrestricted diet who have phenylalanine levels above normal but below 1,200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) are at much lower risk for impaired cognitive development in the absence of treatment.

Individuals with Classic PKU Identified and Treated from Birth

Intelligence. The correlation between early elevated Phe levels and long-term decreases in IQ has been well studied. The benefit of normalized Phe levels on IQ throughout life has also been shown in studies of affected adults.

- Those who decrease their adherence to a Phe-restricted diet in adulthood have a small drop in IQ, further supporting the current advice of "diet for life" (see Management) [Brumm & Grant 2010, Vockley et al 2014, Jahja et al 2016].
- However, even with strict adherence to a low phenylalanine (Phe) diet, adults may still have some underlying sequelae and suboptimal cognitive outcomes affecting language skills, memory, learning skills, and executive function [Moyle et al 2007, Waisbren et al 2007, Antshel 2010, Burton et al 2013].

Neuropsychological issues. In treated individuals, certain psychological problems are increased – as compared to unaffected sibs or children with other chronic diseases [Brumm et al 2010, Bilder et al 2013].

NIPT (2)

Amniocentesi: variante patogenetica **PAH c.898G>T, p.Ala300Ser** in **eterozigosi**

e

variante di incerto significato **PAH c.65C>A, p.Thr22Lys** in **eterozigosi**

Nel caso specifico della coppia (...) il riscontro su DNA estratto da liquido amniotico di una variante patogenetica e di una variante di incerto significato clinico in eterozigosi composta nel gene PAH ***non permette di prevedere il quadro clinico del nascituro.***

La fenilchetonuria è una delle patologie che vengono rilevate tramite screening neonatale. Alla nascita il riscontro di uno screening positivo per fenilchetonuria sarebbe un elemento a favore di un effetto deleterio della variante paterna c.65C>A, p.(Thr22Lys) del gene PAH. Sarà consigliabile discutere degli esiti dello screening neonatale e del quadro clinico con il Centro di riferimento per le malattie metaboliche (dott. Spada) presso l'Ospedale Regina Margherita di Torino.

NIPT (3)

Coppia di coniugi non consanguinei, prima gravidanza ricercata e spontanea

In consulenza a 16 settimane di età gestazionale

Offerta di NIPT aneuploidie comuni + test di screening di portatore ad entrambi

Gestante: **CFTR c.1585-1G>A** in eterozigosi

Coniuge: **CFTR c.1521_1523del, p.(Phe508del)** in eterozigosi

NIPT (3)

Table 2. Genotype-Phenotype Correlations

<i>CFTR</i> Genotype ¹		Range of Phenotypes ²
First Allele	Second Allele (or Homozygous)	
Classic (e.g., p.Phe508del)	Classic	Classic >> non-classic
Mild (e.g., p.Ala455Glu)	Classic or mild	Non-classic > classic
p.Arg117His / 5T	Classic or mild	Non-classic > classic
p.Arg117His / 7T	Classic or mild	Asymptomatic female or CAVD > non-classic
5T / 13TG or 12TG	Classic or mild	CAVD or non-classic CF >> asymptomatic carrier
5T / 11TG	Classic or mild	Asymptomatic > CAVD
7T or 9T	Classic or mild	Asymptomatic
7T or 9T	7T or 9T	Asymptomatic

1. Patterns reflect dominant effect of "milder" alleles in compound heterozygotes. Classic alleles generally refer to Class I-III pathogenic variants; mild alleles refer to Class IV-V pathogenic variants exclusive of p.Arg117His and 5T alleles (see Table 8).

2. Data derived from Kiesewetter et al [1993], Witt et al [1996], Brock et al [1998], Cuppens et al [1998], Mak et al [1999], Wang et al [2002], McKone et al [2003], Groman et al [2004]

NIPT (3)

Offerta diagnosi prenatale su amniocentesi (17 settimane e.g.): feto con entrambe le mutazioni

“Le mutazioni osservate sono compatibili con una forma di fibrosi cistica classica, con alta probabilità di insufficienza pancreatica. La variabilità individuale, legata a fattori genetici indipendenti dalle mutazioni CFTR e non ancora ben conosciuti e a fattori ambientali, non consente di formulare una previsione accurata del quadro clinico.”

Ad oggi, il NIPT fornisce una diagnosi nelle

...



A – Aneuploidie “comuni” (T21, T18, T13)

B – Aneuploidie dei cromosomi sessuali

C – Malattie autosomiche dominanti

D – Malattie autosomiche recessive

Ad oggi, il NIPT fornisce una diagnosi nelle

...



A – Aneuploidie “comuni” (T21, T18, T13)

B – Aneuploidie dei cromosomi sessuali

C – Malattie autosomiche dominanti

D – Malattie autosomiche recessive **COMUNQUE NO**

Chi è quest'uomo?

