

# Lezioni di genetica medica

Specializzazioni

**2014**

# Programma, parte 1

## genetica umana generale

- Il genoma umano: geni ed organizzazione
- Next generation sequencing (NGS), l'exoma
- Eterogeneità clinica ed eterogeneità genetica
- Penetranza ed espressività, anticipazione
- Omozigosità ed eterozigosità composta
- Aploinsufficienza
- Meccanismo dello splicing e sue alterazioni
- Classi di mutazioni puntiformi, transizione e trasversione, conservative, missenso, nonsenso, nonstop
- Inserzioni, delezioni con frame-shift e non, duplicazioni, conversione genica
- Significato patologico delle varie classi di variazioni del DNA: alleli equivalente, amorfico, ipomorfico, ipermorfico, neomorfico e antimorfico
- Nomenclatura delle variazioni genetiche e refertazione

# Programma, parte 2: la consulenza e le cromosopatie

- La consulenza genetica: rischio riproduttivo dipendente ed indipendente dal partner
- Diagnostica prenatale e presintomatica
- L'analisi del cariotipo e i bandeggi, la FISH
- Cariotipo molecolare mediante arrayCGH
- Aneuploidie negli aborti e rischio di ricorrenza
- Triploidia da doppio corredo paterno o materno, tetraploidia
- Il cromosoma X e la sua inattivazione, regioni PAR
- Trisomie autosomiche e dei cromosomi sessuali
- Le monosomie, la sindrome di Turner
- Delezioni cromosomiche, inversioni paracentriche e pericentriche
- Traslocazioni sbilanciate e bilanciate, robertsoniane, markers cromosomici
- Delezioni e duplicazioni submicroscopiche (s. di Williams, s. di DiGeorge, s. Cri du Chat)

# Programma, parte 3

## genetica medica mendeliana

- Malattie mendeliane monoalleliche con mutazioni *de novo* (craniosonostosi, acondroplasia)
- Malattie mendeliane monoalleliche a trasmissione autosomica dominante (neurofibromatosi, s. di Marfan, rene policistico, osteogenesi imperfetta)
- Malattie mendeliane monoalleliche legate al cromosoma X (distrofia muscolare di Duchenne e Becker, emofilia, ritardi mentali legati all'X)
- Malattie mendeliane bialleliche a trasmissione autosomica recessiva (fibrosi cistica, alfa e beta talassemia, amiotrofia spinale, emocromatosi, glicogenosi)

# Programma, parte 4, eccezioni all'eredità mendeliana

- Mutazioni dinamiche in regioni non codificanti (X-fragile, distrofia miotonica) e codificanti (corea di Huntington, atassie spino-cerebellari)
- Mutazioni in regioni cromosomiche con imprinting (Prader-Willi, sindrome di Angelman, Beckwith-Wiedemann, Silver-Russel) disomia uniparentale
- Mutazioni del DNA mitocondriale (MERFF, MELAS, LHON, KS, s. di Leigh)
- Predisposizione genetica
- Caratteri multifattoriali
- studi GWAs

# Testi consigliati

- Neri-Genuardi  
**Genetica umana e medica**  
Editore Elsevier Masson
- Moncharmont-Leonardi  
**Patologia Generale**  
Editore Idelson Gnocchi
- Strachan-Read  
**Genetica Molecolare Umana**  
Editore Zanichelli
- Lewis  
**Genetica Umana**  
Editore Piccin
- Sito web <http://www.vincenzonigro.it> (glossario)

La consulenza genetica è comunicazione informata ed appropriata

Per essere **informata** deve partire dall'individuazione di un difetto genetico in un paziente e dal calcolo del rischio per gli altri componenti della famiglia

Per poter essere **appropriata** deve saper stabilire un rapporto di fiducia e di confidenza senza essere direttiva, cioè non deve indirizzare la famiglia verso un unico obiettivo, ma lasciare libertà di valutazione e di scelta

La consulenza genetica può riguardare:

1. la diagnosi di una malattia genetica clinicamente manifesta
2. il rischio riproduttivo di una coppia in epoca preconcezionale
3. la diagnosi prenatale
4. la predizione di una malattia genetica futura
5. la suscettibilità genetica

## rischio riproduttivo generale

---

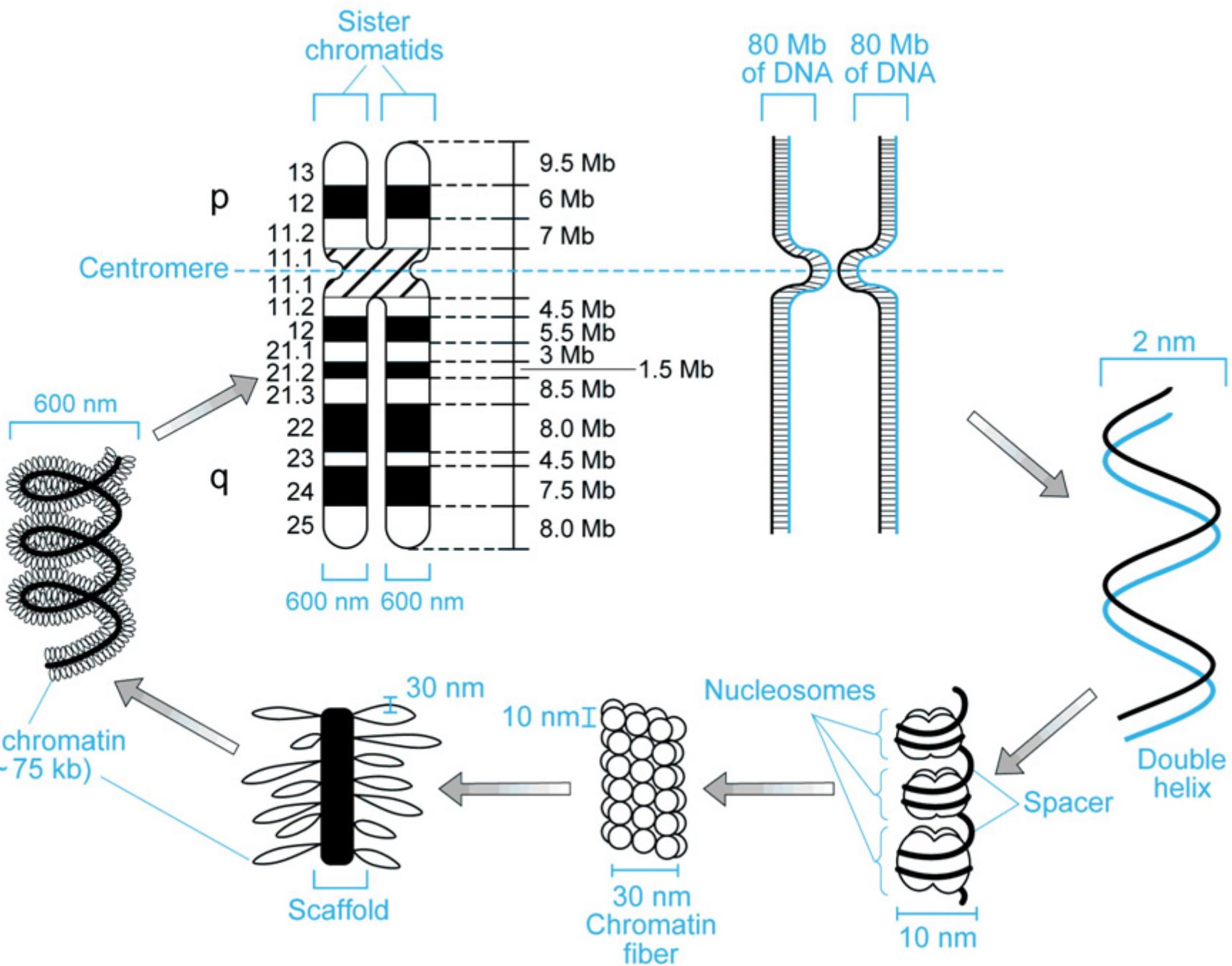
per una coppia per cui l'anamnesi personale e familiare abbiano escluso un incremento del rischio rispetto alla popolazione è

- 3-5% in caso di difetti congeniti rilevabili alla nascita (anomalie cromosomiche 0.65%)
- 8-10% rilevabili entro i 10 anni di età

# Cromosomi (corpi colorati)

---

- durante il ciclo cellulare i cromosomi replicano e si formano due cromatidi fratelli tenuti insieme dal centromero
- braccio corto = p (petit)
- braccio lungo = q (lettera successiva)

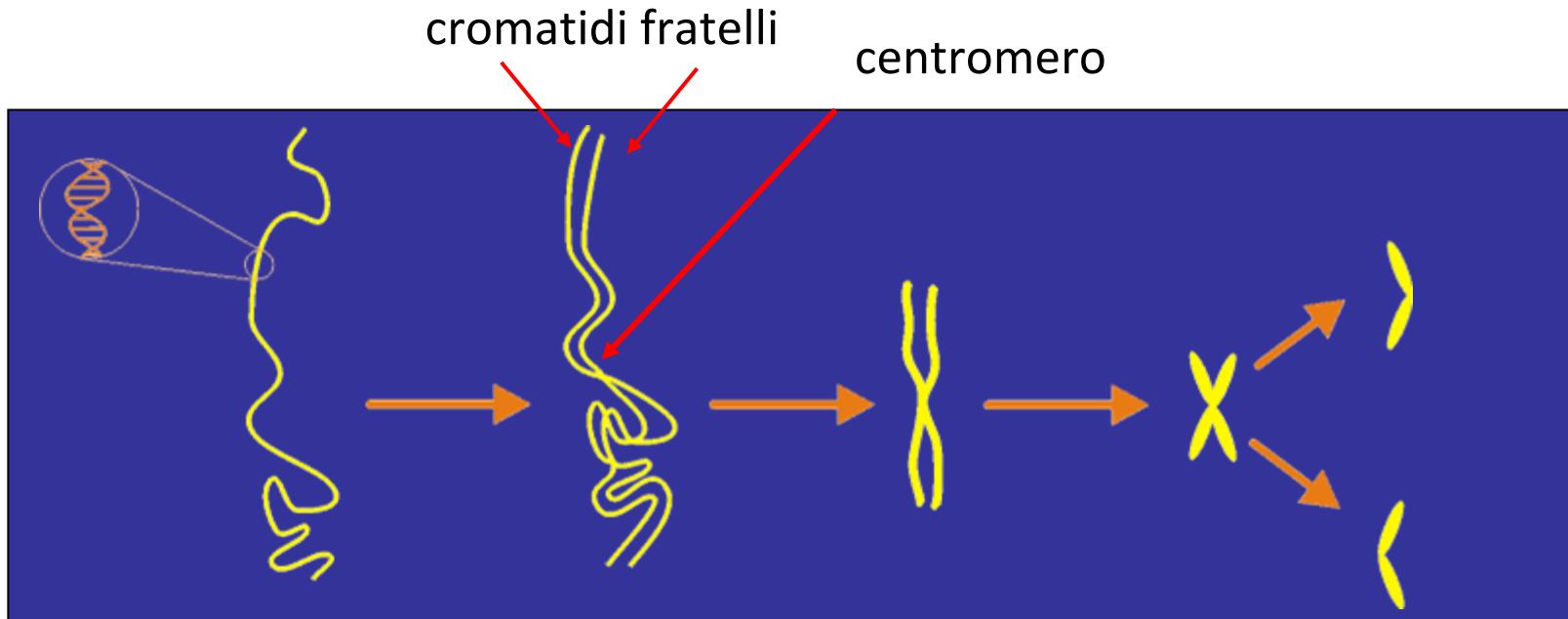


ciascun cromosoma si duplica  
producendo due copie identiche:  
i cromatidi fratelli

i cromatidi restano associati mediante il  
centromero

le copie si separano

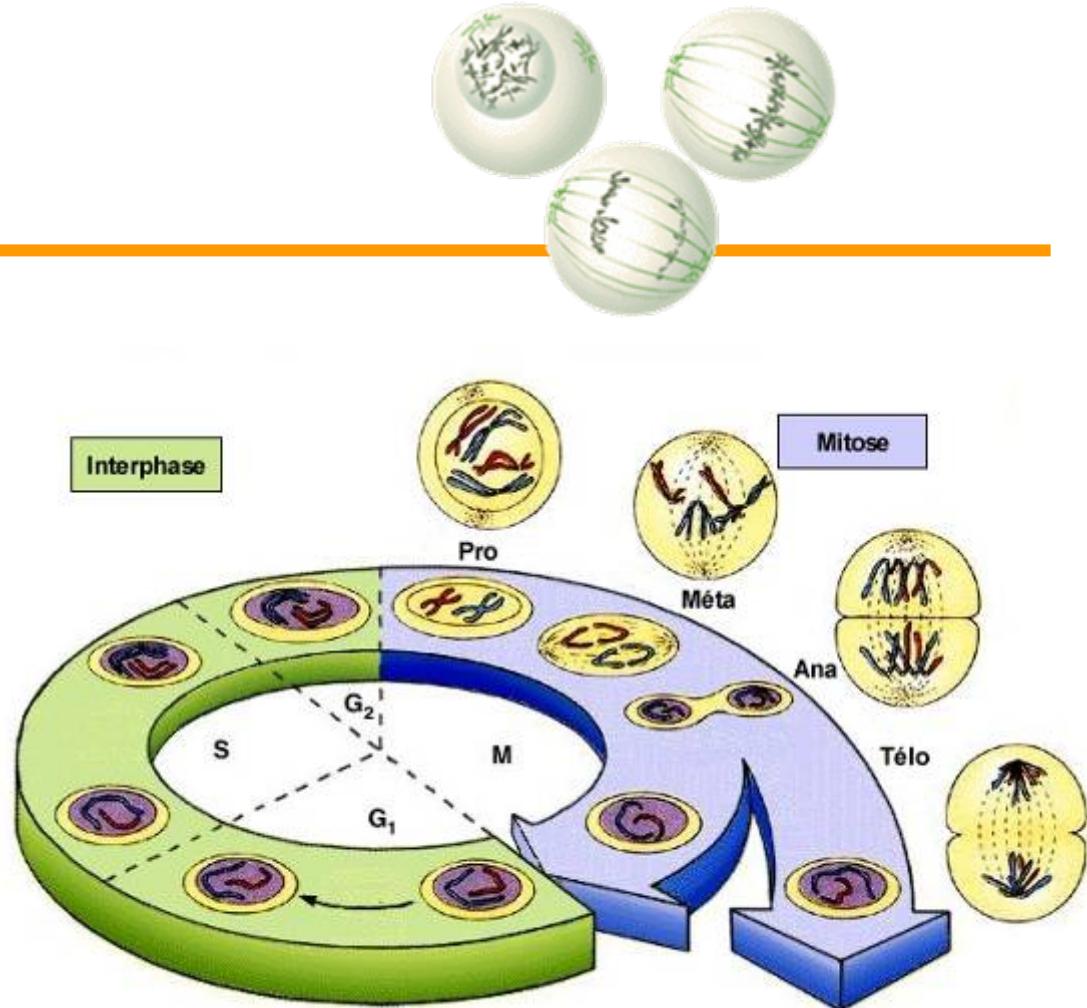
ciascuna copia migra in una  
cellula figlia



