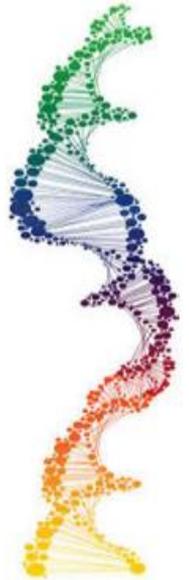


Counseling genetico: quando



Eva Pompili, MD

Medical Genetist Nextclinics Italy and Switzerland

GynePro Medical (BO-VR)- Procrea (Lugano) -



MEMBER OF  nextclinics



L'obiettivo della **CONSULENZA GENETICA** è quello di aiutare il consultante, la coppia o la famiglia a....



- ➔ comprendere le informazioni mediche, inclusa la diagnosi, la prognosi e le terapie disponibili
- ➔ rendersi conto del contributo ereditario alla malattia e del rischio di ricorrenza
- ➔ prendere le decisioni che sembrano appropriate in rapporto al rischio di ricorrenza, ai progetti familiari, agli standard etici e religiosi e ad agire in accordo con queste decisioni
- ➔ ottenere il miglior possibile adattamento alla malattia (in un soggetto affetto) o al rischio di ricorrenza



Consulenza prenatale

Consulenza preconcezionale

è un percorso importante per la tutela della gravidanza perché consente di:

- ✓ Individuare per tempo il rischio
- ✓ Effettuare le indagini utili a valutarne l'entità
- ✓ Conoscere la malattia e le sue implicazioni
- ✓ Attivare le misure di prevenzione possibili
- ✓ Effettuare le indagini prenatali utili

Rischio prevedibile a priori

Consulenza prenatale

Rischio rilevato a gravidanza in corso

Positività test combinato/ CfDNA test

Presenza di anomalie cromosomiche

Presenza di malformazioni all'ecografia

Percorsi di diagnosi prenatale



Indagini (cito)genetiche

Cariotipo standard QF-PCR
Cariotipo molecolare
Esoma

Procedure diagnostiche

Amniocentesi Villocentesi
Cordocentesi

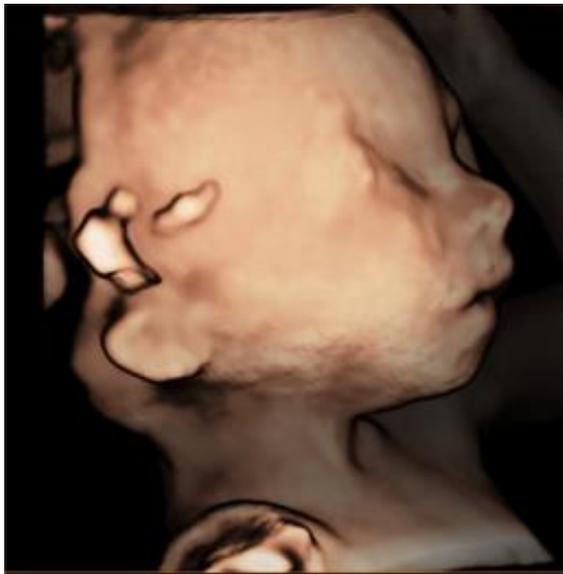


Test di screening

Test combinato NIPT
Altri test ("standard";
"allargato")

Esami ecografici

NT Marcatori di II livello
Ecografia premorfologica
Ecografia di I/II livello
Ecocardiografia



Consulenza

Team multidisciplinare

Indagini genetiche?

CfDNA test : Risultati discordanti

Donna di 31 anni

Eco 1° trimestre: nella norma

cfDNA test: basso rischio, sesso maschile
(probab >99%)

Eco 2° trimestre: feto sesso femminile



Revisione procedura di laboratorio: NO SCAMBI DI CAMPIONE

Revisione storia anamnestica della donna: NO TRAPIANTI

Rivalutazione ecografica dei genitali: SESSO FEMMINILE



Amniocentesi: cariotipo 46,XY

Analisi gene AR (Androgen Receptor) - Sindrome di Morris o
sindrome da insensibilità agli androgeni o femminizzazione
testicolare



CfDNA test : RISULTATI ALTO RISCHIO

Donna di 42 anni

10+2 settimana di gravidanza

Peso 64 Altezza 178 cm

Gravidanza ottenuta tramite procreazione medicalmente assistita omologa con transfer di ovociti congelati (41 anni)

cfDNA test: alto rischio per Trisomia 18

FF: 5,4%



Amniocentesi: cariotipo 46,XX

Alla nascita eseguito cariotipo su materiale placentare riscontro di mosaicismo placentare

46,XX/47,XX+18



Rischio noto...ma realmente????

