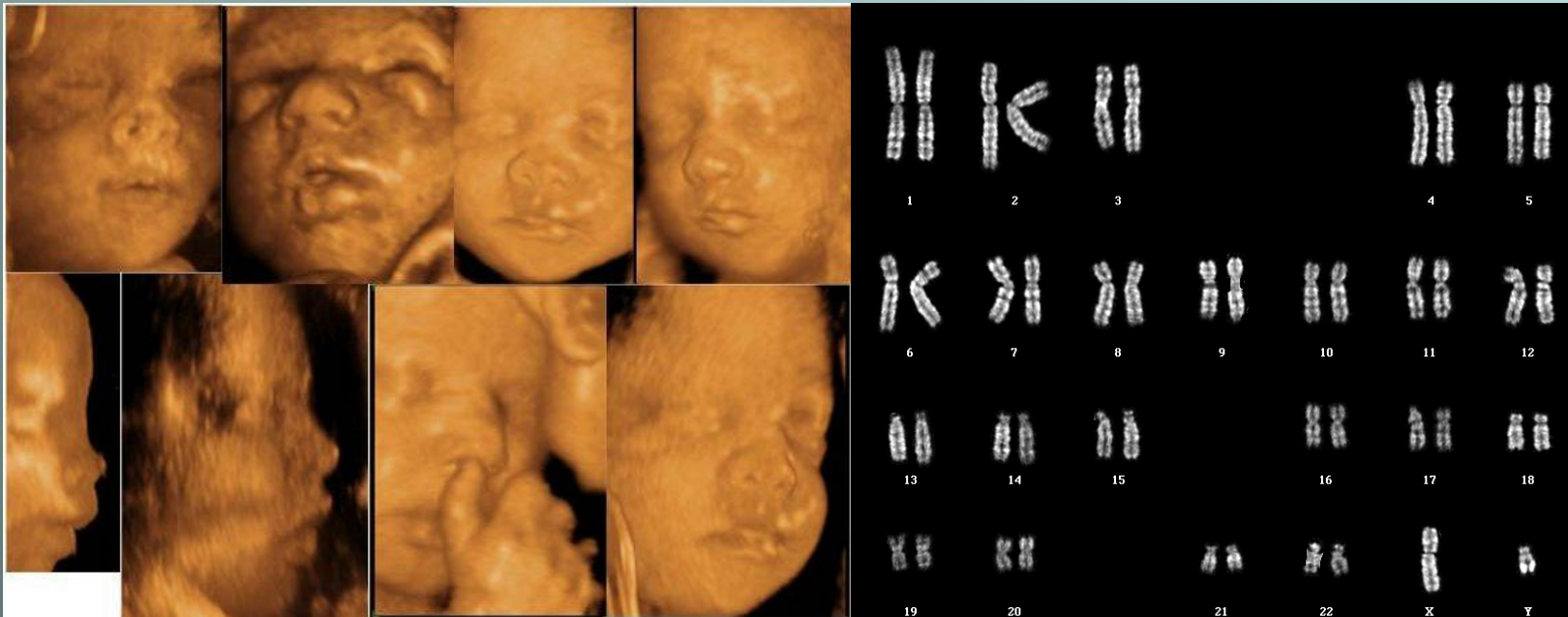


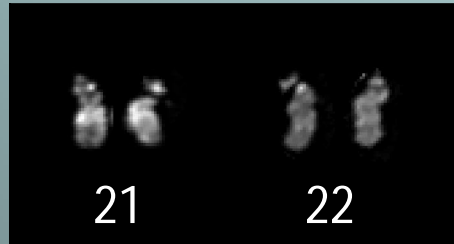
CATCH 22 e altre indagini genetiche nel counseling dopo diagnosi di malformazioni fetali



Milano Marittima 05/06/2010

Dr. Francesco Pigliapoco
Lab. Citogenetica
A.O.U.-Salesi- Ancona

Le sindromi DiGeorge / VCF



22q11.2 Deletion Syndrome
frequenza 1:4000

Caratteristiche:
Ipoplasi delle paratiroidi
Ipoplasi del timo
Difetti cardiaci tronco-conali
(75%)