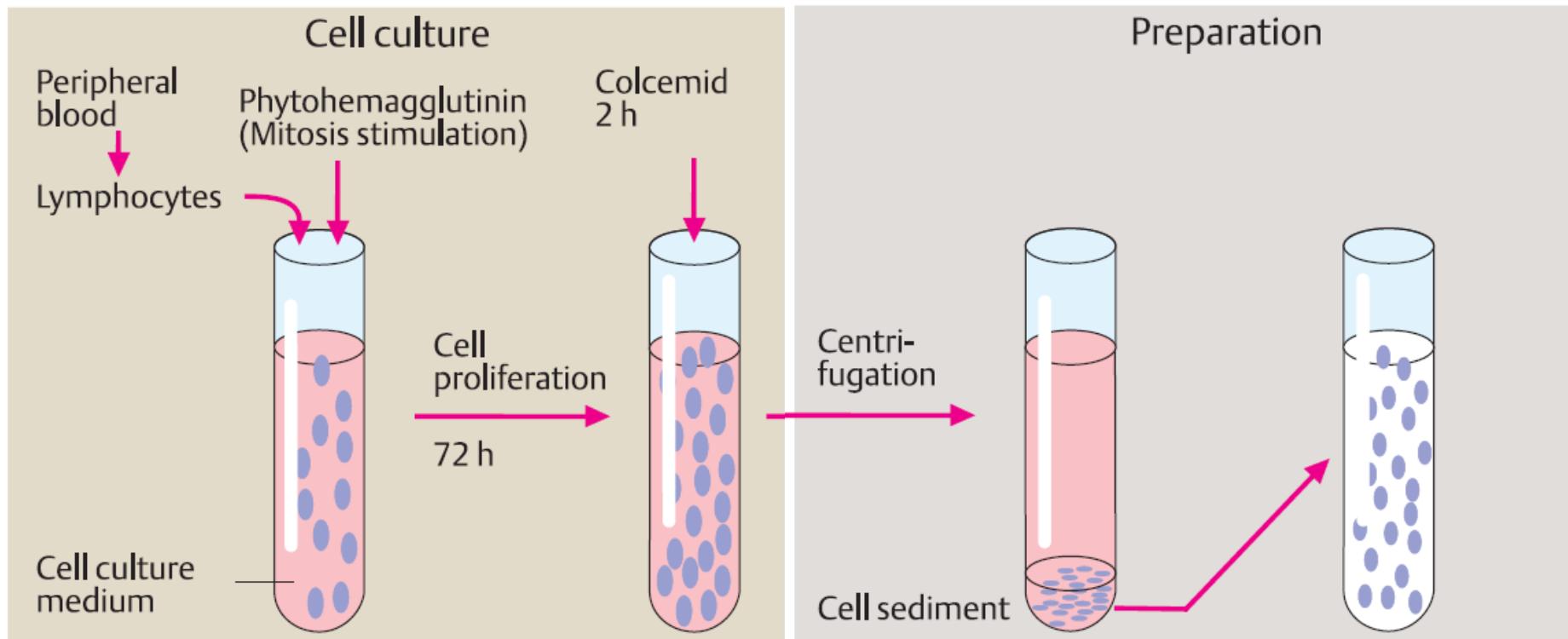
# LE FASI DELLA MITOSI

---

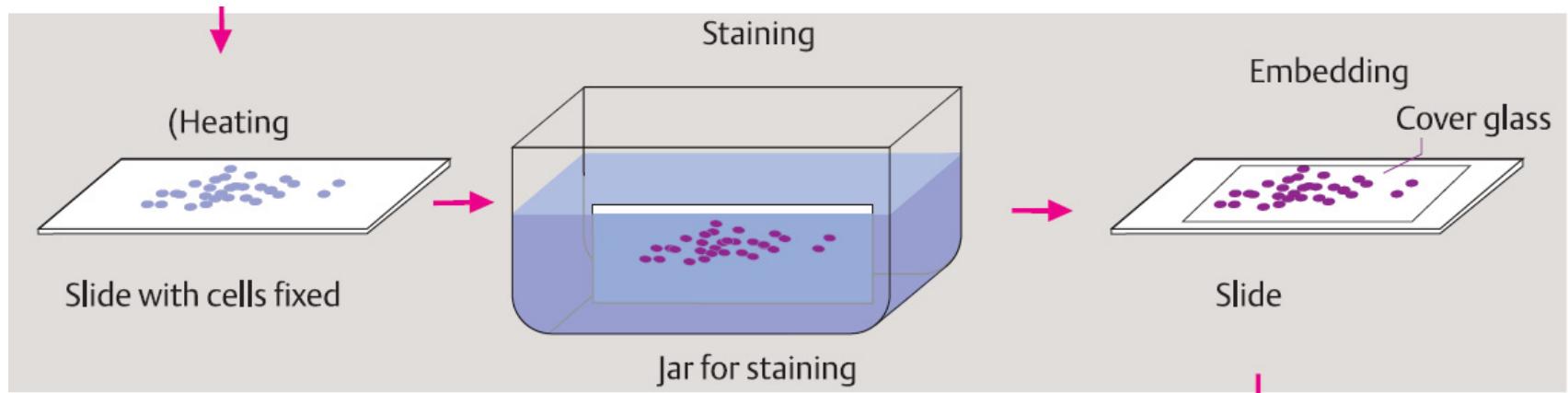
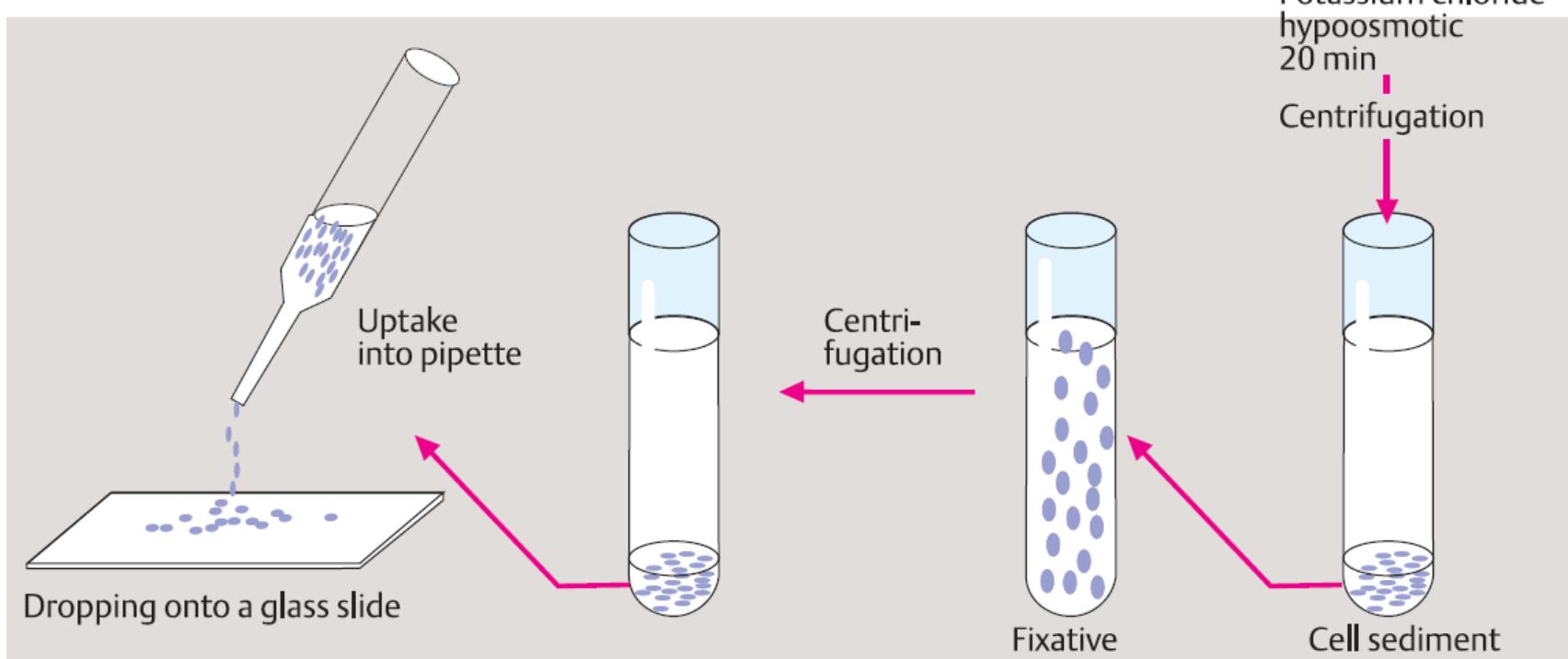
- Interfase
- Profase
- Metafase
- Anafase
- Telofase



# citogenetica di routine

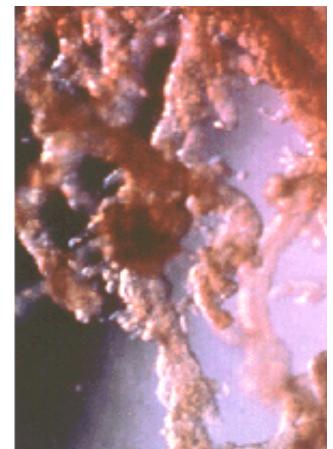
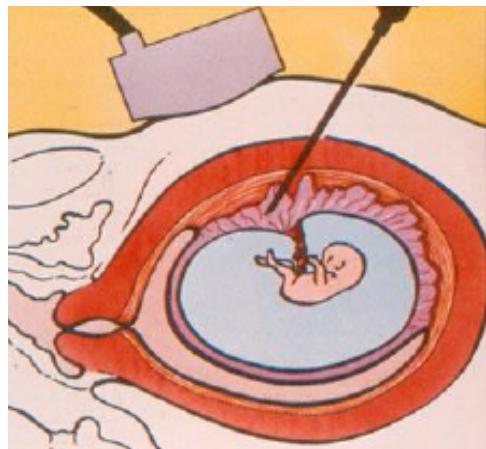


Si parte dai linfociti perché sono facili da ottenere e vanno in mitosi sono rappresentativi di ciascun altra cellula del corpo, ma in caso di mosaico potrebbero non esserlo



# citogenetica prenatale

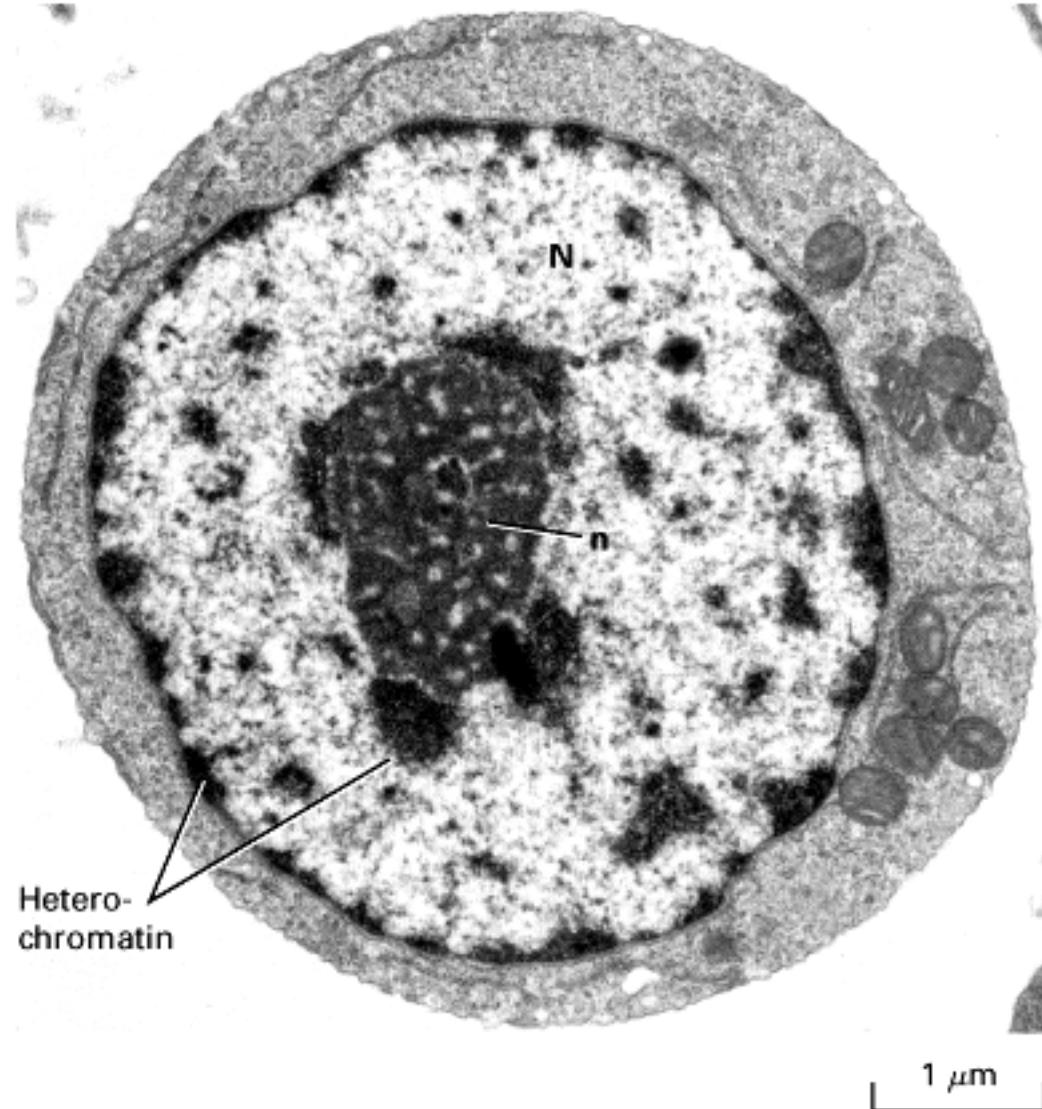
- da amniociti (più difficili da ottenere)
- da villi coriali (sono presenti cellule in attiva riproduzione)
- dovrebbero essere rappresentativi delle cellule del feto