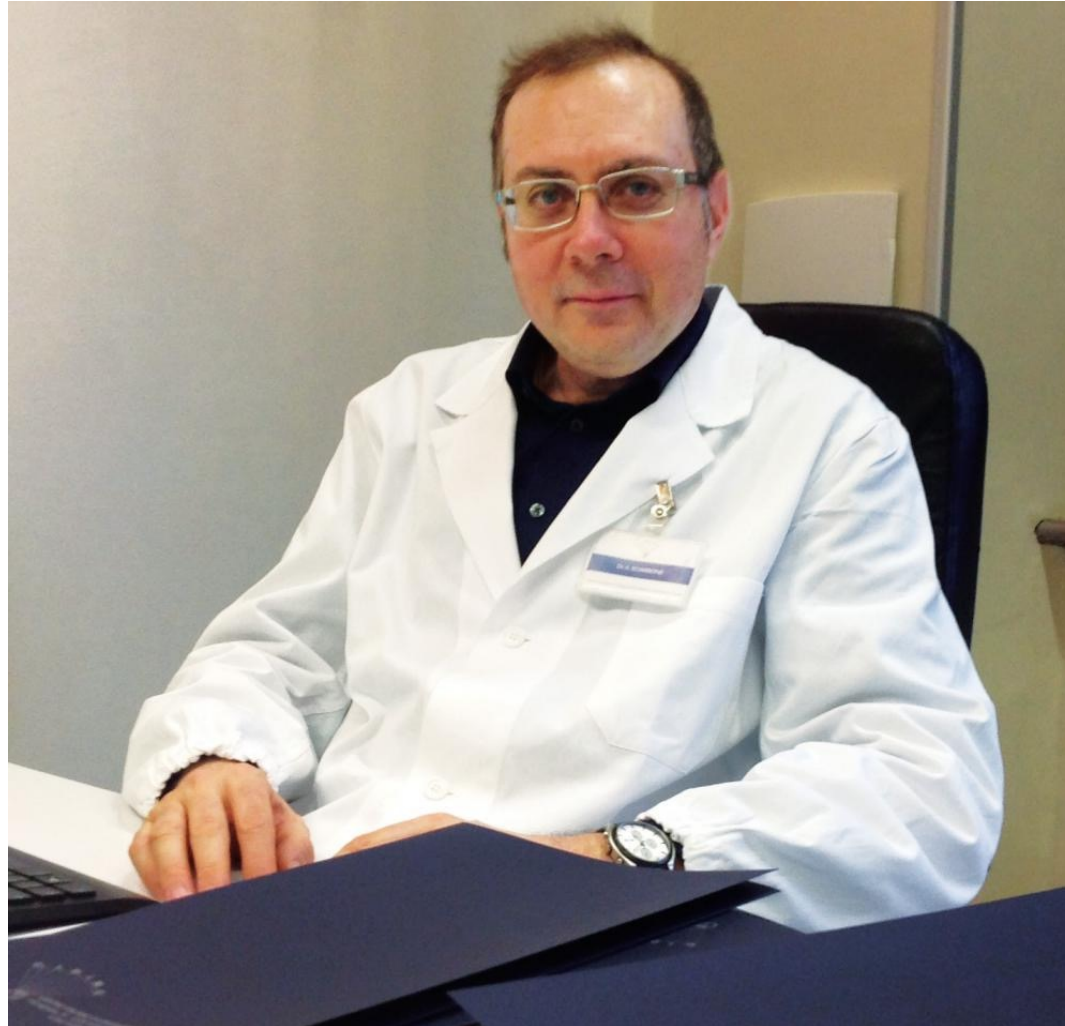


WIKIPEDIA

Andrea Sciarrone

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

Andrea Sciarrone (Messina, 31 ottobre 19XX) è un pianista, ostetrico ginecologo ed esperto in medicina legale italiano.



Indice

Biografia

Ricerca e carriera
universitaria

Pubblicazioni e
divulgazione scientifica

Apprendimento interattivo (con modalità wireless)

Chi di voi è **sicuro** di essere portatore di una malattia ereditaria a trasmissione recessiva