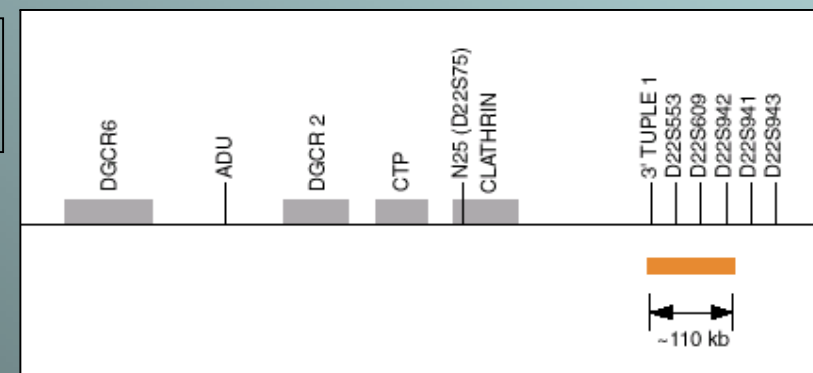
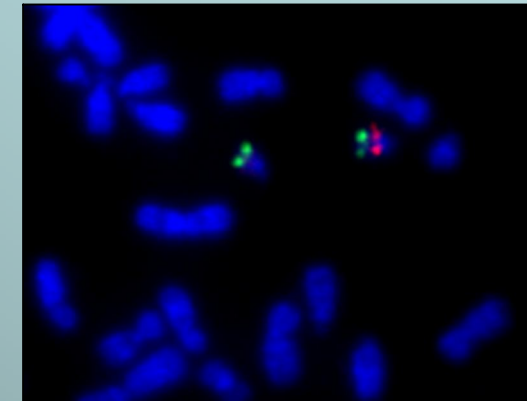
La delezione può presentarsi con fenotipi diversi (espressività variabile).
Sporadica, ma può essere trasmessa come dominante (10-20%).
L'estensione della delezione non correla con il fenotipo.