# Cromatina (DNA+proteine)

- **Eucromatina** - meno condensata contiene il DNA codificante
- **Eterocromatina** - più condensata non contiene DNA codificante, ma solo DNA non codificante
- **Telomeri** - cappucci all'estremità dei cromosomi che comprendono ripetizioni multiple della sequenza TTAGGG
- **Centromeri** - regioni specializzate di DNA che forniscono il sito di ancoraggio del fuso mitotico

## Eucromatina ed eterocromatina

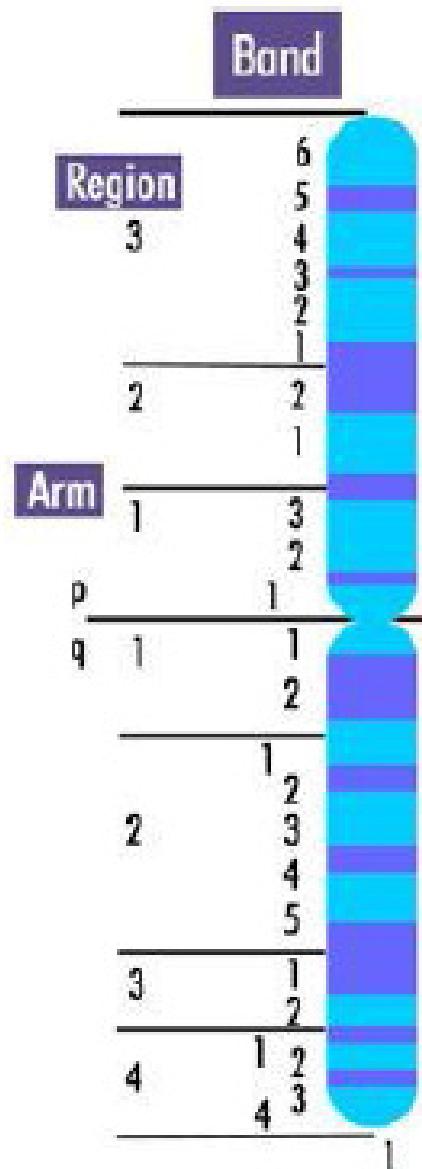


Tecnica	Procedura	Banding pattern
<b>bandeggio G</b>	proteolisi limitata seguita dalla colorazione Giemsa	Le bande scure sono ricche in AT Le bande chiare sono ricche in GC
<b>bandeggio R</b>	denaturazione al calore seguita dalla colorazione con Giemsa	Le bande scure sono ricche in GC Le bande chiare sono ricche in AT
<b>bandeggio Q</b>	digestione enzimatica e colorazione con un colorante fluorescente, la Quinacrina	Le bande scure sono ricche in AT Le bande chiare sono ricche in GC
<b>bandeggio C</b>	denaturazione con idrossido di bario e poi colorazione con Giemsa	Le bande scure sono ricche in eterocromatina costitutiva

# Nomenclatura

ISCN

International  
System for human  
Cytogenetics  
Nomenclature



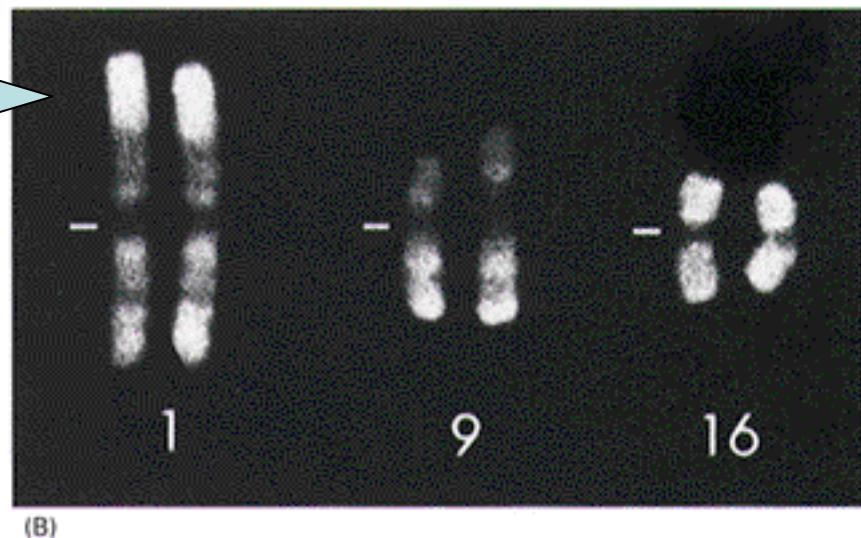
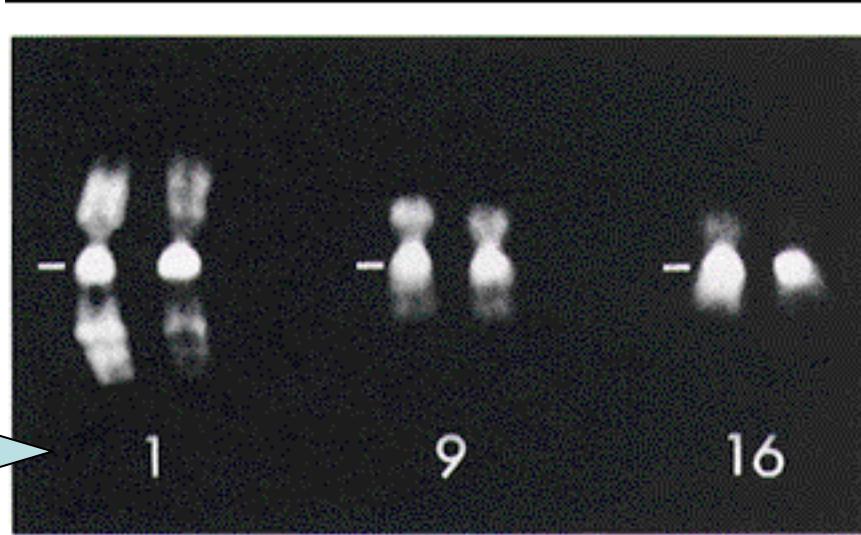
Colorazione dei  
cromosomi con coloranti  
specifici  
per regioni ricche in