1 caso R.S. 27 anni

Consulenza genetica prenatale, 13⁺⁶ s.g.

Caratteristiche cliniche:

- alla nascita aplasia cutis a livello del vertice cranico, in associazione con ectasia venosa cerebrale (quadro angiografico tipo "sinus pericranii"), sottoposta a terapia chirurgica.
- cute sottile, reticolo venoso molto evidente
- cheratocono e corioretinite
- connettivite indifferenziata
- obesità classe II (BMI 36,7; h 1,60 m; peso 94 kg)

Valutazione Genetica:

aplasia cutis isolata? quadro sindromico a espressività variabile (con quadro lieve in tutti gli affetti della famiglia)?

- array-CGH in lei: negativo
- Visita dermatologica (*Ambulatorio Integrato di Genodermatosi*)



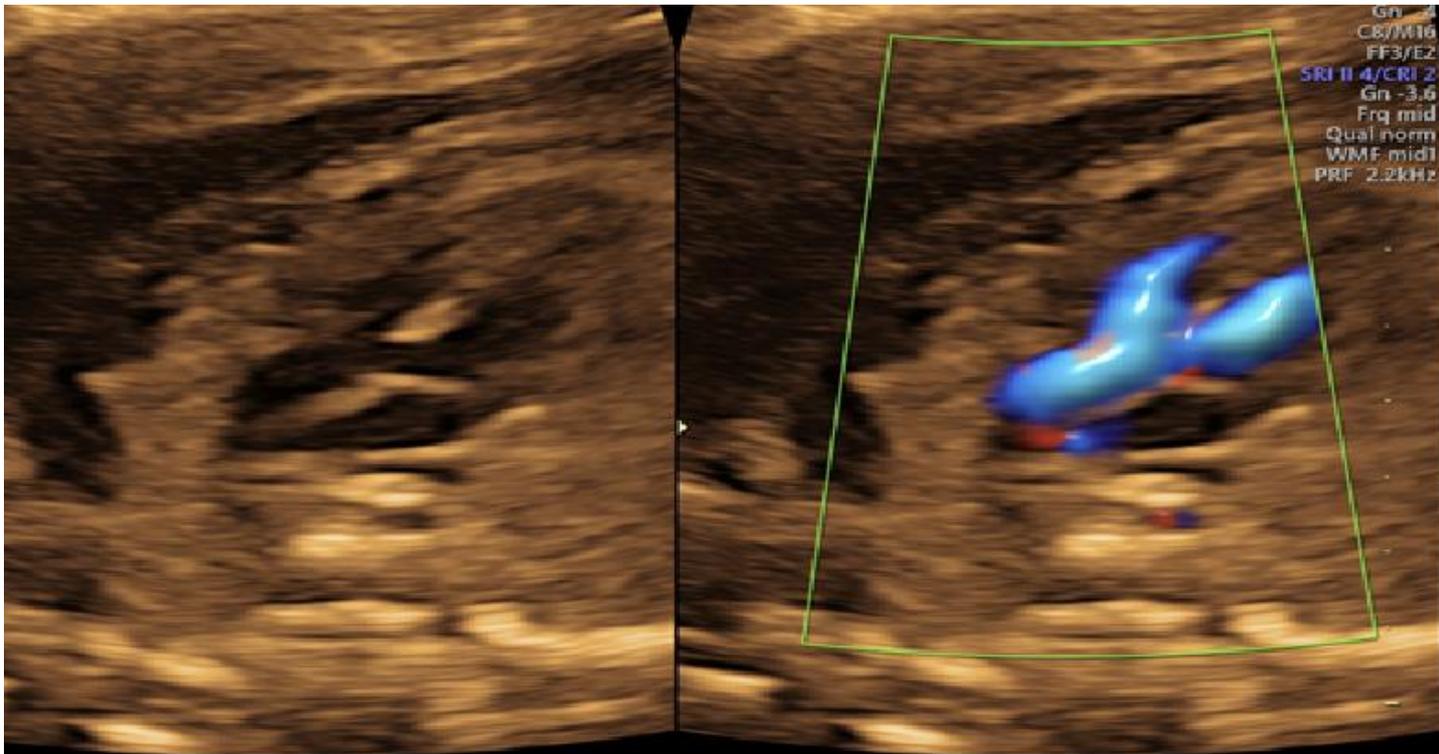
Accertamenti ostetrico-ginecologici:

Test combinato: basso rischio (NT = 1,51 mm)

Eco morfo di II livello a 20⁺²: nella norma, tuttavia con difficoltà di visualizzazione del cuore a causa di posizione feto e BMI paziente (programmata rivalutazione)

Eco morfo di II livello a 21⁺²: riscontro ecografico di tetralogia di Fallot

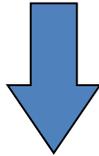
- richiesta nuova consulenza genetica per sospetta sindrome di DiGeorge nel feto
 - la paziente si sottopone ad amniocentesi ed opta per ITG



Indagini genetiche:

- studio del cariotipo: 46,XY

- Analisi molecolare di un pannello di geni associati a sindrome di Adams-Oliver



Riscontro di una variante (c.1354 G>T; p.Gly452Cys), nel gene *DLL4*, mai descritta in letteratura

La variante risulta presente nella richiedente, nel feto e nel fratello

(variante identificata anche nel padre della richiedente, affetto, e non nella sorella sana)

Sindrome di Adams-Oliver:

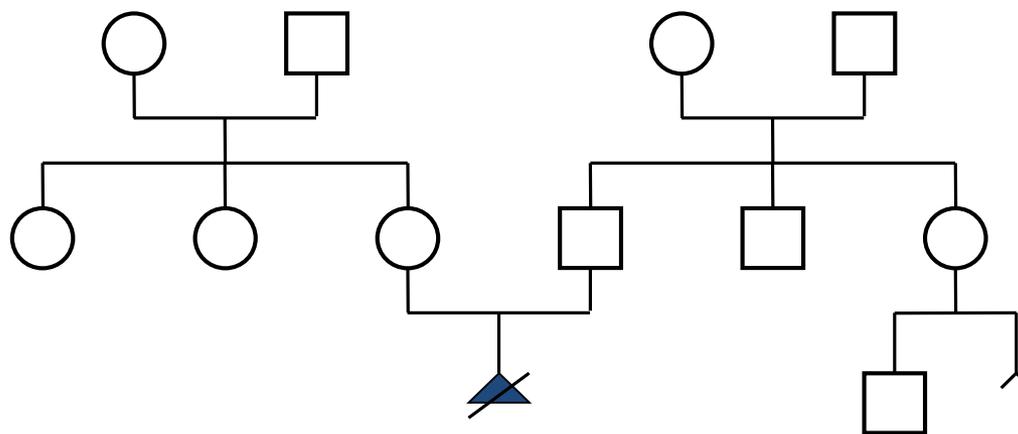
- Aplasia cutis congenita (scalpo, raramente addome o arti)
- Anomalie terminali degli arti
 - Difetti cardiovascolari (tetralogia di Fallot, atresia polmonare...)
- Anomalie cerebrali (idrocefalo)
- Rare anomalie renali, epatiche e oculari (cataratta, strabismo...)