Feti con anomalie cardiache troncoconali, polidramnios, renali

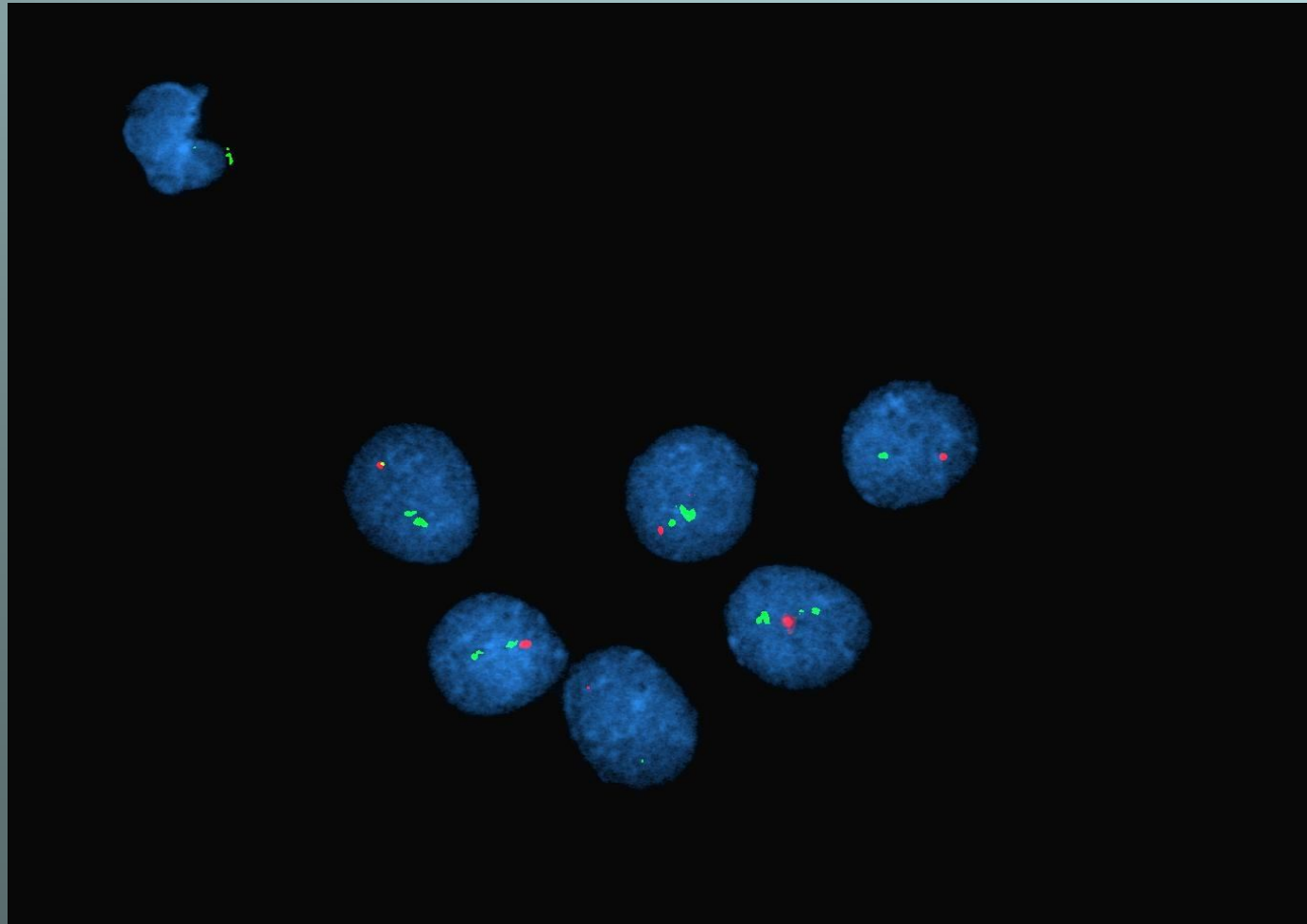
Numerosi geni vengono persi con la delezione.
Candidati: TUPLE1, TBX1, VEGF.

Il 90% dei casi di DGS è da delezione di 22q11.2
Segnalati casi con **del10p13** (DGS2)

La maggioranza delle delezioni sono de novo. Circa il 12% risulta da segregazioni sbilanciate di traslocazioni o da ricombinazioni di inversioni pericentriche parentali.



RUOLO DELLA FISH PER LA DIAGNOSI DELLA DELEZIONE 22q11.2 SU LIQUIDO AMNIOTICO



**Amniociti non
coltivati**

Nuclei

**Tempo di risposta: 48
ore dal prelievo**

Intestino iperecogeno nel feto, spia prenatale di fibrosi cistica?

- Correlazione FC e intestino iperecogeno-> 3%**
- Rischio FC della popolazione generale-> 0,04%**

Diagnosi ecografica intorno alla 20 settimana, a volte anche oltre

Fibrosi Cistica o Mucoviscidosi

- una malattia genetica autosomica recessiva
- la malattia ereditaria più comune nella popolazione caucasica di razza bianca (frequenza 1/2500-3000 nati vivi)
- frequenza eterozigoti portatori sani 1:25
- le diverse mutazioni variano con l'origine etnica di una popolazione

GLICOPROTEINA CODIFICATA →

CYSTIC FIBROSIS
TRANSMEMBRANE
REGULATOR (CFTR)