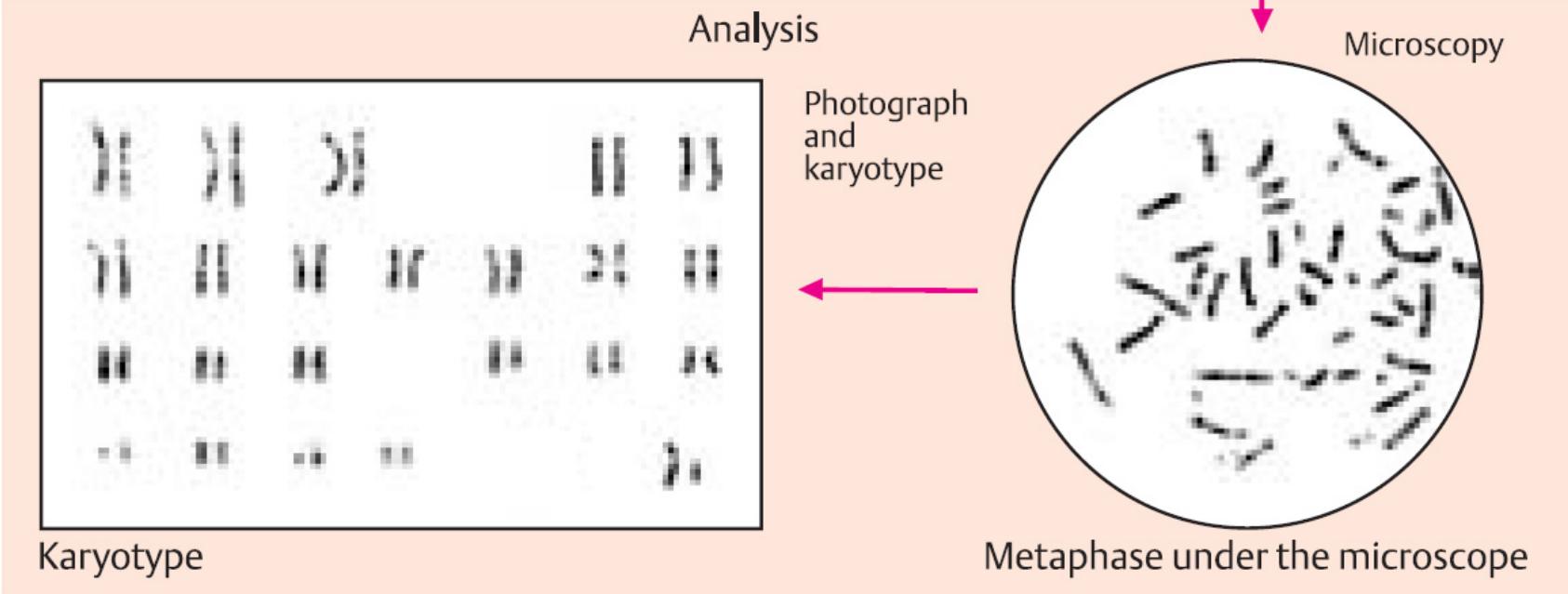
AT

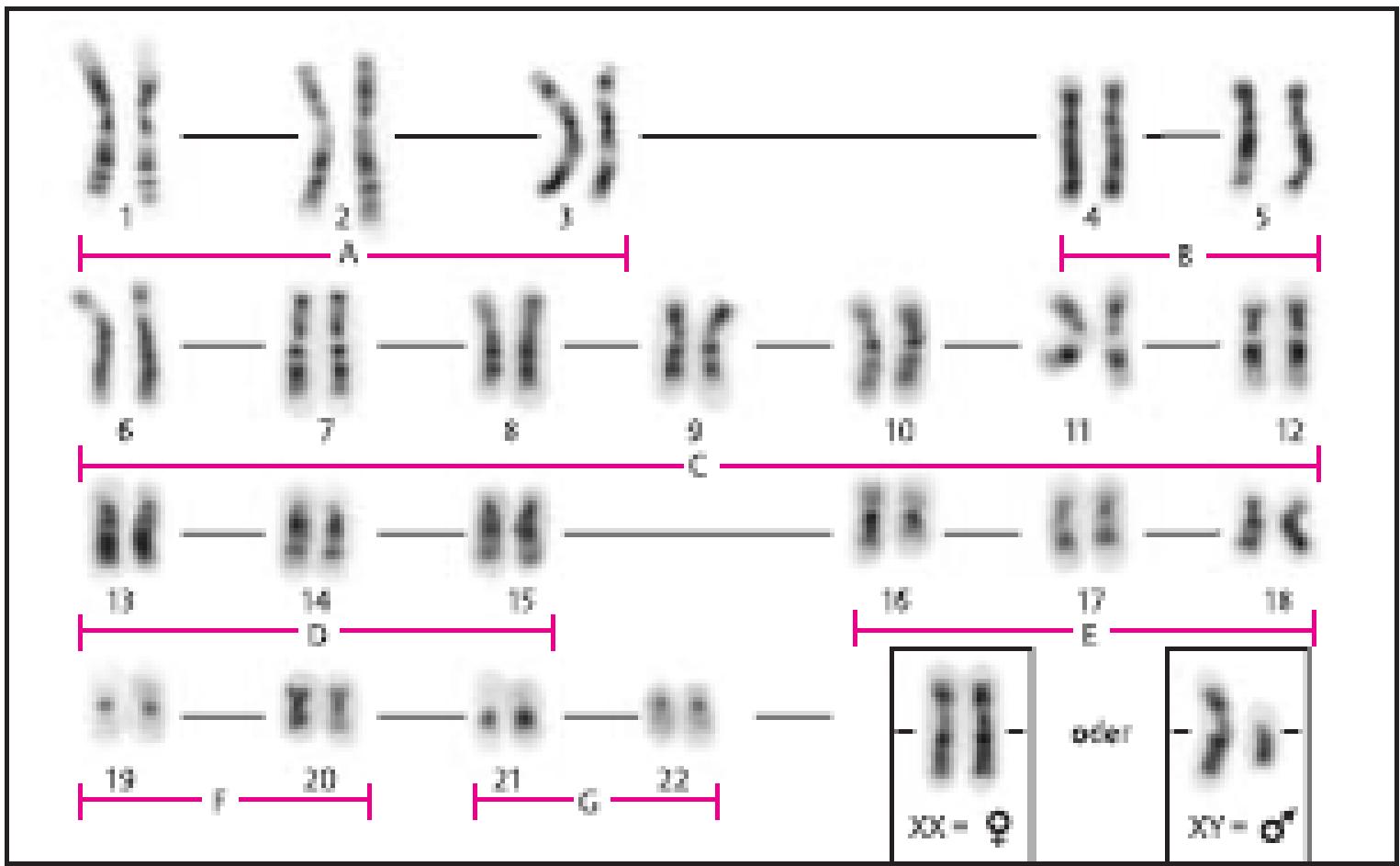


o in

GC

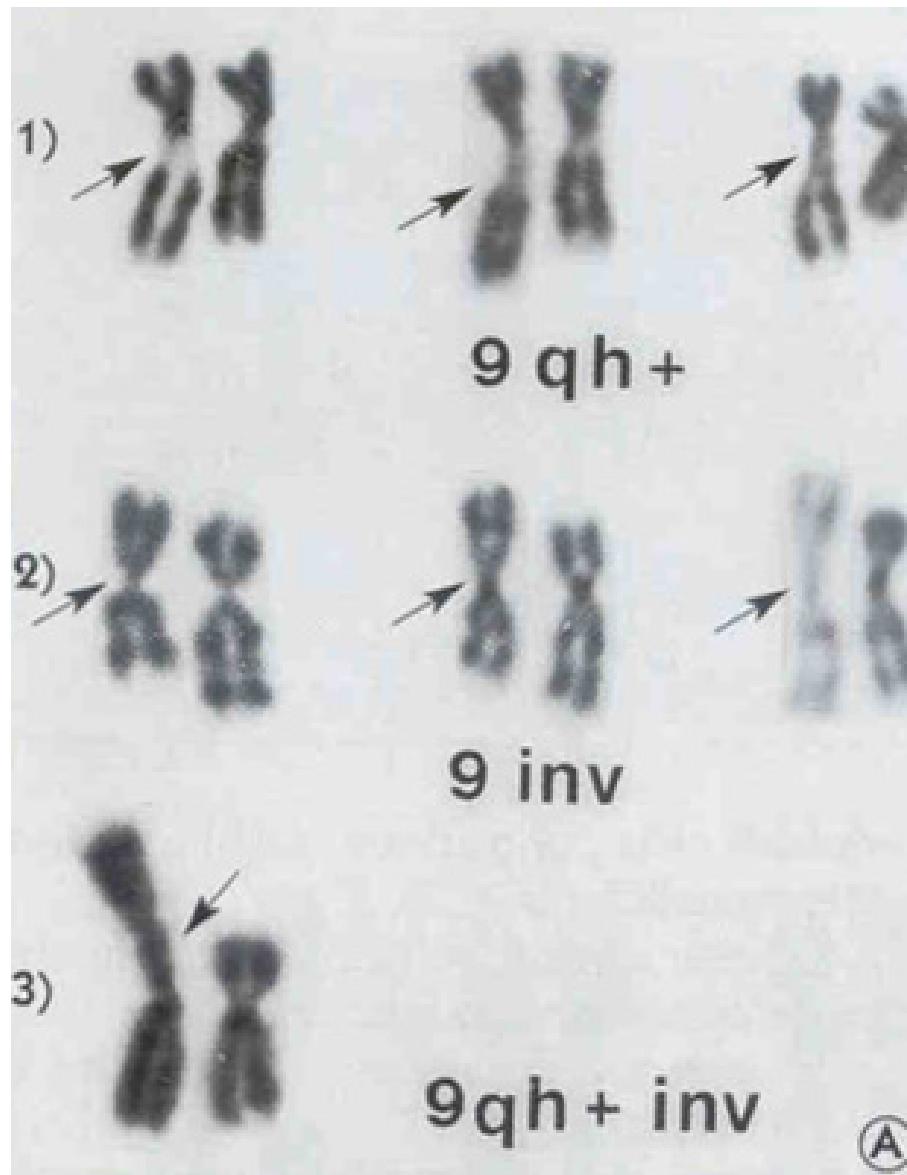






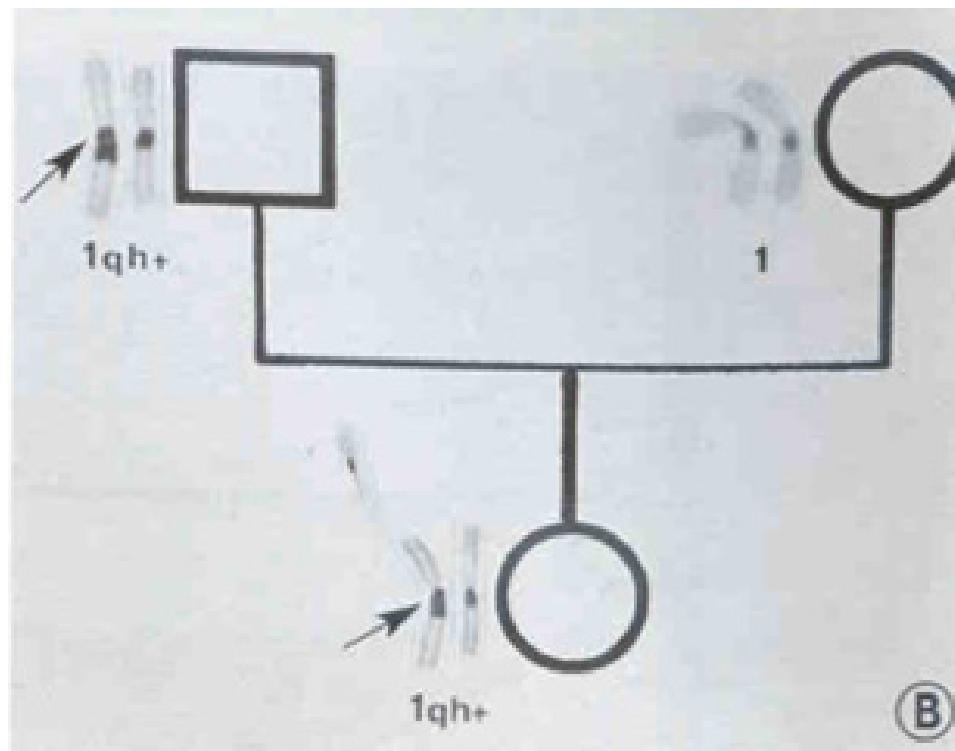
- **metacentrici**, se il centromero è centrale **1, 3, 16, 19, 20**
- **submetacentrici**, se il centromero non è centrale e non è ad un'estremità **2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18, X, Y** (**in rosso i molto submetacentrici con anche il 9, 17 e 18**)
- **acrocentrici**, se il centromero è ad un'estremità **13, 14, 15, 21, 22**

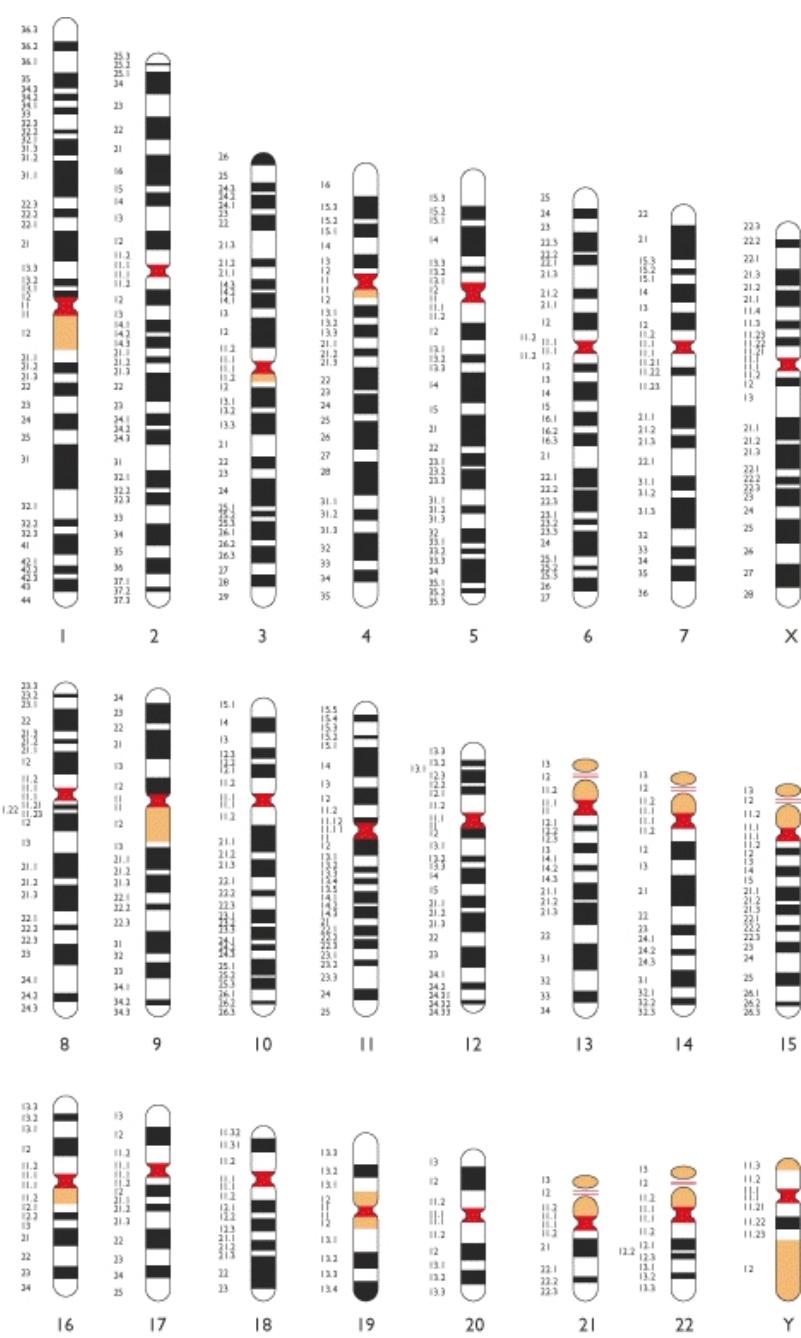
# Eteromorfismi citogenetici



- Variazione pericentromerica del crom. 9 9qh+
- Inversione 9 inv
- Variazione + inversione

# Ereditarietà della variazione pericentromerica del cromosoma 1





### CCDS IDs per chromosome

Chromosome	Count
1	2,513
2	1,548
3	1,299
4	898
5	1,028
6	1,236
7	1,094
8	807
9	921
10	971
11	1,509
12	1,240
13	385
14	749
15	711
16	967
17	1,370
18	350
19	1,616
20	672
21	282
22	530
X	967
Y	53
XY	23

#### KEY

■ Centromere    = rDNA    ■ Constitutive heterochromatin

tritest  
di screening, non diagnostico

anomalia fetale	AFP Alfa-feto proteina	hCG Gonadotropina corionica umana	uE estriolo non coniugato
NTD =difetti del tubo neurale*	↑	Normale	Normale
Trisomia 21 sensibilità 70% specificità 95%	↓	↑	↓
Trisomia 18	↓	↓	↓

\* NTD: anencefalia, spina bifida and encefalocele

Il duotest (double screen) include la valutazione del PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) e la frazione libera della gonadotropina corionica (free-betaHCG).

Viene effettuato tra la 10ma e la 13ma settimana di gravidanza dal siero della gestante

	Translucenza nucale	free-βHCG	PAPP-A
<b>Trisomia 21</b>	++	++	-
<b>Trisomia 13,18</b>	+++	--	--
<b>S. di Turner</b>	++++	+/-	-
<b>Triploidia materna</b>	+/-	-----	----
<b>Triploidia paterna</b>	+++	++++	+/-

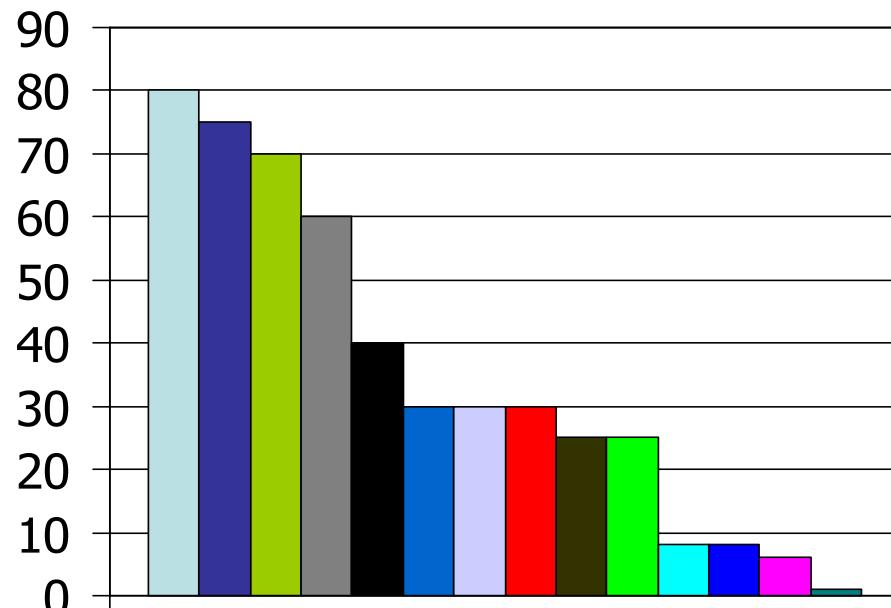
# **Classical Down syndrome screening**

---

<b>NT (mm)</b>	<b>PAPP-A (MoM)</b>	<b>B-HCG (MoM)</b>
<b>Normal : 2.0</b>	<b>Normal : 1.0</b>	<b>Normal : 1.0</b>
T21 : 3.4	T21 : 0.5	T21 : 2.0
T18 : 5.5	T18 : 0.2	T18 : 0.2
T13 : 4.0	T13 : 0.3	T13 : 0.5

Patologia fetale	Sensibilità
NTD - AFP solo	75-80% spina bifida 95% anencefalia
Trisomia 21 - Tritest	70% Down sindrome
Trisomia 18 - Tritest	80% sindrome di Edward