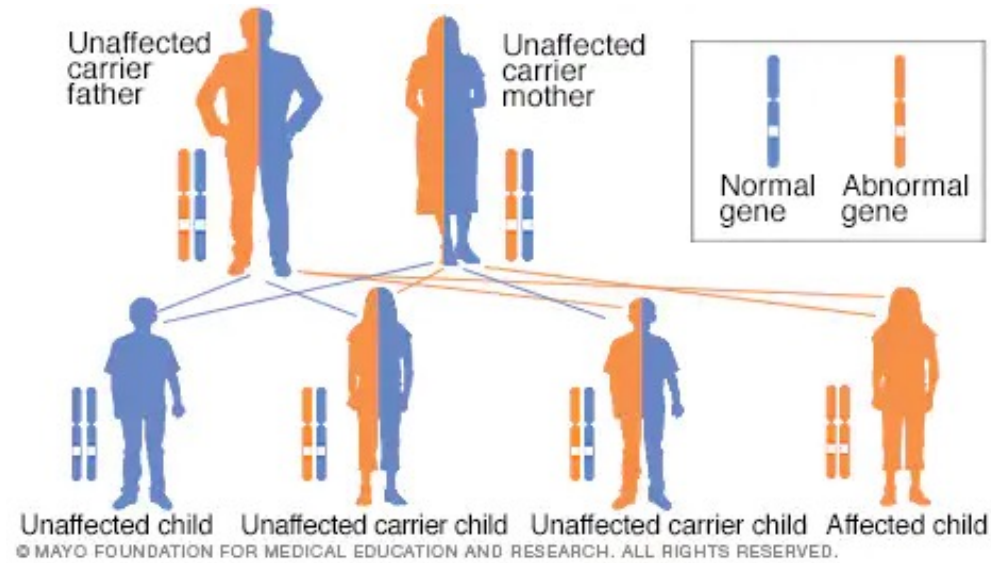


Apprendimento interattivo (con modalità wireless)

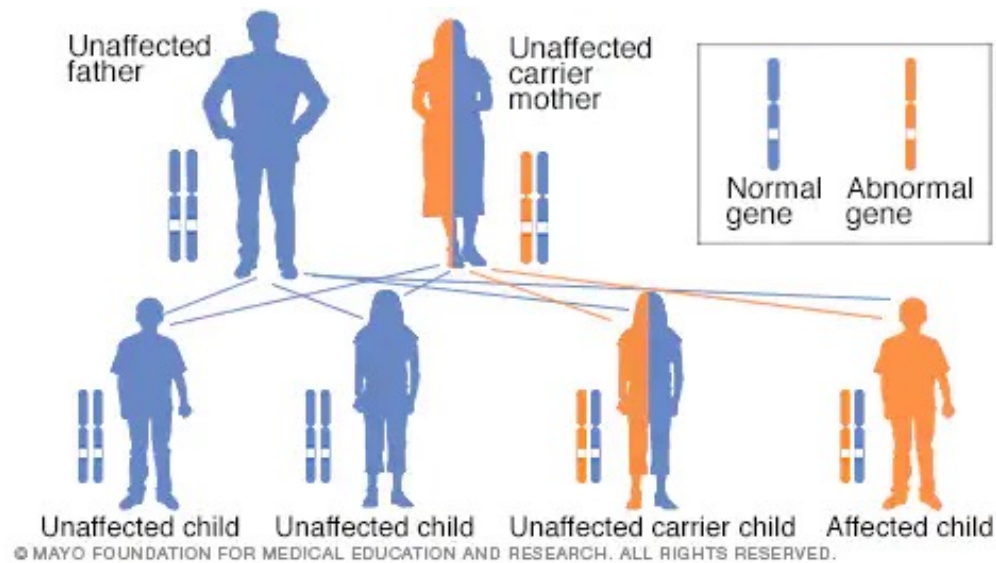
Chi di voi è **sicuro** di essere portatore di una malattia ereditaria a trasmissione recessiva

ALZI LA MANO





Autosomal
recessiva



X-linked
recessiva



Beta-Thalassemia

Synonyms: Cooley's Anemia, Mediterranean Anemia

Raffaella Origa, MD¹

Created: September 28, 2000; Revised: February 4, 2021.

Hematologic Findings

Red blood cell indices show microcytic anemia (Table 1).

Table 1. Red Blood Cell Indices in Beta-Thalassemia

Red Blood Cell Index	Normal ¹		Affected	Carrier ¹
	Male	Female	β -Thal Major	β -Thal Minor
Mean corpuscular volume (MCV fl)	89.1 \pm 5.01	87.6 \pm 5.5	50-70	<79
Mean corpuscular hemoglobin (MCH pg)	30.9 \pm 1.9	30.2 \pm 2.1	12-20	<27
Hemoglobin (Hb g/dL)	15.9 \pm 1.0	14.0 \pm 0.9	<7	Males: 11.5-15.3 Females: 9.1-14

1. Data from Galanello et al [1979]

Table 2. Hemoglobin Patterns in Beta-Thalassemia (Age >12 Months)