Trasmissione AD, ampia variabilità

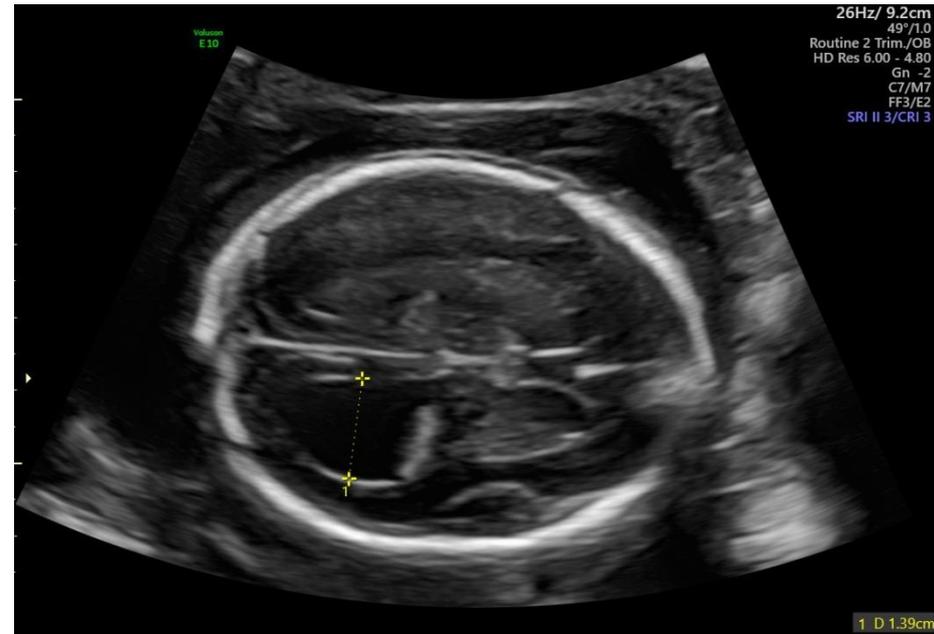
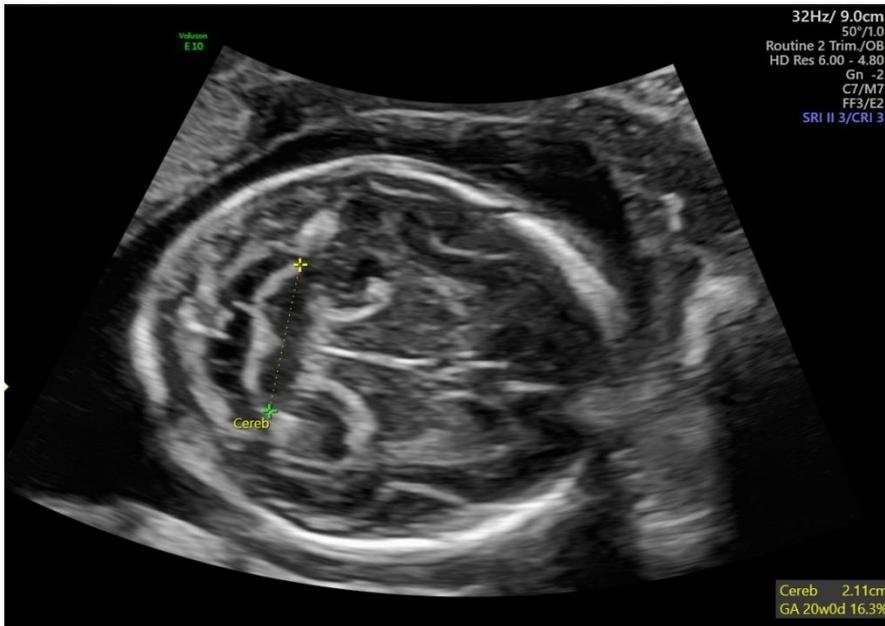
Diversi geni associati: *DLL4*, *DOCK6*, *RHGAP31*, *EOGT*, *NOTCH1*, *RBPJ*

2 CASO: QUADRO MALFORMATIVO CEREBRALE

- ❑ coppia giovane (28 anni);
- ❑ anamnesi personale e familiare sostanzialmente negativa;
- ❑ prima gravidanza, insorta naturalmente;
- ❑ test combinato a basso rischio (trisomia 21 1:15457, trisomia 13/18 <1:20000; NT 1 mm).



- ❑ Ecografia morfologia effettuata a 21⁺¹ settimane di gestazione: ventricolomegalia bilaterale moderata, associata a lieve iposviluppo cerebellare.
- ❑ Ecografia morfologica di II livello a 21⁺⁴ settimane: diametro trasverso del trigono 12-13 mm bilateralmente; diametro trasverso del cervelletto inferiore alla norma (16,6 mm, <5°p)
- ❑ RM fetale: conferma la presenza di ventricolomegalia ed alterazioni ponto-cerebellari.
- ❑ IgG e IgM anti CMV e anti Zika virus nella norma



- ❑ QF-PCR nella norma
- ❑ cariotipo: 46,XX
- **analisi array-CGH: del6q27**

[Brain](#). 2013 Nov;136(Pt 11):3378-94. doi: 10.1093/brain/awt249. Epub 2013 Sep 20.

Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene.