# Anomalie ecografiche maggiori

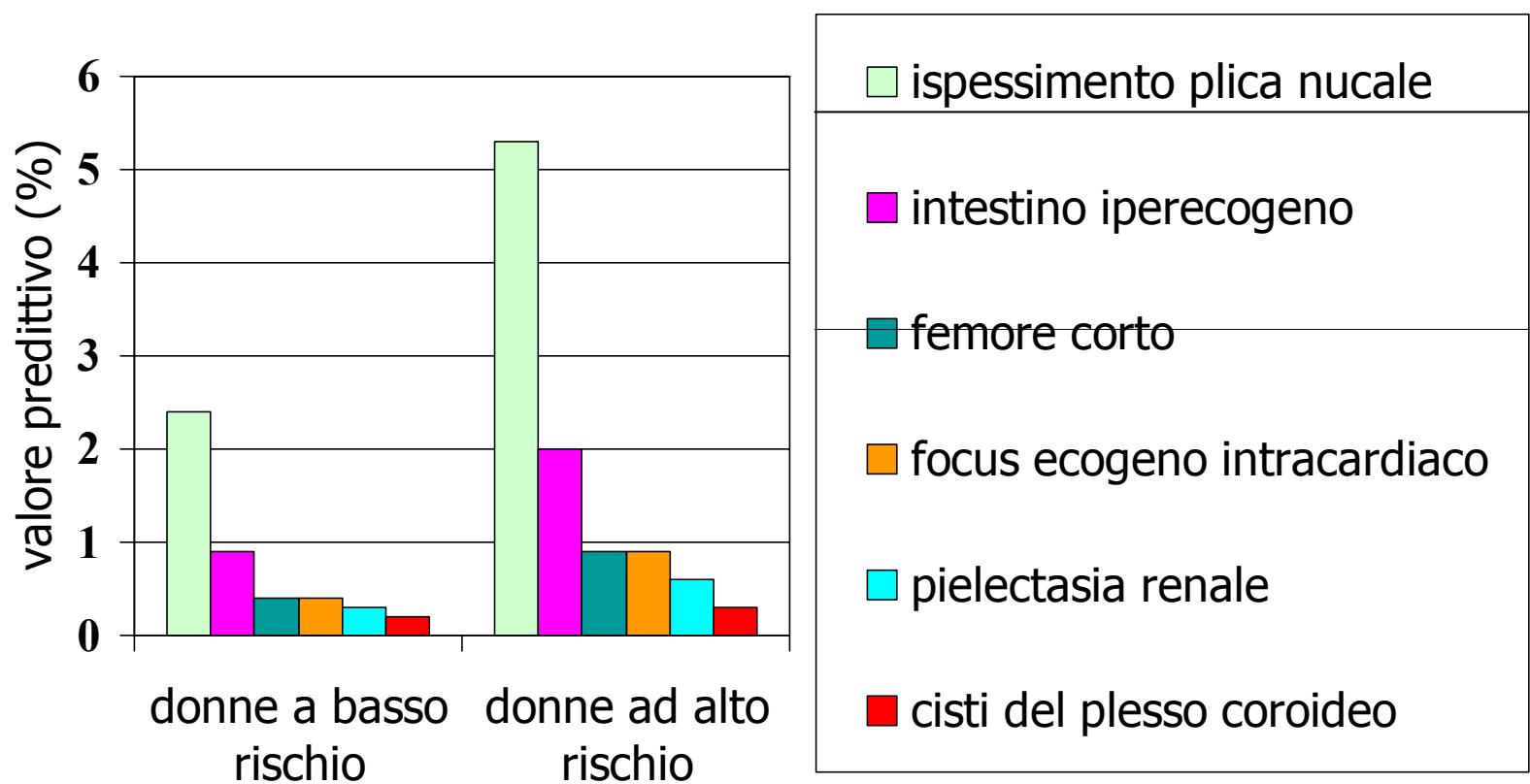


rischio di aneuploidia

- idrope <17 settimane
- igroma cistico
- canale A-V
- olioprosencefalia
- onfalocele
- idrope >24 settimane
- difetti cardiaci
- atresia duodenale
- ostruzione vescicale
- Ernia diaframmatica
- Arti più corti
- Idrocefalo
- Piede torto
- Schisi facciale

# anomalie ecografiche minori

- “soft markers”



## Frequenza di anomalie cromosomiche negli aborti spontanei (39.8%-40.9%)

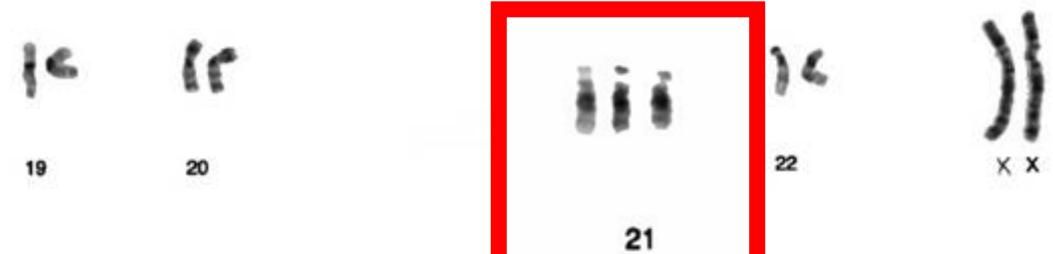
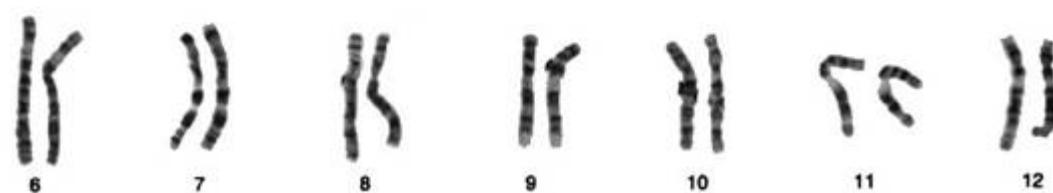
- trisomie autosomiche 49-52%
- Turner (45, X) 15-19%
- triploidia (69) 15-16%
- tetraploidia (92) 5-6%
- altre anomalie 6-14%

# trisomia 21 Down

Trisomy 21  
47,XX,+21



Il 70% delle  
gravidanze  
non giunge a  
termine



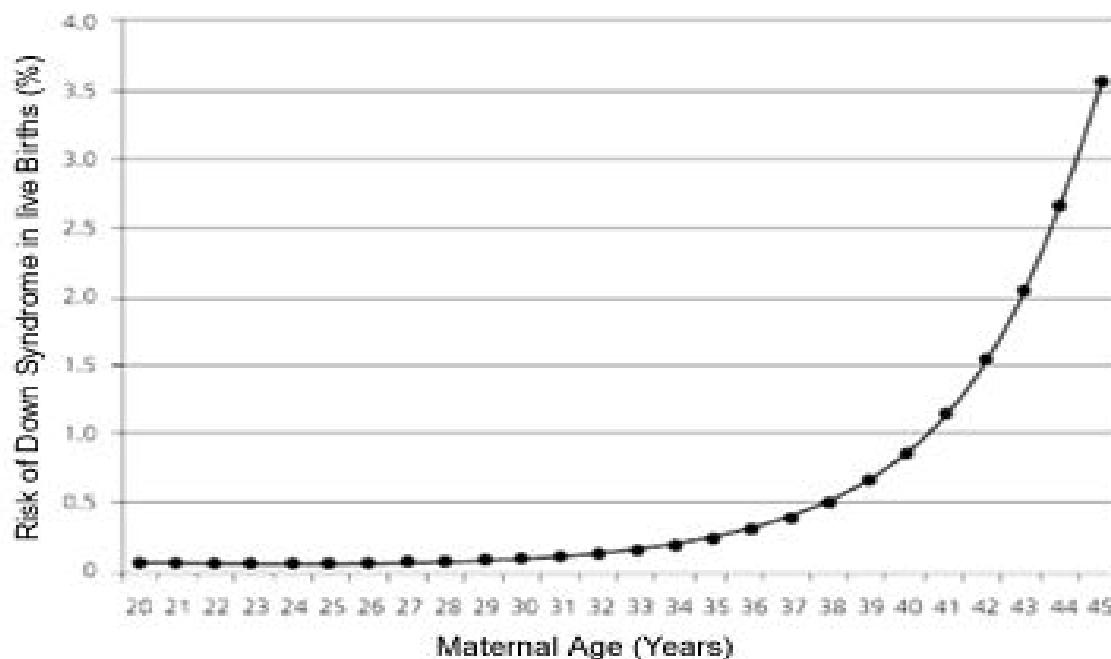
donna di 37 anni e mezzo alla data presunta del parto

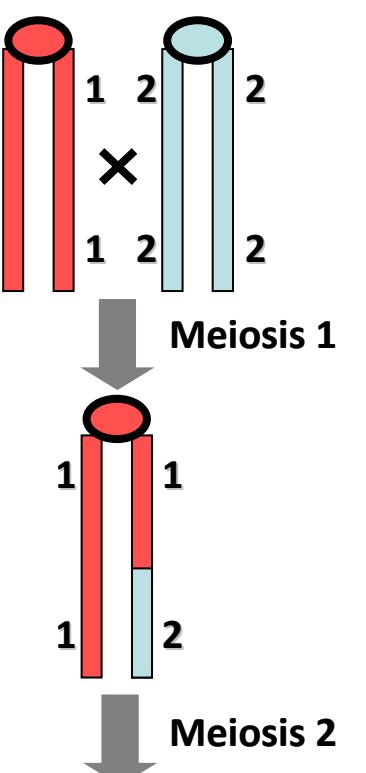
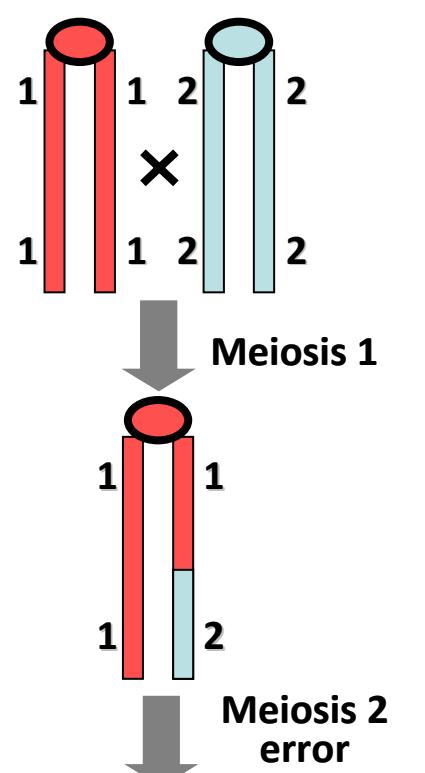
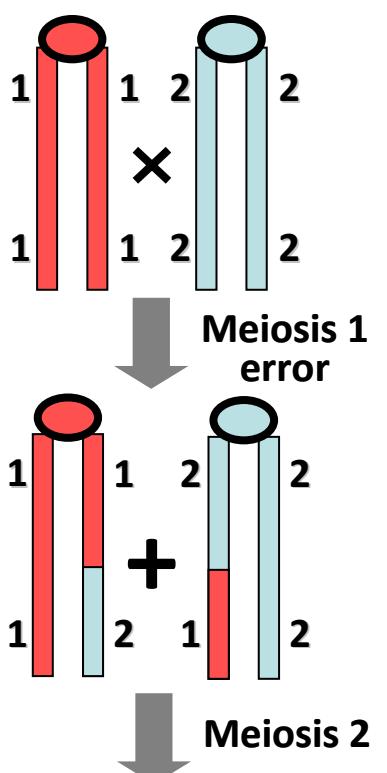
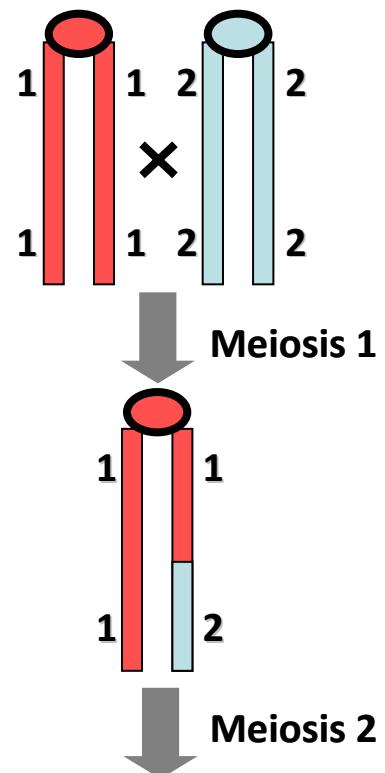
ANNI	MESI COMPLETATI											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
25	1376	1372	1367	1363	1358	1353	1348	1343	1338	1333	1328	1322
26	1317	1311	1306	1300	1294	1289	1283	1277	1271	1264	1258	1252
27	1245	1239	1232	1225	1219	1212	1205	1198	1191	1183	1176	1169
28	1161	1154	1146	1138	1130	1123	1115	1107	1099	1090	1082	1074
29	1065	1057	1048	1040	1031	1022	1014	1005	996	987	978	969
30	960	951	942	932	923	914	905	895	886	877	867	858
31	848	839	829	820	810	801	791	782	772	763	753	744
32	734	725	716	706	697	687	678	669	660	650	641	632
33	623	614	605	596	587	578	570	561	552	544	535	527
34	518	510	502	494	486	478	470	462	454	446	439	431
35	424	416	409	402	395	387	381	374	367	360	354	347
36	341	334	328	322	316	310	304	298	292	287	281	275
37	270	265	259	254	249	244	239	235	230	225	221	216
38	212	207	203	199	195	191	187	183	179	175	171	168
39	164	161	157	154	151	147	144	141	138	135	132	129
40	126	124	121	118	116	113	111	108	106	103	101	99
41	97	94	92	90	88	86	84	82	81	79	77	75
42	73	72	70	69	67	65	64	63	61	60	58	57
43	56	54	53	52	51	49	48	47	46	45	44	43
44	42	41	40	39	38	37	36	35	35	34	33	32
45	31	31	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24

Rischio di 1/239 di figlio con sindrome di Down

## Rischio di sindrome di Down in rapporto all'età materna

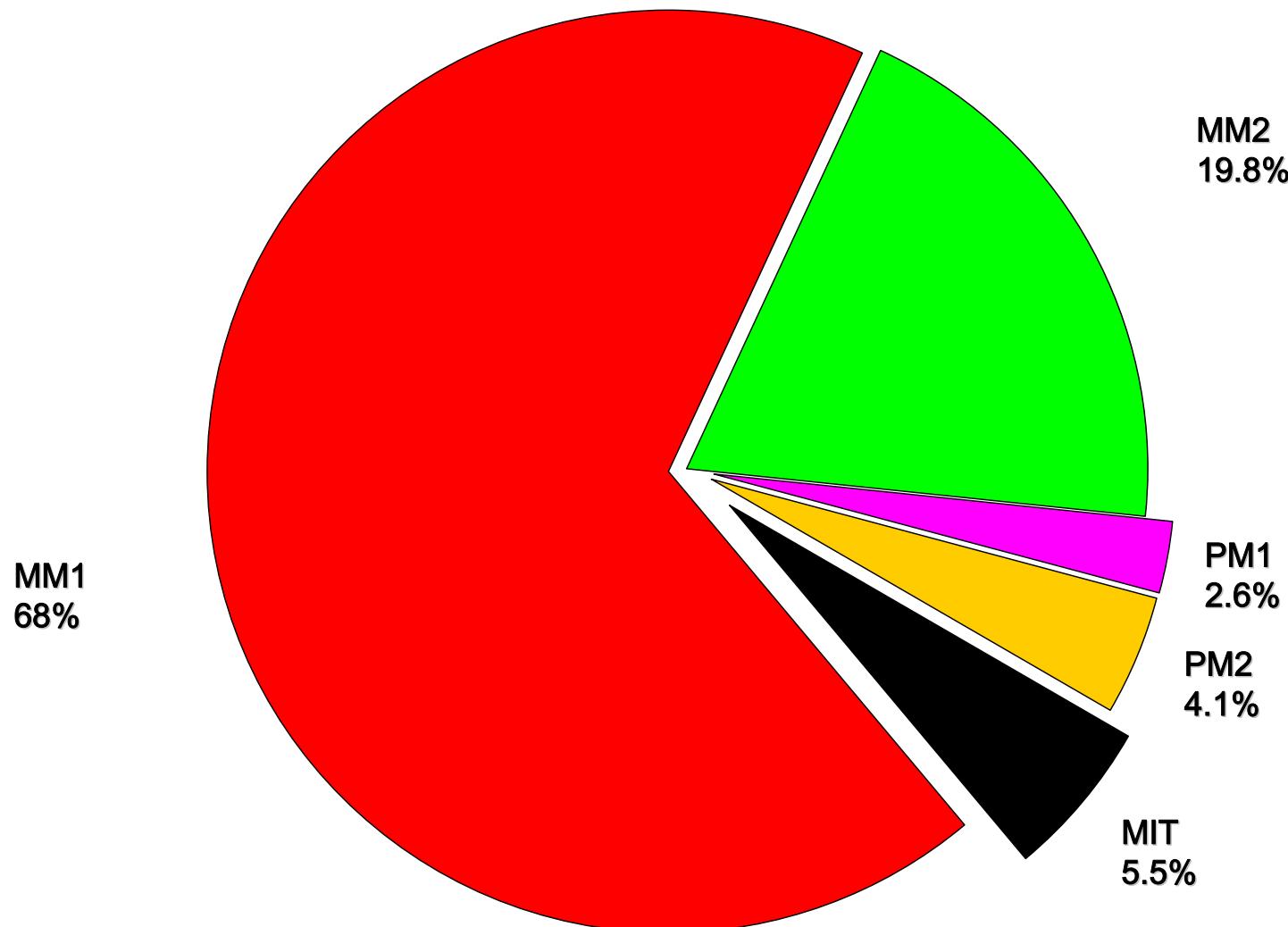
età	Frequenza(nati vivi)
< 35	< 0.3 %
37	0.5 %
40	1 %
50	10 %