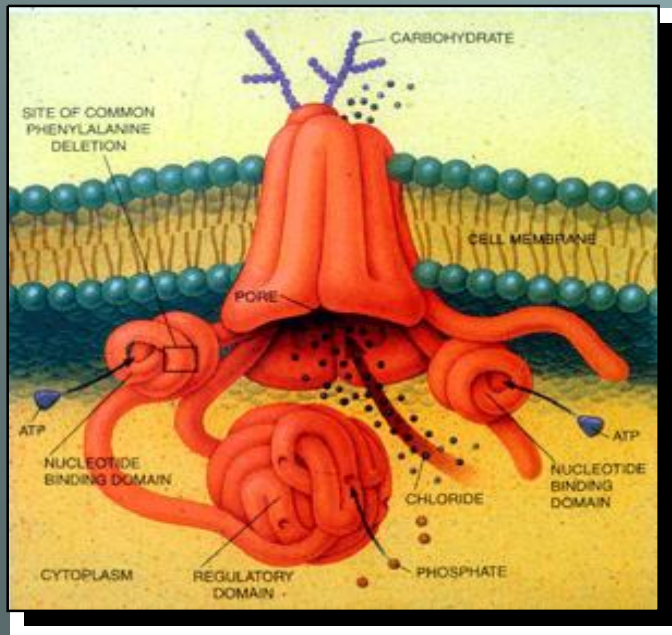
**PROTEINA CODIFICATA
DAL GENE NORMALE**

CANALE IONICO ATTIVO
(trasporto di cloro)