[Conti V¹](#), [Carabalona A](#), [Pallesi-Pocachard E](#), [Parrini E](#), [Leventer RJ](#), [Buhler E](#), [McGillivray G](#), [Michel FJ](#), [Striano P](#), [Mei D](#), [Watrin F](#), [Lise S](#), [Pagnamenta AT](#), [Taylor JC](#), [Kini U](#), [Clayton-Smith J](#), [Novara F](#), [Zuffardi O](#), [Dobyns WB](#), [Scheffer IE](#), [Robertson SP](#), [Berkovic SF](#), [Represa A](#), [Keays DA](#), [Cardoso C](#), [Guerrini R](#).

⊕ Author information

Abstract

Periventricular nodular heterotopia is caused by defective neuronal migration that results in heterotopic neuronal nodules lining the lateral ventricles. Mutations in filamin A (FLNA) or ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (ARFGEF2) cause periventricular nodular heterotopia, but most patients with this malformation do not have a known aetiology. Using comparative genomic hybridization, we identified 12 patients with developmental brain abnormalities, variably combining periventricular nodular heterotopia, corpus callosum dysgenesis, colpocephaly, cerebellar hypoplasia and polymicrogyria, harbouring a common 1.2 Mb minimal critical deletion in 6q27. These anatomic features were mainly associated with epilepsy, ataxia and cognitive impairment. Using whole exome sequencing in 14 patients with isolated periventricular nodular heterotopia but no copy number variants, we identified one patient with periventricular nodular heterotopia, developmental delay and epilepsy and a de novo missense mutation in the chromosome 6 open reading frame 70 (C6orf70) gene, mapping in the minimal critical deleted region. Using immunohistochemistry and western blots, we demonstrated that in human cell lines, C6orf70 shows primarily a cytoplasmic vesicular puncta-like distribution and that the mutation affects its stability and subcellular distribution. We also performed in utero silencing of C6orf70 and of Phf10 and Dll1, the two additional genes mapping in the 6q27 minimal critical deleted region that are expressed in human and rodent brain. Silencing of C6orf70 in the developing rat neocortex produced periventricular nodular heterotopia that was rescued by concomitant expression of wild-type human C6orf70 protein. Silencing of the contiguous Phf10 or Dll1 genes only produced slightly delayed migration but not periventricular nodular heterotopia. The complex brain phenotype observed in the 6q terminal deletion syndrome likely results from the combined haploinsufficiency of contiguous genes mapping to a small 1.2 Mb region. Our data suggest that, of the genes within this minimal critical region, C6orf70 plays a major role in the control of neuronal migration and its haploinsufficiency or mutation causes periventricular nodular heterotopia.

LIMITI DELL'ANALISI

Il test **NON** è in grado di evidenziare (i) riarrangiamenti cromosomici bilanciati (es. traslocazioni, inversioni) (ii) alterazioni cromosomiche sbilanciate che coinvolgono regioni non coperte o scarsamente coperte dagli oligonucleotidi presenti sul vetrino (iii) alterazioni cromosomiche sbilanciate che coinvolgono regioni caratterizzate da un'organizzazione genomica complessa, per cui gli oligonucleotidi corrispondenti potrebbero ibridare in modo non adeguato (iv) mosaicismi diluiti (<30%) (v) mutazioni puntiformi

❑ **cariotipo dei genitori: 46,XX e 46,XY**

• **FISH metafasica:**

Tecnica: FISH METAFASICA

SONDE: 6q27 BAC PROBE RP11-135E20 (169688971-169877323 hg19) EMPIRE GENOMICS/CYTOCELL
AQUARIUS CHROMOSOME 6 ALPHA SATELLITE PROBE - TOTELVYSION 6qtel
(170780851-170886082 hg19) VYSIS

Metafasi esaminate: 64

Formula cromosomica: 46,XX.ish
del(6)(q27q27)(RP11-135E20-,VIJyRM2158-)[15]/6q27(RP11-135E20,VIJyRM2158)x2[49]

Cariotipo: FEMMINILE CON DELEZIONE CRIPTICA SUBTELOMERICA A MOSAICO SUL BRACCIO LUNGO DI UN CROMOSOMA 6, PRESENTE IN 15 DELLE 64 METAFASI ESAMINATE

Conclusioni:

- ❑ L'analisi array-CGH ha identificato nel feto la presenza di una delezione a carico del braccio lungo del cromosoma 6, da ritenersi causativa del quadro clinico;
- ❑ I limiti di risoluzione dell'analisi CGH-array non hanno permesso di riscontrare la presenza della medesima delezione nella madre, presente in mosaico (circa 23%), che è emersa invece con indagine FISH;
- ❑ Il riscontro di un'anomalia cromosomica a mosaico nella paziente cambia in maniera sostanziale i rischi di ricorrenza per la coppia per quanto riguarda future gravidanze, sebbene tale rischio sia difficilmente stimabile;
- ❑ In caso di futura gravidanza della coppia è indicata indagine invasiva per la ricerca della specifica delezione.