# origine dell'extra cromosoma 21

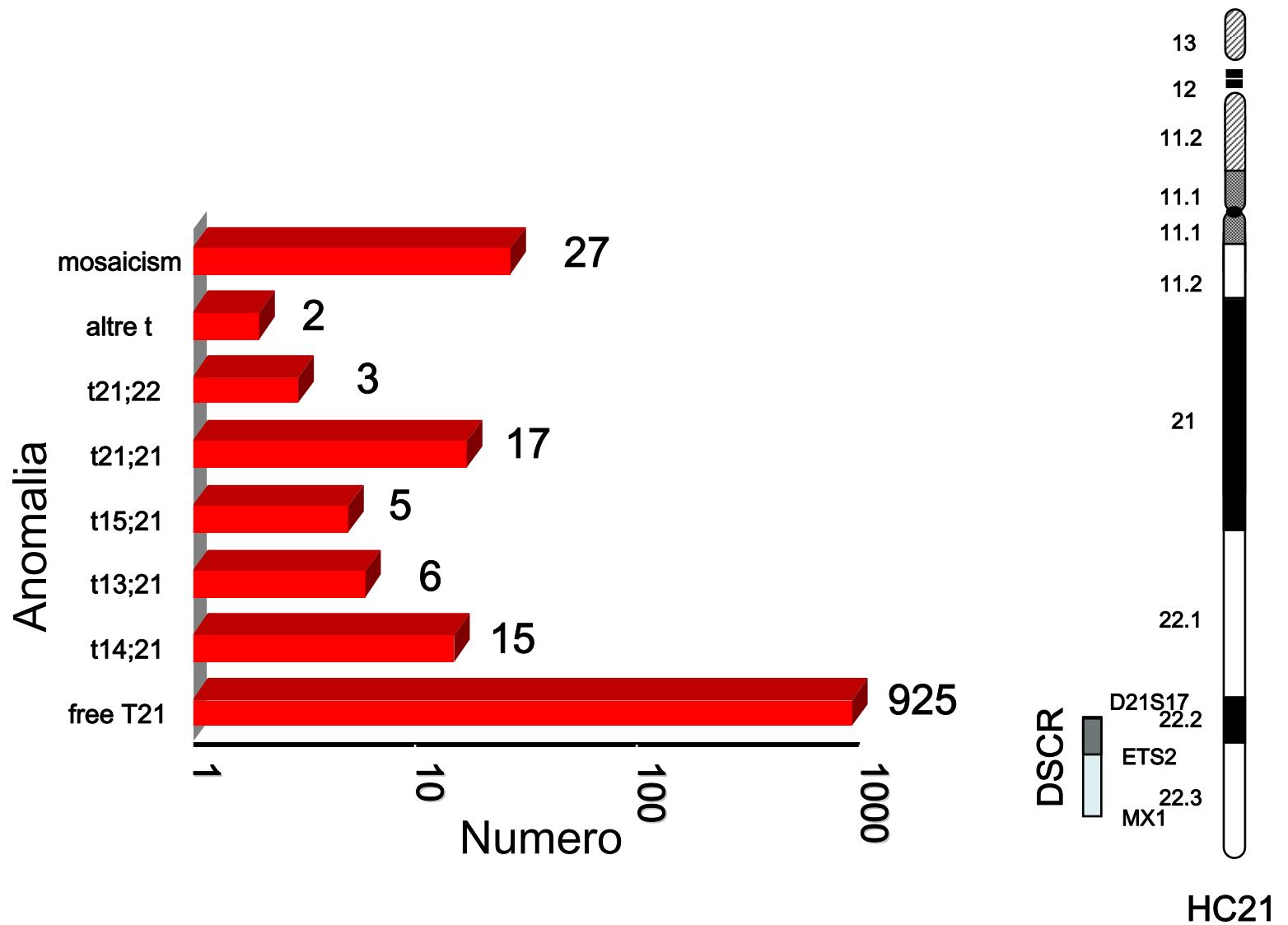
---



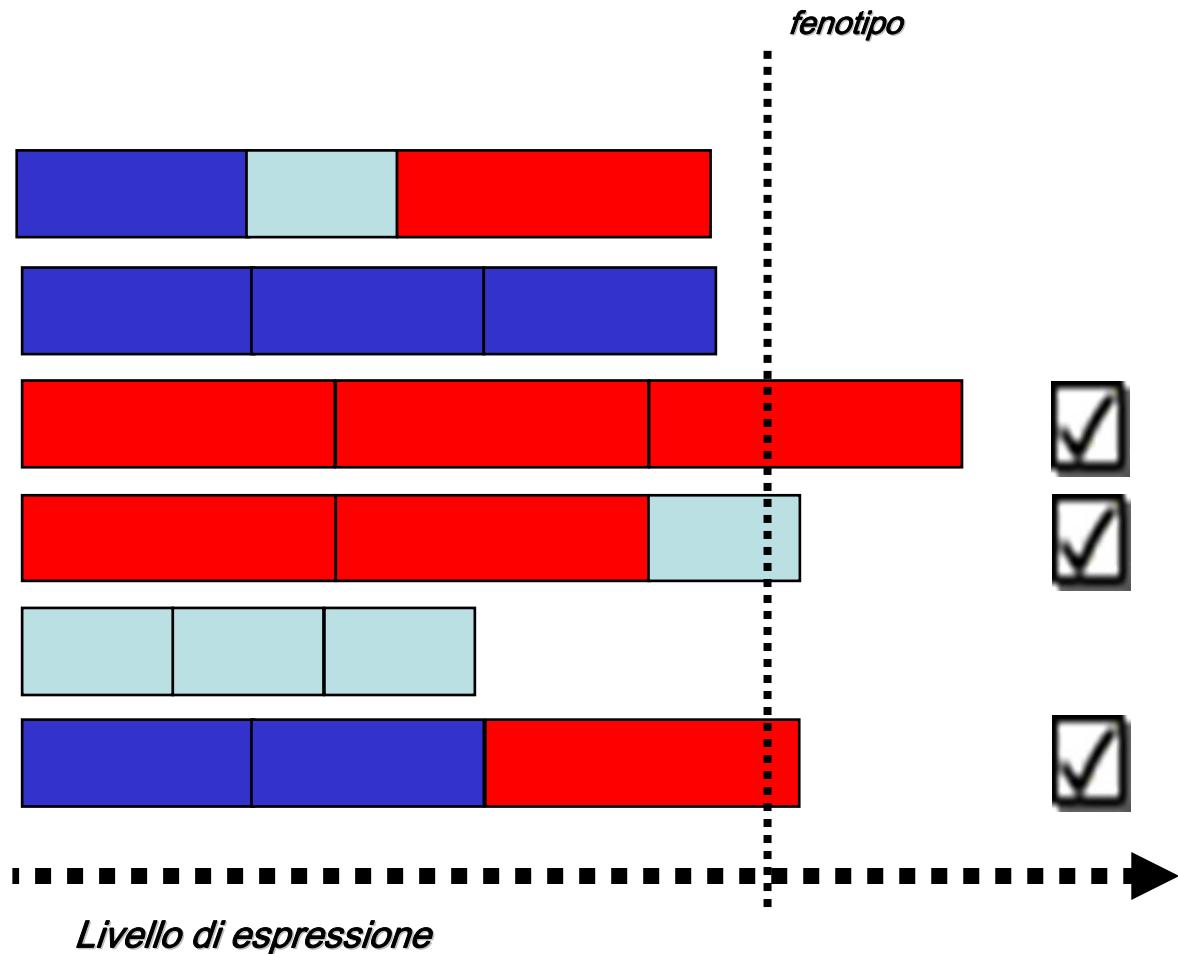
Data from the Antonarakis and Hassold laboratories

sea3109

# anomalia cromosomiche riscontrate



## Ipotesi sulla variabilità del fenotipo di 6 individui diversi in caso di trisomia 21 in presenza di varianti alleliche





40.000 casi in Italia

## trisomia 21 Down



### Neurologici :

Ritardo mentale 100%

Alzheimer dopo i 35anni 100%

Ipotonia muscolare 100%

Bassa statura 70%



### Testa :

Brachicefalia 75%

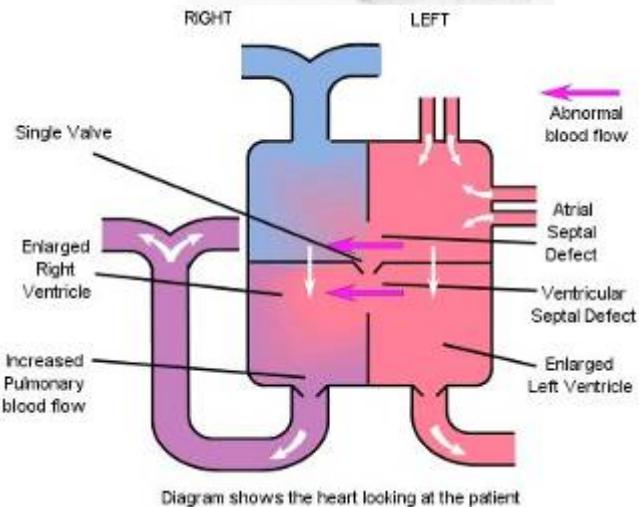
Epicanto 60%

brushfield spots iride 55%

lingua protrudente 45%

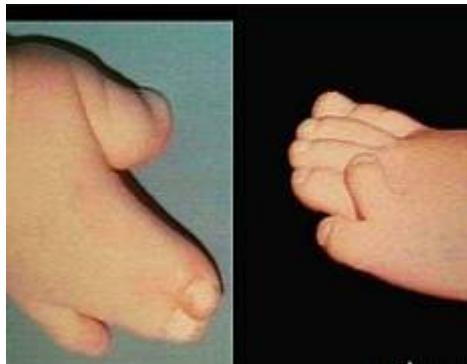
orecchie displastiche 50%

# trisomia 21 Down

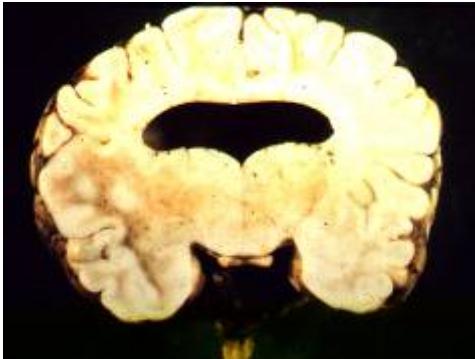


Arti corti, mani larghe	65%
Mignolo corto	60%
Solco palmare trasverso	60%
Cuore	
Difetti cardiaci congeniti	40%
Canale atrioventricolare	16%
Anomali gastrointestinali	
Atresia/stenosi duodenale	250x
ano imperforato	50x
Hirschsprung	300x
Sangue:	
Leucemia acuta megacariocitica	300x
Leucemia (ALL e AML)	10-20x

# trisomia 18 Edwards



- (1/6.500 nati)
- 90% dei casi nondisgiunzione materna
- M/F = 1/4
- Giunge a termine solo il 2.5% dei concepimenti
- Di questi il 33% muore nel primo mese, il 50% entro 2 mesi
- Oltre 100 anomalie
  - Peso sotto la norma, difficoltà suzione
  - Ipotonia
  - Idrocefalo, epilessia
  - Malformazioni cardiache
  - sinclinodattilia, unghie poco sviluppate
  - piedi a calcagno prominente
  - Gambe incrociate



# trisomia 13 Patau

<http://www.livingwithtrisomy13.org>



(1/10.000-20.000 nati)

nondisgiunzione materna o traslocazione robertsoniana

Giunge a termine solo il 4% dei concepimenti  
1/3 ragazze superano i 5 anni, 1/10 i 10 anni,  
mentre nessun maschio raggiunge i 10 anni