**PROTEINA CODIFICATA
DAL GENE MUTATO**

DIFETTO FUNZIONALE:
RIDOTTA CONDUTTANZA
DEGLI IONI CLORO

SECREZIONI MUCOSE
DISIDRATE ED ELEVATO
CONTENUTO DI SALE NEL
SUDORE



CAUSA DELLA FC



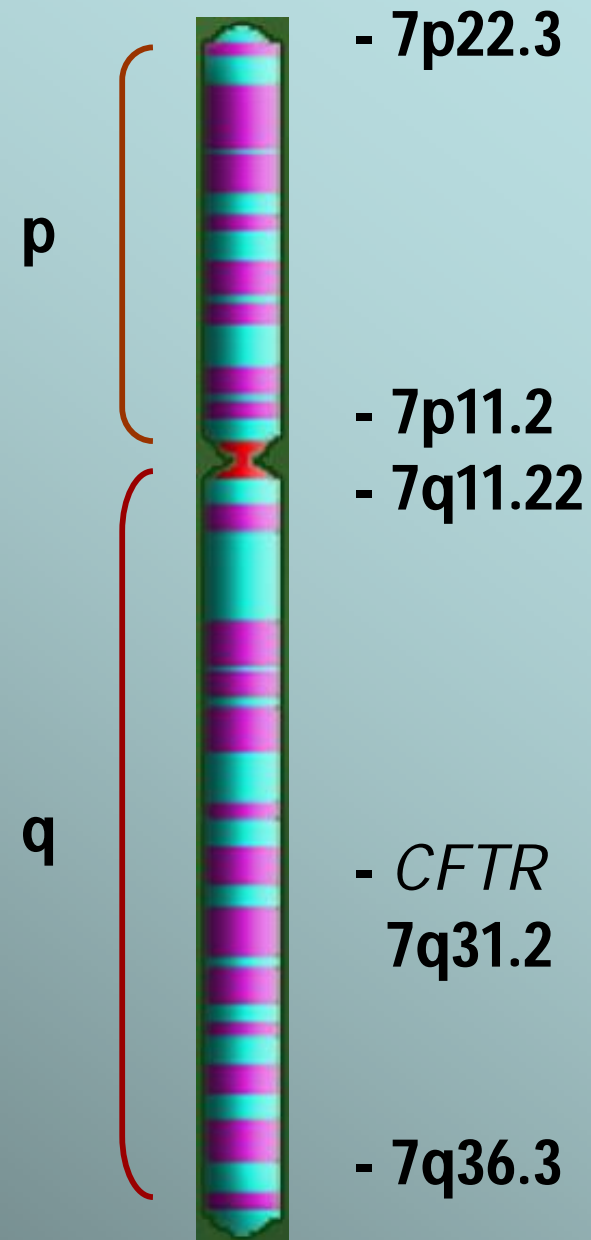
MUTAZIONI DEL GENE CFTR



CROMOSOMA 7



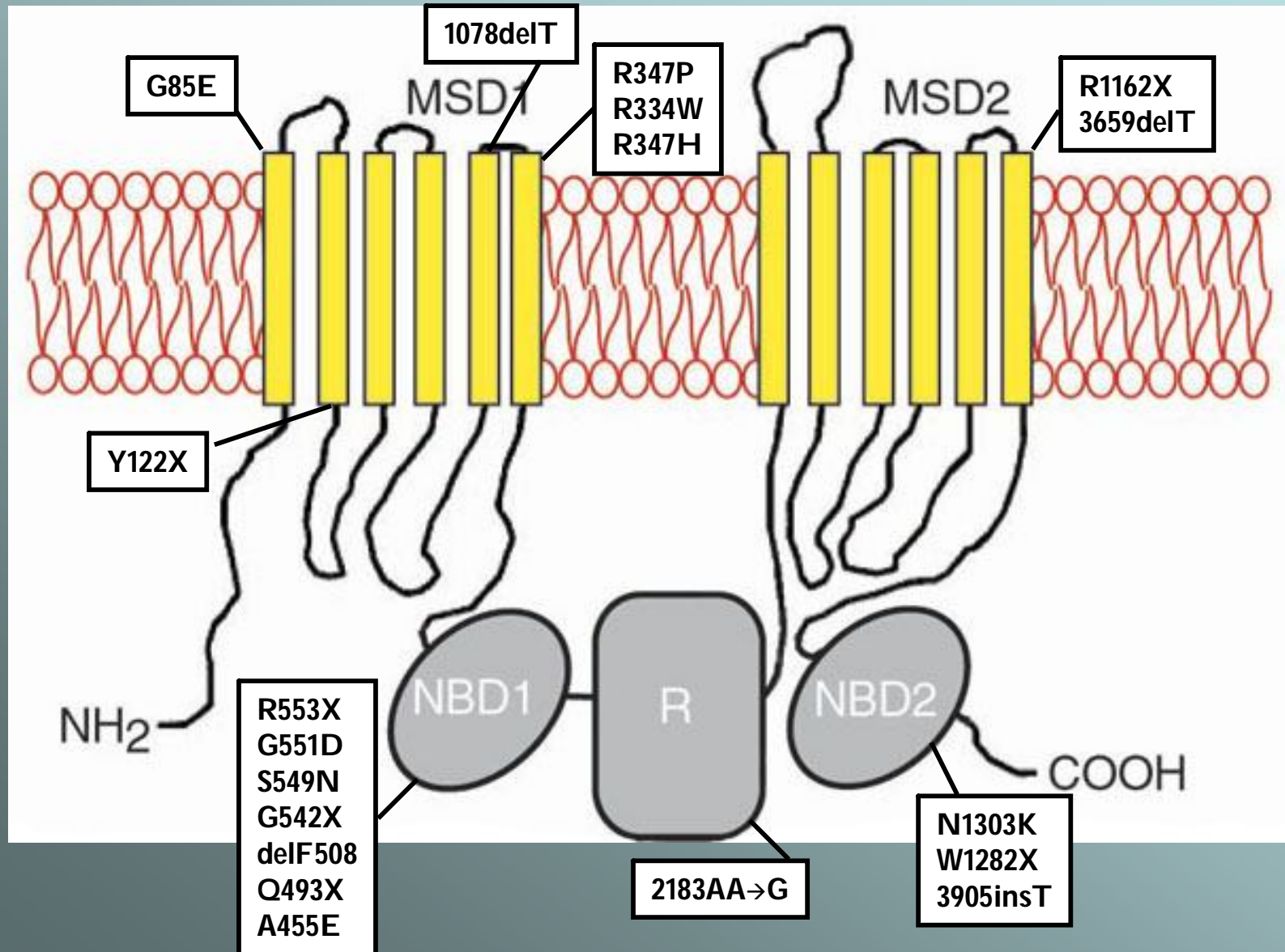
REGIONE 7q31.2



Eterogenità Allelica (oltre 1000 mutazioni diverse divise in classi)