Hemoglobin Type	Normal ¹	Affected		Carrier
		β^0 -Thal Homozygotes ²	β^+ -Thal Homozygotes or β^+/β^0 Compound Heterozygotes ³	β -Thal Minor
HbA	96%-98%	0	10%-30%	92%-95%
HbF	<1%	95%-98%	70%-90%	0.5%-4%
HbA ₂	2%-3%	2%-5%	2%-5%	>3.5%

1. Data from Telen & Kaufman [1999]

2. β^0 -thalassemia: complete absence of globin beta chain production

3. β^+ -thalassemia: variable degree of reduction of globin beta chain synthesis

REGIONE PIEMONTE
ASSESSORATO ALLA TUTELA DELLA SALUTE E SANITA'

DOCUMENTO TECNICO-PROGRAMMATICO
SULL'ATTIVITA' DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE
ASSISTITA NELLA REGIONE PIEMONTE

Torino, ottobre 2009

3. ricerca di mutazioni del gene CFTR

- nei maschi: se presente un quadro clinico di azoospermia ostruttiva congenita bilaterale (CBAVD), diagnosticata secondo i criteri delle Linee Guida per l'analisi del gene CFTR (Dequeker et al, 2009). In presenza di CBAVD accertata e formulata dal consulente andrologo/urologo, è necessario eseguire l'analisi di I livello delle mutazioni CFTR, unitamente all'analisi dei polimorfismo PoliT e poliTG nell'introne 8, successivamente seguita dall'analisi di II livello con la ricerca di macrodelezioni e riarrangiamenti genici. Il III livello di analisi (DHPLC e sequenziamento) va eseguito quando il I e II livello hanno evidenziato una o nessuna mutazione CFTR.
- nelle femmine: quando il partner è risultato eterozigote (portatore di una sola mutazione) o eterozigote composto (portatore di due mutazioni diverse); in tale caso vanno previsti i test di I, II e III livello.
- In entrambi i sessi va comunque valutata l'opportunità di eseguire il test in presenza di storia familiare positiva per fibrosi cistica e condizioni correlate.

Nel percorso PMA i test genetici di cui sopra possono essere eseguiti nell'ambito del SSR unicamente in presenza delle indicazioni sopra elencate.

**ACMG PRACTICE RESOURCE**

Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Anthony R. Gregg¹, Mahmoud Aarabi^{2,3}, Susan Klugman⁴, Natalia T. Leach⁵, Michael T. Bashford⁶, Tamar Goldwaser^{7,8}, Emily Chen⁹, Teresa N. Sparks^{10,11}, Honey V. Reddi^{12,13}, Aleksandar Rajkovic^{10,11,14}, Jeffrey S. Dungan¹⁵ and ACMG Professional Practice and Guidelines Committee^{16*}

Carrier screening began 50 years ago with screening for conditions that have a high prevalence in defined racial/ethnic groups (e.g., Tay–Sachs disease in the Ashkenazi Jewish population; sickle cell disease in Black individuals). Cystic fibrosis was the first medical condition for which panethnic screening was recommended, followed by spinal muscular atrophy. Next-generation sequencing allows low cost and high throughput identification of sequence variants across many genes simultaneously. Since the phrase “expanded carrier screening” is nonspecific, there is a need to define carrier screening processes in a way that will allow equitable opportunity for patients to learn their reproductive risks using next-generation sequencing technology. An improved understanding of this risk allows patients to make informed reproductive decisions. Reproductive decision making is the established metric for clinical utility of population-based carrier screening. Furthermore, standardization of the screening approach will facilitate testing consistency. This practice resource reviews the current status of carrier screening, provides answers to some of the emerging questions, and recommends a consistent and equitable approach for offering carrier screening to all individuals during pregnancy or preconception.

ACMG PRACTICE RESOURCE

Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Anthony R. Gregg¹, Mahmoud Aarab^{2,3}, Susan Klagman⁴, Natalia T. Leach⁵, Michael T. Bashford⁶, Tamar Goldwasser^{7,8}, Emily Chen⁹, Teresa N. Sparks^{10,11}, Honey V. Reddi^{12,13}, Aleksandar Rajkovic^{10,11,14}, Jeffrey S. Dungan¹⁵ and ACMG Professional Practice and Guidelines Committee¹⁶

Table 1. Autosomal recessive genes for screening with carrier frequency $\geq 1/50$.