Peso sotto la norma, difficoltà suzione

Oloprosencefalia, microcefalia

Cecità e sordità

Occhi che possono fondersi

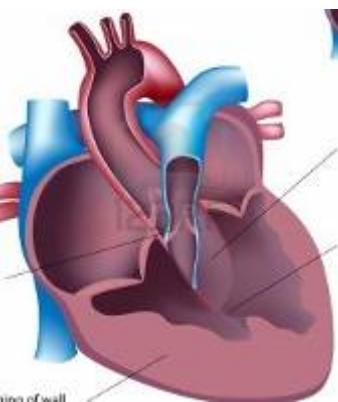
Labiopalatoschisi 80%

epilessia

Malformazioni cardiache (T Fallot)

sinclinodattilia

piedi a calcagno prominente



# **NIPT**

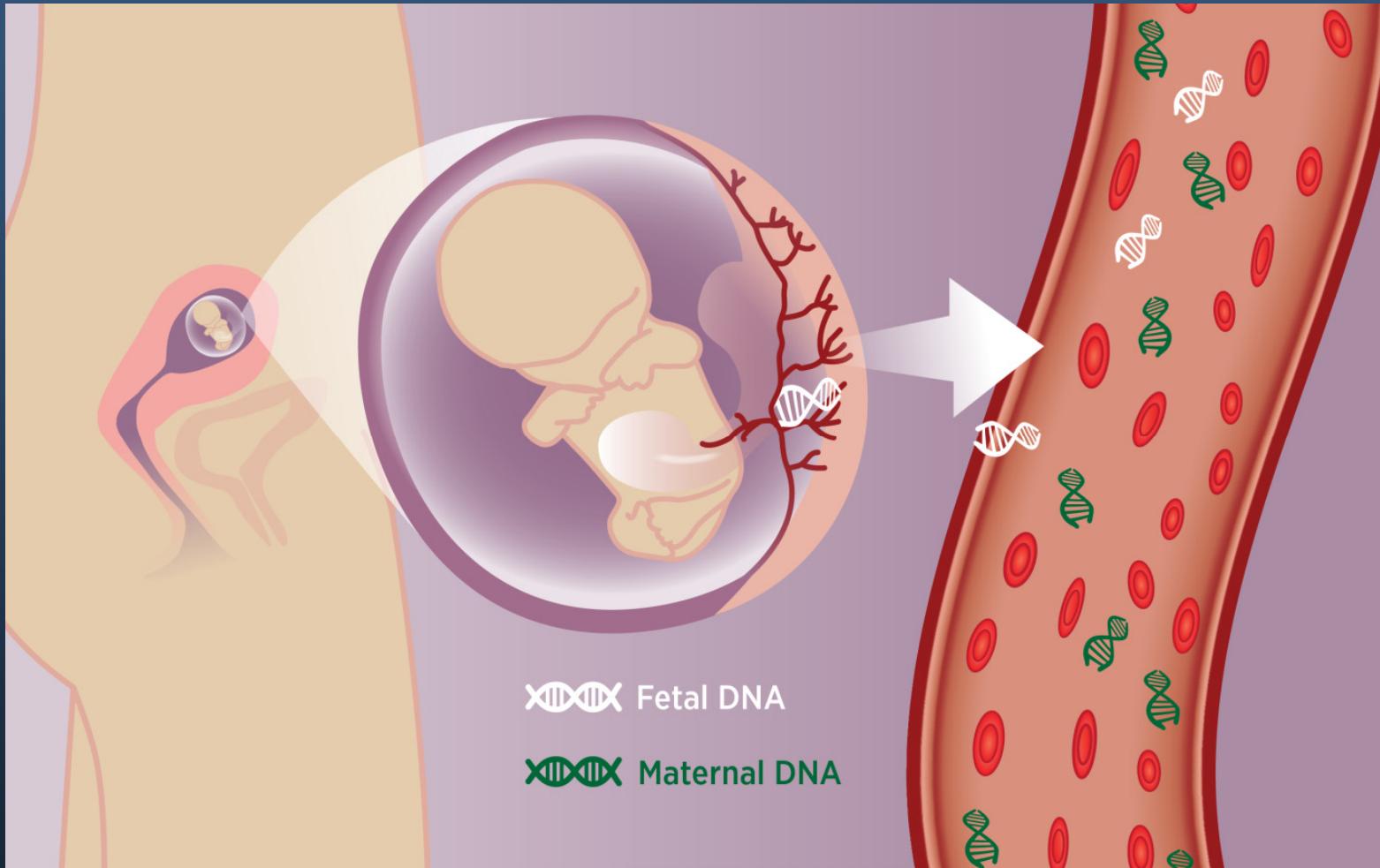
**NON – INVASIVE PRENATAL TESTING**

**Testing delcff DNA (cell free fetal DNA)**

**dal sangue materno durante la gravidanza a partire dalla 10<sup>o</sup> settimana**

**Per trisomie 21, 18 and 13**

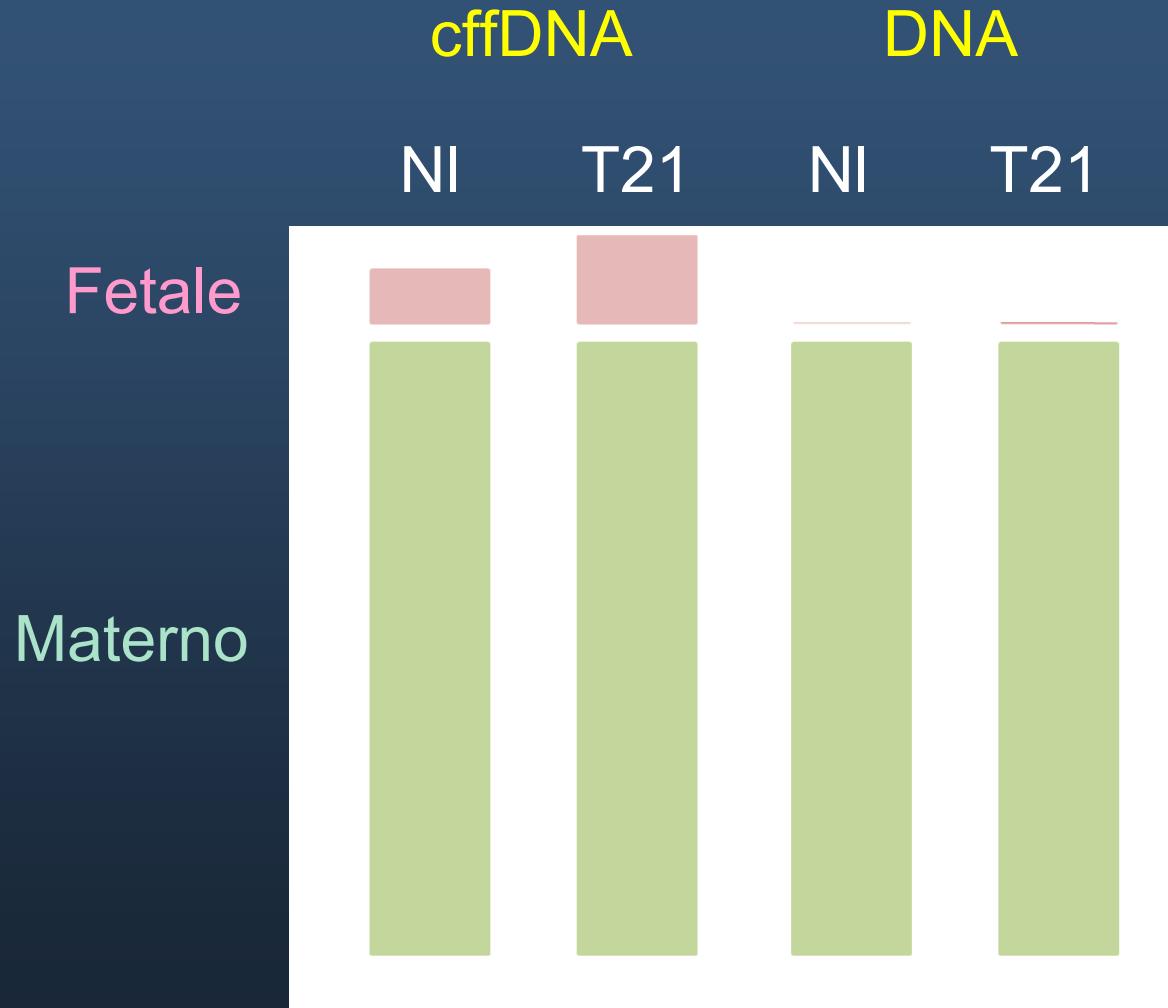
# Cell Free Fetal DNA (cff DNA) in Maternal Blood



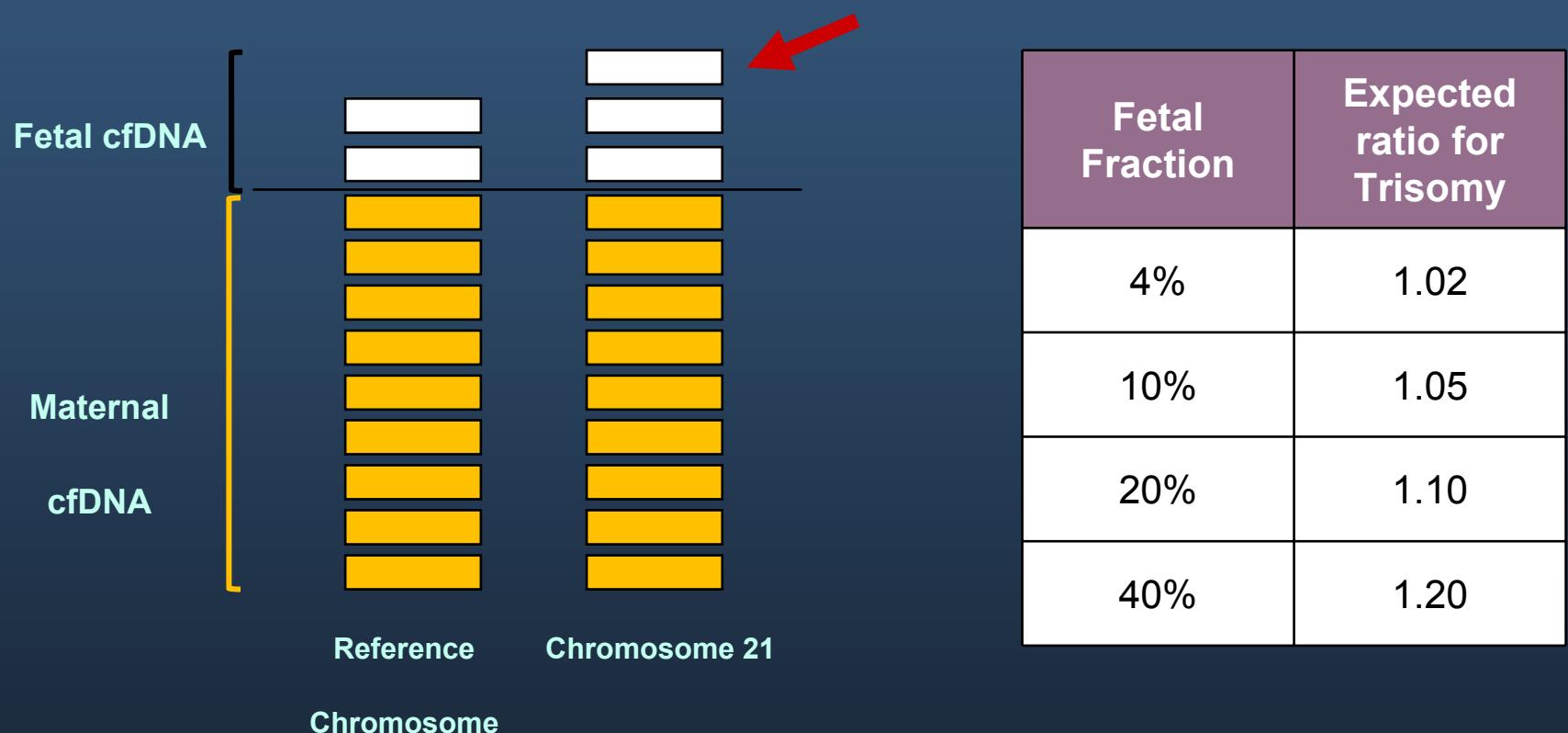
# NIPT cff DNA

- < 1 % del DNA totale nel circolo materno è fetale
- 5-30 % del cell-free DNA nel circolo materno è fetale
- La NIPT misura il rapporto tra le sequenze che appartengono ai cromosoma 21, 18 e 13 rispetto alle sequenze di controllo

# NIPT cffDNA



# Importanza della frazione fetale



# Sensitivity NIPT for T21, T18, T13

---

## Sensitivity

T21 : 99.5 %

T18 : 98 %

T13 : 90 %

## False-negatives

If NIPT is normal, the residual risk for  
trisomy 21, 18, 13 : < 1 / 10.000

# **Specitivity NIPT for T21, T18, T13**

---

## **Specitivity**

**T21 > 99.9 %**

**T18 > 99.9 %**

**T13 > 99.9 %**

## **False-positives**

**If NIPT is abnormal, the risk that the fetus**

**has no trisomy 21, 18, 13 :**

**small (high risk population)**

**? (low risk population)**

# NO NIPT for sex aneuploidies

- Phenotype for sex aneuploidies is highly variable
- Mosaicism in the fetus is a problem
- Mosaicism in the mother is a problem
- NIPT for sex aneuploidies is less accurate

# NIPT Indications

NIPT is the test of choice when there is :

- Increased maternal age
- Increased risk on Combination or triple test
- Anxiety for invasive procedure (AC / CVS)

# NIPT Contra indications

---

NIPT is NOT the test of choice when there is :

- Fetal anomalies on ultrasound
- A triplet pregnancy
- Vanished twin
- Known genetic anomalies that cannot be diagnosed by NIPT

# NIPT Advantages versus combi test with AC / CVS

---

- High sensitivity (few false-negatives)
- High specificity (few false-positives)
- More than T21
- Non-invasive : no fetal risk
  - CVS : Risk of miscarriage : 1-2 %
  - AC : Risk of miscarriage : 0.5 %

# NIPT Disadvantages

---

- Expensive (690 Euro)  
Combi test : 150 Euro  
Combitest + AC + karyotype : 1000 Euro ?
- Only testing 3 chromosomes, and gender
- Failure rate (after 1 or 2 tests): < 1 %
- Specific kits
- Not available everywhere

# **Companies offering NIPT**

---

- ARIOSA (US)
- VERINATA (US)
- NATERA (US)
- SEQUENOM (US)
- BGI (China)
- LIFE-CODEXX (Germany)

# NIPT results

---

- 1. Normal result :** no specific follow up necessary,  
unless ultrasound examination of the fetus reveals anomalies
  
- 2. Test failure :** in 3 % pregnancies not enough fetal DNA :  
NIPT repeated at no extra cost.
  