Mutazione	Classe	Effetto	Meccanismo
G542X 1717-1G→A 2183AA→G 621+1G→T W1282X R553X	I	Sintesi ridotta o assente	Mutazioni: nonsense o frameshift o splice-junction
delF508 N1303K delI507 S549N	II	Blocco di processamento	Mutazioni: missense o delezioni
G551D	III	Blocco di regolazione del canale del cloro CFTR	Mutazioni missense
G85E R117H R334W A455E	IV	Alterata conduttanza del canale del cloro CFTR	Mutazioni missense
3849+10kbC→T 2789+5G→A	V	Ridotta sintesi	Mutazioni di splicing

Proteina CFTR con mutazioni



Counseling pre-test

Compatibilmente con i tempi di massima urgenza che devono essere adottati è indicato eseguire prima il test per il portatore nei genitori (24 ore dal prelievo) e successivamente, in caso di positività, la diagnosi prenatale per FC.

Solo per ragioni di tempo si decide di eseguire l'analisi genetica per FC direttamente sul feto e indagare contemporaneamente i genitori.

La coppia nel counseling deve essere informata anche del rischio di altre patologie possibilmente correlate all'intestino iperrecogeno fetale come le anomalie cromosomiche e indicare, se necessario, quali test eseguire.

L'insieme dei risultati genetici e la detection rate del test consentono di definire il rischio di FC nel feto (Counseling post-test).

Con i genitori entrambi portatori il rischio è pari 1/4

Tabella della p di essere portatore e rischio di avere figli affetti da FC dopo il test.

Detection rate %	P residua di Et se ng	Rischio con Et e con ng	Entrambi ng
0	1/25	non applicabile	1/2.500
70	1/82	1/331	1/27.400
75	1/99	1/396	1/39.200
80	1/124	1/494	1/61.000
85	1/165	1/661	1/109.200
90	1/246	1/984	1/242.100
95	1/491	1/1.964	1/964.400

Nel neonato che in epoca fetale ha presentato Intestino Ipercogeno, con un test per FC che non ha escluso il sospetto di FC, è consigliato follow-up clinico e test del sudore per conferma o esclusione FC.

Ridotta Motilità Fetale e Sindromi genetiche correlate

- **SMA (autosomica recessiva, cromosoma 5, frequenza portatori sani 1:60)**
- **Sindrome di Prader Willi (delezione 15qpat e UPD 15mat)**
- **Distrofia Miotonica**

Le malattie a eredità non mendeliana seguono modalità di trasmissione che esulano da quelle riconducibili alle leggi di Mendel.

Due gruppi:

Malattie da imprinting (S. Prader Willi)

Malattie da espansione di nucleotidi (Distrofia Miotonica)

DISTROFIA MIOTONICA

Distrofia Miotonica

Malattia multisistemica con interessamento di vari organi

Gene MPK (miotonina protein chinasi cromosoma 19).

QUADRO CLINICO

Forma lieve: 50-80 ripetizioni CTG

lieve ipostenia prossimale, cataratta, (diabete mellito), normale durata e qualità di vita.

Forma classica: 80-2000 ripetizioni CTG

esordio 2°-3° decade, debolezza muscolare, cataratta, anomalie di conduzione cardiaca, (diabete mellito, ipogonadismo, ipotiroidismo).

Forma congenita: >2000 ripetizioni CTG

grave ipotonia alla nascita, difficoltà respiratorie, debolezza generalizzata, ritardo mentale ++, mortalità precoce.