OMIM gene	OMIM gene name	Maximum carrier frequency ^a	OMIM phenotype	Conditions
141900	<i>HBB</i>	0.119837	603903 613985	Sickle cell anemia β -thalassemia
613208	<i>XPC</i>	0.050885	278720	Xeroderma pigmentosum
606933	<i>TYR</i>	0.049337	203100 606952	Oculocutaneous albinism type 1A and 1B
613815	<i>CYP21A2</i>	0.048459	201910	Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
612349	<i>PAH</i>	0.046068	261600	Phenylketonuria
602421	<i>CFTR</i>	0.040972	219700	Cystic fibrosis
600985	<i>TNXB</i>	0.035134	606408	Ehlers–Danlos-like syndrome due to tenascin-X deficiency
606869	<i>HEXA</i>	0.033146	272800	Tay–Sachs disease
121011	<i>GJB2</i>	0.026200	220290 601544	Nonsyndromic hearing loss recessive 1A Nonsyndromic hearing loss dominant 3A
602858	<i>DHCR7</i>	0.023709	270400	Smith–Lemli–Opitz syndrome
277900	<i>ATP7B</i>	0.021983	606882	Wilson disease
608034	<i>ASPA</i>	0.019856	271900	Canavan disease
607008	<i>ACADM</i>	0.016583	201450	Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency
602716	<i>NPHS1</i>	0.015994	256300	Finnish congenital nephrotic syndrome
601785	<i>PMM2</i>	0.015877	212065	Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia
607440	<i>FKTN</i>	0.015660	611615 253800	Cardiomyopathy, dilated, 1X Walker–Warburg congenital muscular dystrophy
605646	<i>SLC26A4</i>	0.015422	600791 274600	Deafness autosomal recessive 4 Pendred syndrome
126340	<i>ERCC2</i>	0.015255	610756 601675	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 2 Trichothiodystrophy 1, photosensitive
603297	<i>DYNC2H1</i>	0.014817	613091	Short-rib thoracic dysplasia 3 with or without polydactyly

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man.⁵⁵

^aValues round to ≥ 0.02 (two decimal places).

ACMG PRACTICE RESOURCE

Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Anthony R. Gregg¹, Mahmoud Aarab^{2,3}, Susan Klagman⁴, Natalia T. Leach⁵, Michael T. Bashford⁶, Tamar Goldwasser^{7,8}, Emily Chen⁹, Teresa N. Sparks^{10,11}, Honey V. Reddi^{12,13}, Aleksandar Rajkovic^{10,11,14}, Jeffrey S. Dungan¹⁵ and ACMG Professional Practice and Guidelines Committee¹⁶

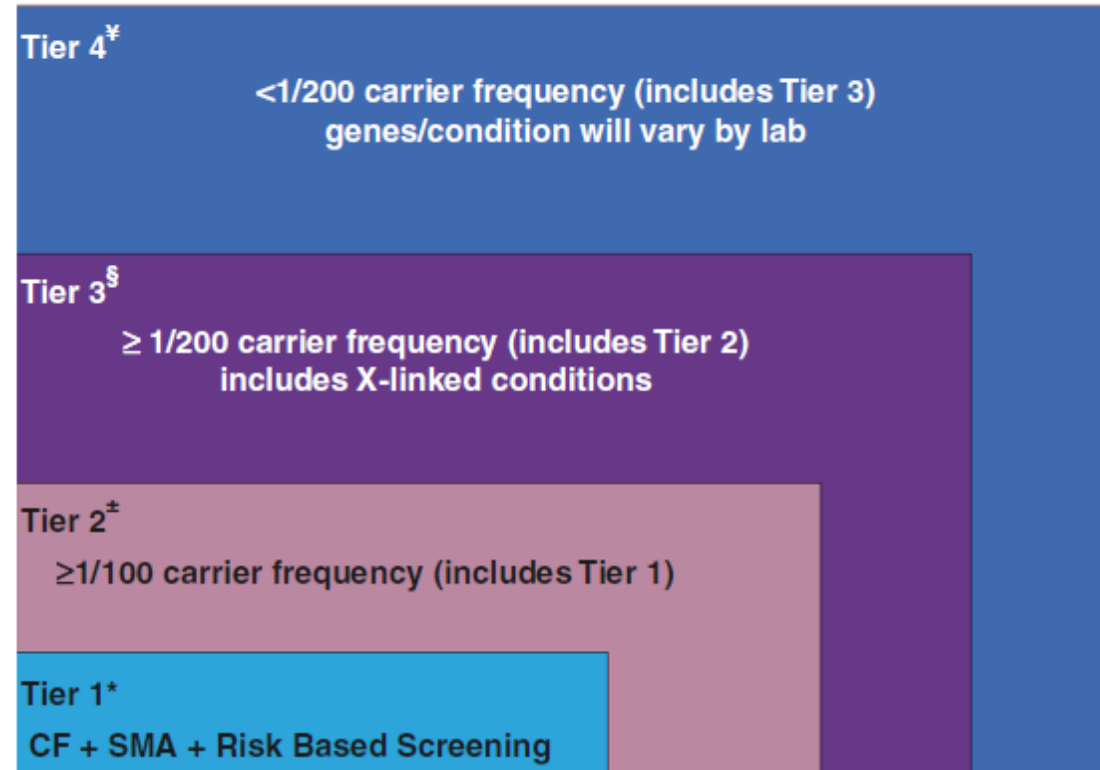


Fig. 1 The Euler diagram shows an overlapping tiered approach to carrier screening. ^{*}Recommended by the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)^{17,18} and American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).¹⁹ [±]Recommended by ACOG.² [§]Supported by literature.^{49,50} [¥]Offered by molecular testing laboratories; the list of genes/conditions may vary by the laboratory. *CF* cystic fibrosis, *SMA* spinal muscular atrophy.