Donna in gravidanza alla 12° settimana

Prima gravidanza interrotta all'11° settimana per riscontro di **igroma cistico** (non effettuato cariotipo)

Familiarità positiva per sindrome di Down

All'età di 8 anni è stata sottoposta ad intervento chirurgico correttivo per **paresi del velo pendulo**... da bambina eseguiva logopedia ed esercizi di rieducazione per difficoltà a deglutire



FISH specifica per **del22q11.2**...
positiva!



Caso clinico 2

II-2

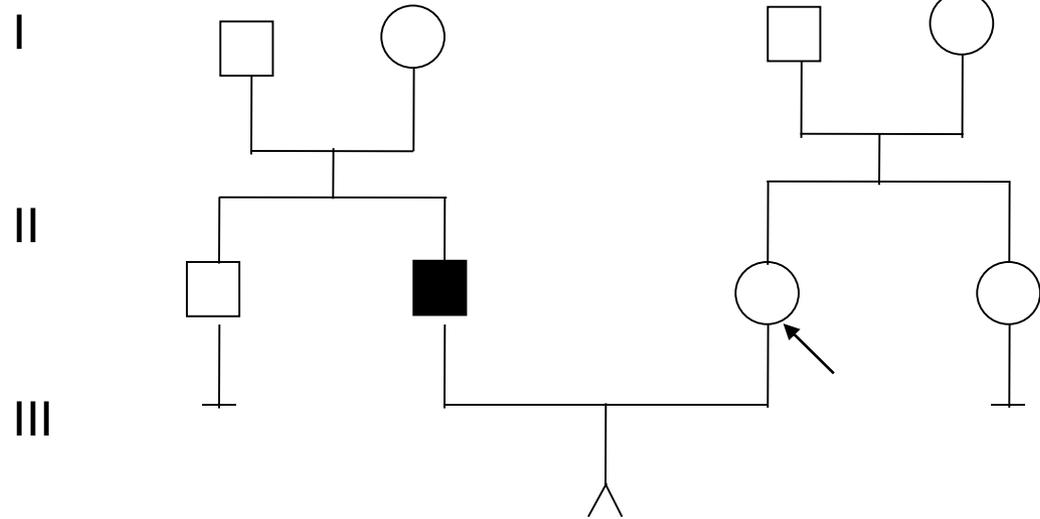
Agenesia bilaterale pollici

DIV

III-1

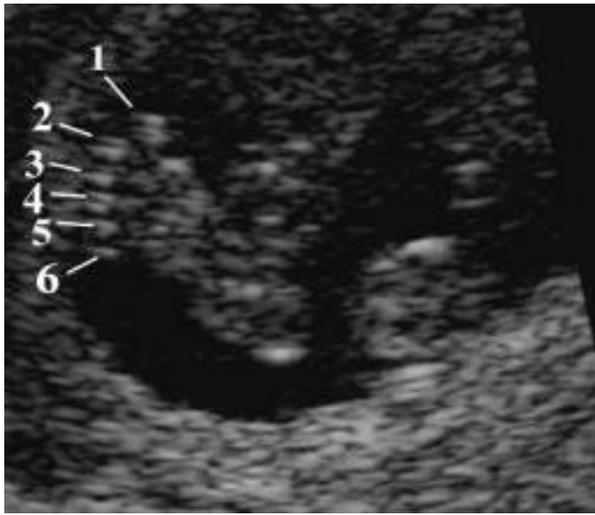
Agenesia radio/ulna e
severa riduzione
omero

IVG



Mutazione c.184_185delGA *TBX5*

HOLT-ORAM SD.



Concludendo...



Un approccio sistematico è difficile, tuttavia...



Cariotipo gold standard

CMA applicazione mirata (NT>4 e polimalformato) e concordata con la coppia

Molecolare efficace soprattutto per scheletro

Esoma risolutivo ancora raramente applicabile

GRAZIE A TUTTI!