Mutazioni Dinamiche "Autosomica dominante-penetranza completa con espressività variabile"

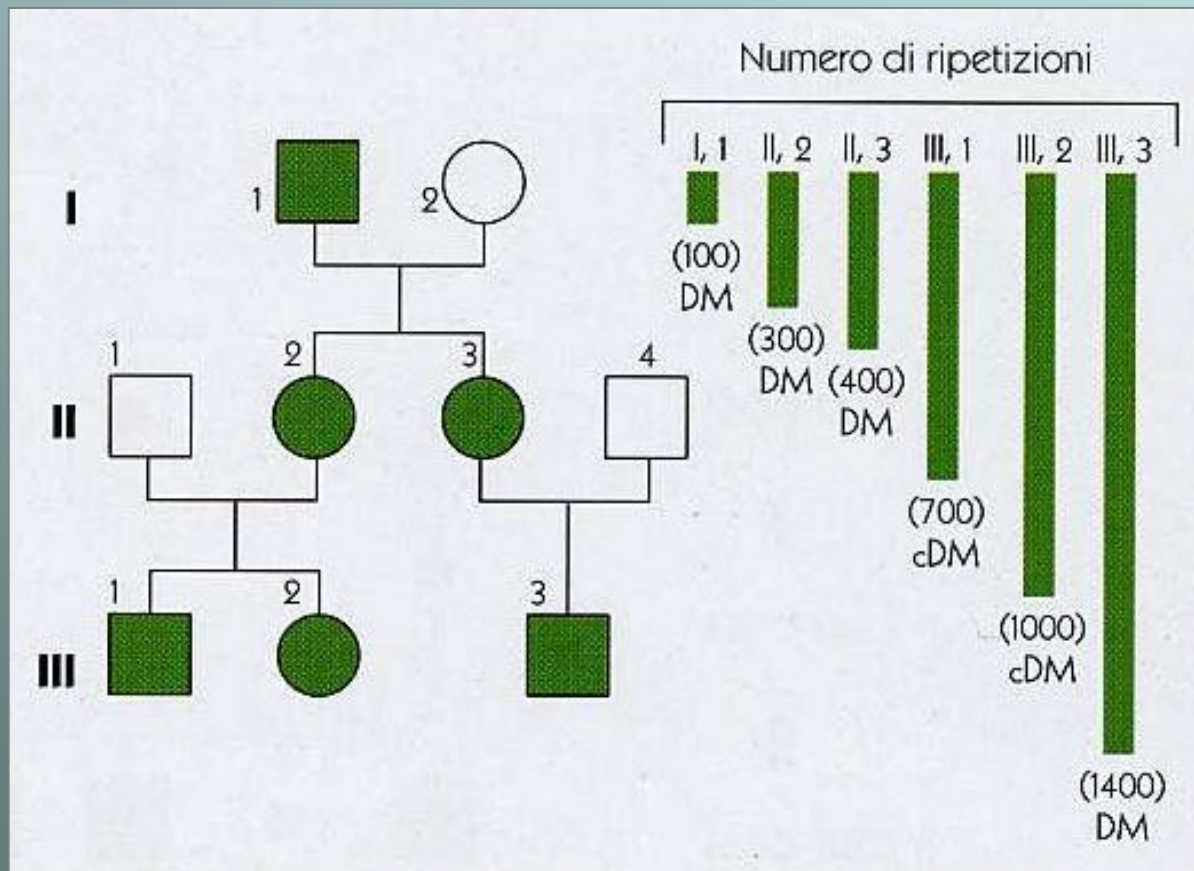
Frequenza: 1/8000 nati vivi

Non esistono terapie né trattamenti preventivi

follow-up utile per alcuni aspetti clinici (es. cardiopatia, diabete)



Fenomeno dell'anticipazione nella distrofia miotonica.



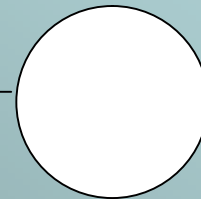
Aumento di espansione prevalentemente per via materna

Anamnesi negativa



**Anamnesi:
Padre con diabete
CPK positivo**

28 anni 29 settimana



**DM positiva con 1000 CTG
Forma classica**



Ridotti movimenti fetali

**DM positiva con >2000 CTG
forma congenita-deceduto dopo la
nascita**

FUTURO: Microarray o Cariotipo molecolare

Microdelezioni e microduplicazioni

Linee guida: applicabile-> cariotipo normale con anomalia ecografica principale o due soft markers