GENE	CONDITION	INHERITANCE	ETHNICITY	CARRIER RATE	RESIDUAL RISK	PATIENT - & PARTNER NOT TESTED	PATIENT - & PARTNER -	PATIENT - & PARTNER +
CFTR	Cystic fibrosis	Autosomal recessive	Caucasian/European	1 in 26	1 in 246	1 in 25112	1 in 242265	1 in 984
			African/African American	1 in 61	1 in 610	1 in 148840	<1 in 1,000,000	1 in 2440
			Asian	1 in 94	1 in 940	1 in 353440	<1 in 1,000,000	1 in 3760
			Latino	1 in 58	1 in 580	1 in 134560	<1 in 1,000,000	1 in 2320
			Ashkenazi Jewish	1 in 24	1 in 169	1 in 16255	<1 in 1,000,000	1 in 677
								1 in 114684

⏪ Previous Next ⏩

Genetic Disorders and the Fetus

Diagnosis, Prevention,
and Treatment

SEVENTH EDITION

EDITED BY

**Aubrey Milunsky MB BCh, DSc, FRCP,
FACMG, DCH**

Adjunct Professor of Obstetrics and Gynecology
Tufts University School of Medicine
Founder and Co-Director, Center for Human Genetics
Cambridge, MA, USA

Jeff M. Milunsky MD, FACMG

Co-Director, Center for Human Genetics
Director, Clinical Genetics
Senior Director, Molecular Genetics
Cambridge, MA, USA

Identification of preconception options

The time to deal with unwanted risks is not during the second trimester of pregnancy, as is so often

the case in practice. Preconception counseling will identify specific risks and attendant options, which include the following:

- decision not to have children (includes consideration of vasectomy or tubal ligation);
- adoption;
- *in vitro* fertilization;
- gamete intrafallopian tube transfer or allied techniques;
- artificial insemination by donor;
- ovum donation (includes surrogacy);
- intracytoplasmic sperm injection;
- carrier detection tests;
- noninvasive prenatal screening by fetal DNA in the maternal circulation;
- maternal serum α -fetoprotein screening for neural tube defects;
- prenatal diagnosis (CVS, amniocentesis, cordocentesis, ultrasound, MRI);
- preimplantation genetic diagnosis;
- fetal treatment for selected disorders;
- folic acid supplementation in periconceptual period (see Chapter 3);
- selective abortion.

Test di portatore

E' un'opzione

Deve essere preceduto da accurata anamnesi familiare e personale

E' per definizione PRECONCEZIONALE

Qualora sia in epoca prenatale, deve SEMPRE essere eseguito contestualmente ad entrambi i coniugi

Test normale in un coniuge: rischio basso

Test normale in entrambi: rischio molto basso

Test alterato in entrambi: rischio 25% - opzioni riproduttive e/o di diagnosi prenatale (NO NIPT)

Test di portatrice (malattie XL)

E' un'opzione

Deve essere preceduto da accurata anamnesi familiare e personale

E' per definizione PRECONCEZIONALE

Test normale: rischio molto basso (attenzione alle detection tipo DMD – del/dup e/o mut puntiformi)

Test alterato: rischio 50% per ogni maschio - opzioni riproduttive e/o di diagnosi prenatale (NO NIPT) (attenzione all'espressività nelle femmine)

Screening di portatore

Signor XY

Analisi genetica molecolare per screening di portatore di malattie recessive (350 condizioni):

presenza delle seguenti varianti patogenetiche:

c.734T>C, p.Val245Ala nel gene PAH in eterozigosi

c.264+1G>A nel gene GALC in eterozigosi

c.35delG, p.Gly12fs nel gene GJB2 in eterozigosi

Signora XX

Analisi genetica molecolare per screening di portatore di malattie recessive (350 condizioni):

presenza delle seguenti varianti patogenetiche:

c.3207C>A, p.His1069Gln nel gene ATP7B in eterozigosi

c.258+2T>C nel gene SBDS in eterozigosi

Screening di portatore

Varianti patogenetiche (mutazioni) in entrambe le copie del gene ATP7B sono responsabili di **malattia di Wilson**, caratterizzata da accumulo di Rame nel sistema nervoso centrale e in altri organi (principalmente il fegato).

Nella signora XX è stata evidenziata una variante patogenetica in una copia del gene ATP7B (eterozigosi), compatibile con lo stato di portatrice sana. Lo stato di portatore non si associa ad un rischio aumentato di condizioni patologiche.

Il riscontro normale dell'analisi del gene ATP7B nel signor XY consente di valutare per i coniugi un rischio residuo di figli affetti pari a circa 1 su 1.000. Nelle gravidanze dei coniugi non vi è indicazione a diagnosi prenatale specifica, dal momento che l'analisi potrebbe solo confermare o escludere la presenza della mutazione materna.

Varianti patogenetiche (mutazioni) in entrambe le copie del gene SBDS sono responsabili di **malattia di Shwachman-Diamond**, caratterizzata da (...) rischio residuo di figli affetti pari a circa 1 su 3.200.

Screening di portatore

Varianti patogenetiche (mutazioni) in entrambe le copie del gene PAH sono responsabili di **fenilchetonuria**.

(...) rischio residuo di figli affetti pari a circa 1 su 4.950.

Varianti patogenetiche (mutazioni) in entrambe le copie del gene GALC sono responsabili di **malattia di Krabbe**.

(...) rischio residuo di figli affetti pari a circa 1 su 480.

Varianti patogenetiche (mutazioni) in entrambe le copie del gene GJB2 sono responsabili di **sordità GJB2-correlata**.

(...) rischio residuo di figli affetti pari a circa 1 su 1.950.

Per i *familiari dei coniugi* che siano interessati a conoscere il loro rischio riproduttivo, è consigliata una consulenza genetica preconcezionale finalizzata al test di portatore delle condizioni rilevate in ciascuno dei coniugi.

Il test di screening di portatore può identificare

A – La sindrome di Down

B – La corea di Huntington

C – La sindrome di Stigler-Otis

D – La sindrome di Smith-Lemli-Opitz



Le “nuove” acquisizioni

- coppia stabile e unita desiderosa di prole
- **1° gravidanza:** TN 5,0 mm
cariotipo fetale 46,XY – arrayCGH nessuna CNVs
- > **monitoraggio ecografico del feto**
17ma: valori biometrici < 5° cent, sindattilia 2/3 dito piede
ipoplasia cervelletto, iperplasia miocardio, ipospadia
arteria ombelicale unica
- **2° gravidanza:** TN 3,1 mm (test integrato: basso rischio per aneuploidie)
19ma: valori biometrici < 5° cent
ipoplasia cervelletto, iperplasia miocardio, ipospadia
cariotipo fetale 46,XY – arrayCGH nessuna CNVs
- **consulenza genetica:**
 - ✓ ipotesi di malattia genica AR / XLR / AD mosaicismo germinale
 - ✓ offerta analisi esoma clinico (campioni dei genitori e dei feti)

Le “nuove” acquisizioni

5.219 geni

~ 15.000 varianti

rispetto alla sequenza di riferimento del genoma umano

50-180 varianti

potenzialmente

patogenetiche

oltre **1.500 varianti**

incerte

condivisione tra

parenti affetti

trasmissione AD / AR /

XLR

eventi *de novo*

associazione geni - termini HPO:

0007360 “Aplasia/Hypoplasia of the cerebellum”

0001637 “Abnormal myocardium morphology”

0010880 “Increased nuchal translucency”

0000047 “Hypospadias”

0000158 “Macroglossia”

0001195 “Single umbilical artery”

0001760 “Abnormal foot morphology”

0004691 “2-3 toe syndactyly”

10-50 varianti da approfondire

Le “nuove” acquisizioni

RARS2

carica l'amminoacido *arginina* sull'*RNA transfer mitocondriale* per la sintesi delle proteine codificate dal DNA mitocondriale
mioencefalopatia con displasia ponto-cerebellare tipo 6 (AR)

c.1246G>T p.(Glu416*) f 0,0003%

sintesi di una proteina tronca e verosimilmente non funzionante o degradazione dell'RNA messaggero

c.-2A>G f 0,002%

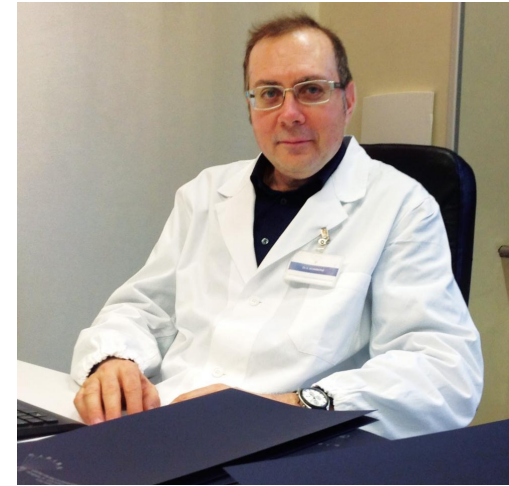
riduzione del 30-50% della trascrizione dell'RNA messaggero e marcata riduzione della sua traduzione in proteina

(Li Z et al., J Hum Genet 2015, Nicolle R. et al., BMC Med Genomics 2023)

la presenza di due alleli mutati causa un difetto della catena respiratoria mitocondriale già durante la vita fetale che diventa ancora più significativo dopo la nascita con lo *shift* del metabolismo glicolitico da anaerobico ad aerobico

morte fetale / perinatale / nei primi mesi o anni di vita in base alla funzionalità residua dell'enzima

2023



Ci si aspetta dallo Specialista una valutazione il più possibile approfondita (preconcezionale e prenatale) che fornisca tutte le **INFORMAZIONI** necessarie sulle metodiche di screening e diagnosi

2023



Evitando semplificazioni e scorciatoie



SCORCIATOIE MENTALI

Come il nostro Cervello Risparmia tempo ed energia

Seguire attentamente le istruzioni, rispettando l'ordine

k
si

IKEA MEATBALLS AT HÖME

(SERVES 4)

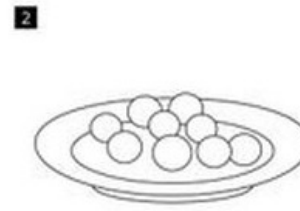


INGREDIENTS - MEATBALLS

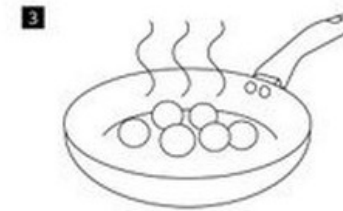
- 500g beef mince
- 250g pork mince
- 1 onion finely chopped
- 1 clove of garlic (crushed or minced)
- 100g breadcrumbs
- 1 egg
- 5 tablespoons of milk (whole milk)
- generous salt and pepper



1
Meatballs: Combine beef and pork mince and mix with your fingers to break up any lumps. Add finely chopped onion, garlic, breadcrumbs, egg and mix. Add milk and season well with salt and pepper.



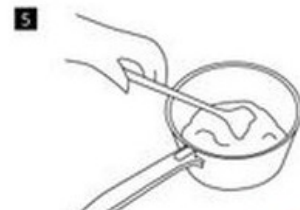
2
Shape mixture into small, round balls. Place on a clean plate, cover and store in the fridge for 2 hours (this will help them hold their shape whilst cooking).



3
In a frying pan, heat oil on medium heat. When hot, gently add meatballs and brown on all sides.

INGREDIENTS - CREAM SAUCE

- dash of oil
- 40g butter
- 40g plain flour
- 150ml vegetable stock
- 150ml beef stock
- 150ml thick double cream
- 2 teaspoons soy sauce
- 1 teaspoon Dijon mustard



rite

Con i punti vendita di Ikea chiusi in diversi paesi del mondo per



Seguire attentamente le istruzioni, rispettando l'ordine

- 1) Preconcezionale: stabilisco il RISCHIO ANAMNESTICO personale e familiare. Nel caso, valuto il rischio riproduttivo, anche con strumenti di analisi genetica (NB: indispensabile avere il dato genetico dei familiari affetti)
- 2) Preconcezionale: valuto lo screening delle emoglobinopatie e propongo il test di portatore di malattie ereditarie
- 3) Prenatale: malattie da NUOVA MUTAZIONE (cromosomiche, riarrangiamenti genomici, monogeniche autosomiche dominanti). Organizzo il test di screening appropriato, e/o il test diagnostico (CVS, amniocentesi) appropriato (contestualmente: organizzo il test diagnostico appropriato su CVS o amniocentesi DOPO aver evidenziato un alto rischio di malattia ereditaria)
- 4) Prenatale: valuto il rischio di CONDIZIONI SINDROMICHE FETALI in seguito ad ecografia fetale positiva per malformazioni / NT aumentata. Organizzo il test diagnostico (CVS, amniocentesi) appropriato

SC Genetica Medica U

(direttore prof. Barbara Pasini)

Andrea Zonta, Guido Casalis Cavalchini, Giorgia Gai,

Valeria Giorgia Naretto, Alessandra Pelle

- laboratorio Citogenetica

- laboratorio Genetica molecolare OIRM

- laboratorio Genetica molecolare Molinette

SC Biochimica Clinica – Laboratorio Screening

SSD Ecografia Ostetrica/Ginecologica e Diagnosi Prenatale

SSD Psicologia Clinica

ed Oncologica U

...

Grazie per l'attenzione!