- 3. Abnormal NIPT result :** amniocentesis or chorion biopsy

# NIPT failures

---

If less than 4 % of cf DNA is fetal

1. High amounts of maternal cf DNA :

Maternal obesitas

2. Low amounts of fetal cf DNA :

- Trisomy 18
- Triploidy ??

# NIPT versus classical Down syndrome screening

	<b>Classical</b>	<b>NIPT</b>
False negatives	30 - 40 %	0.3 %
False positives	5 % (> 95 % of positives)	< 0.1 % (?)
Result	> Week 13	> Week 12
Price	150 euro	590 Euro

# NIPT versus classical screening in a country with 10 million inhabitants

	<b>Classical</b>	<b>NIPT</b>
Number screenings	100.000	100.000
Expected T21	200 (1/500)	200 (1/500)
Detection rate	73 %	< 99 %
T21	<b>146</b>	<b>199</b>
<b>False-negatives</b>	<b>54 (27 %)</b>	<b>&lt; 1 (0.3 %)</b>
<b>False-positives</b>	<b>4990 (4.8 %)</b>	<b>&lt; 100 (0.03 %)</b>
<b>Iatrogenic Miscarriage</b>	<b>50</b>	<b>1</b>

# NIPT versus CVS / AC

## CVS / AC

- **High risk : 25-50 %**  
(Monogenic disorder)
- **Medium risk : 5-10 %**  
(chromosomal anomaly)
- **Ultrasound anomaly (NT)**

## NIPT

- **Low risk < 5 %**

# NIPT : the future

---

## 1. Array CGH

- All chromosomes
- Small deletions - duplications

## 2. Detection common monogenic mutations

- CF

## 3. Whole exome / genome sequencing

# NIPT results GENDIA

---

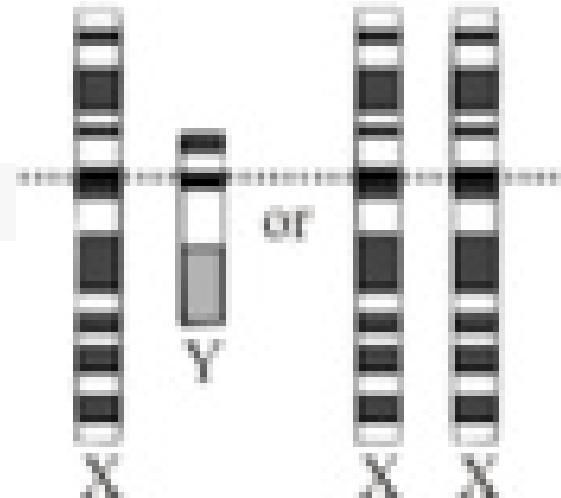
**NIPT started in February (11 Months)**

- Total number NIPT : > 3500
- Total number of trisomies : 57
  - » T21 : 52
  - » T13 : 2
  - » T18 : 3
- No false-positives
- 1 false-negative (T18)
- Failure rate : 0.7 %

# NIPT essentials

1. **TEST** : trisomy 21 (Down syndrome), trisomy 18 (Edwards syndrome), trisomy 13 (Patau syndrome).  
Also sex of the fetus is determined.
2. **SAMPLE**: Specific test kits provided by GENDIA
3. **TIMING**: > week 10
4. **TURNAROUND TIME**: < 2 weeks
5. **RELIABILITY**: > 99% for trisomy 21
6. **INDICATIONS**: Although NIPT can be performed in every pregnancy, it is especially indicated:
  - If the triple test or first trimester screening indicates an increased risk
  - Advanced maternal age
  - Anxiety for invasive procedures
7. **CONTRAINDICATIONS**: NIPT is not the test of choice when there is :
  - Fetal anomalies on ultrasound
  - Severely elevated NT (nuchal translucency) with normal PAPP-A and free B HCG
  - A triplet pregnancy, vanished twin
8. **PRICE**: 590 Euro

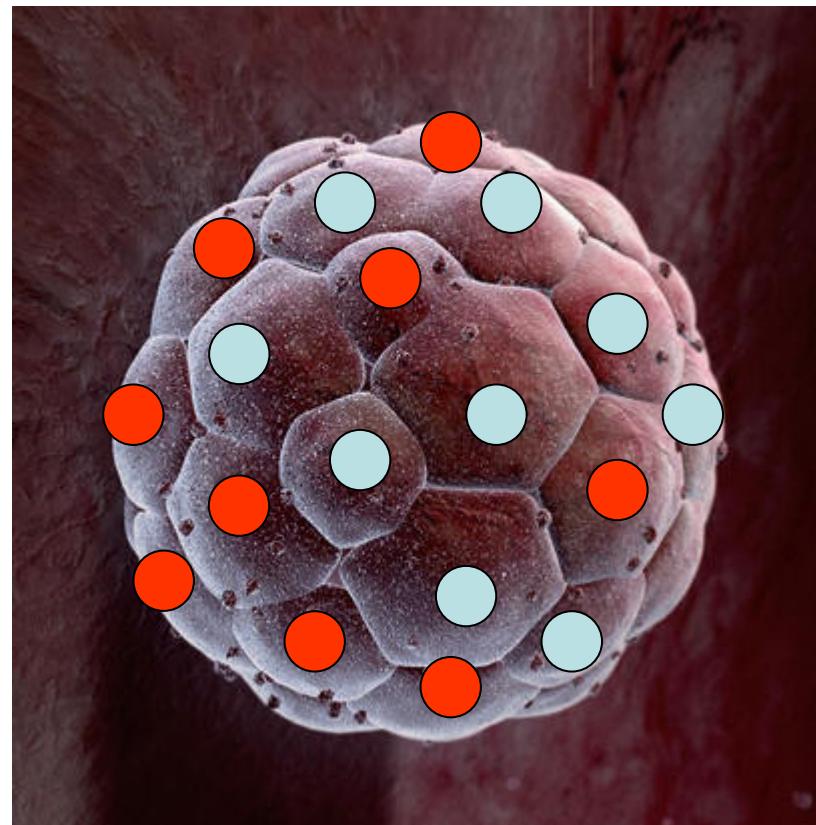
# XX o XY



- Il sesso maschile è determinato dalla presenza del cromosoma Y
- Si sono evoluti meccanismi per compensare la differenza di dosaggio genico del cromosoma X, presente in 2 copie nelle femmine e in 1 copia nei maschi

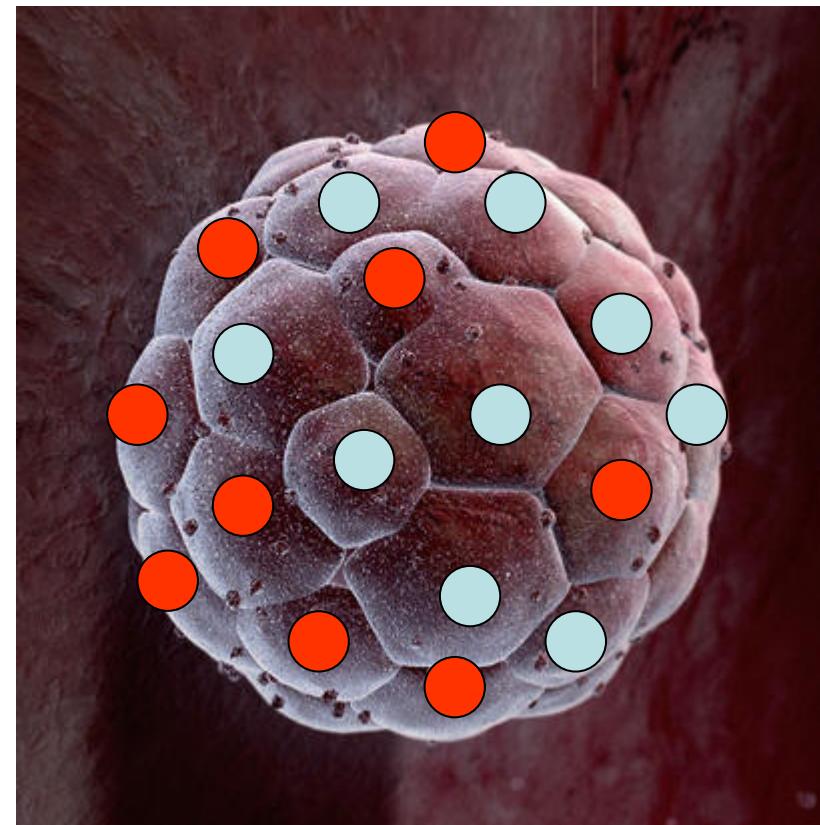
2 cromosomi X nelle donne,  
1 solo negli uomini?

1. il cromosoma X raddoppia l'espressione di tutti i geni contenuti, cioè si produce 2 volte più RNA
2. nelle femmine uno dei due cromosomi X è inattivato casualmente in ciascuna cellula allo stadio di blastocisti



## Il Klinefelter?

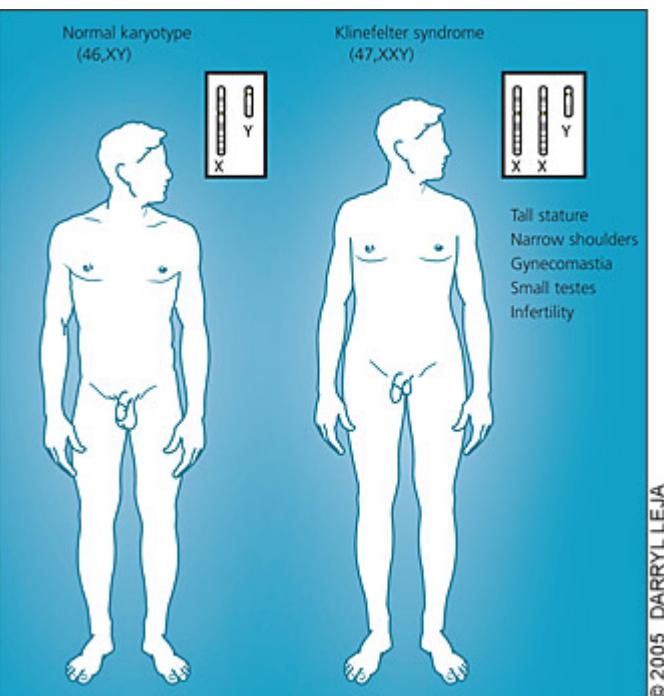
1. Nel Klinefelter (XXY) uno dei due cromosomi X è inattivato casualmente in ciascuna cellula allo stadio di blastocisti
2. Quindi il dosaggio sarebbe mantenuto





# Sindrome di Klinefelter (47, XXY)

1:900-1:600 maschi

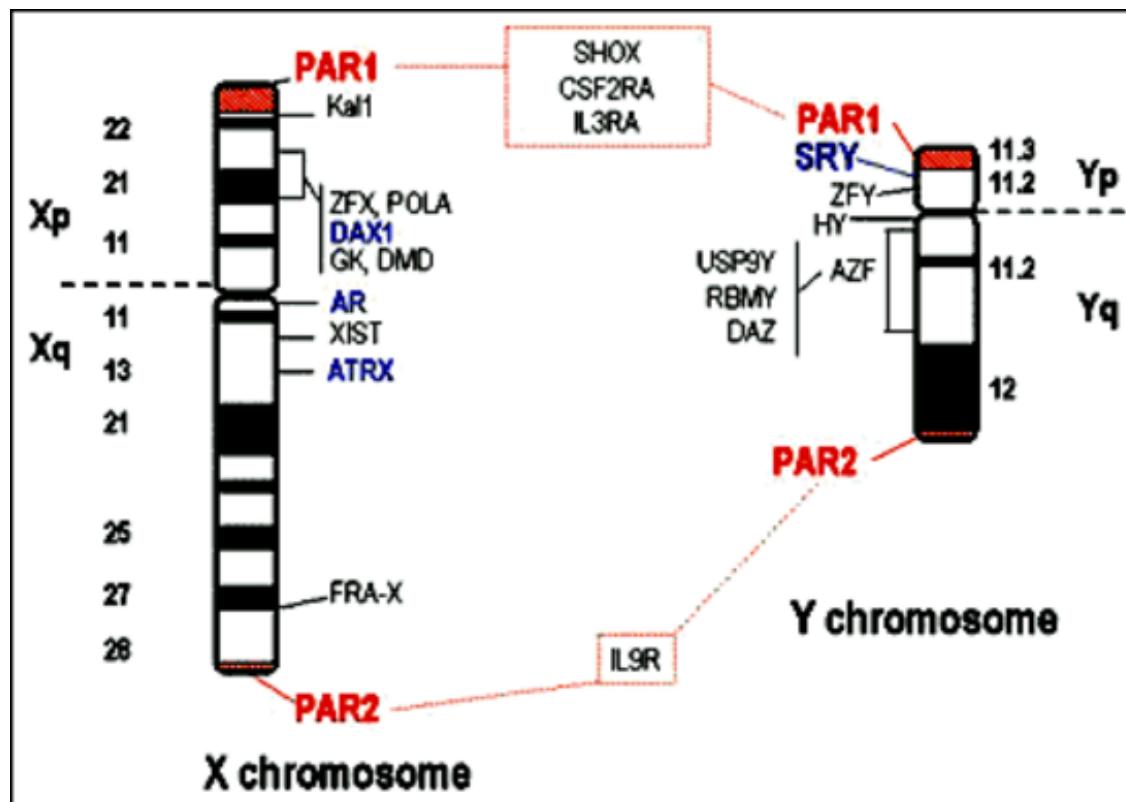


- Il 50% delle gravidanze giunge a termine
- Fenotipo maschile
- Caratteristiche principali:
- Statura alta, osteoporosi
- Ipogonadismo, bassi livelli di testosterone, mancata produzione di spermatozoi (azoospermia) e quindi sterilità
- Ginecomastia, riduzione massa e tono muscolare
- Sia l'intelligenza sia l'attesa di vita sono quasi normali

## Altre forme citogenetiche

- Ma ci sono anche Klinefeler **48,XXYY** and **48,XXXXY** in 1 caso su 17,000 e 1 su 50,000 maschi
- **49,XXXXY** in 1 caso su 85,000 -100,000
- Ci sono maschi **46,XX** in cui avviene una traslocazione di parte di cromosoma Y sul cromosoma X che include la sex determining region (SRY)
- mosaici

Le regioni PAR presenti sui cromosomi sessuali contengono geni che non sono inattivati, perché il doppio dosaggio è assicurato comunque



PAR1 ha 24 geni, PAR2 ha solo 4 geni

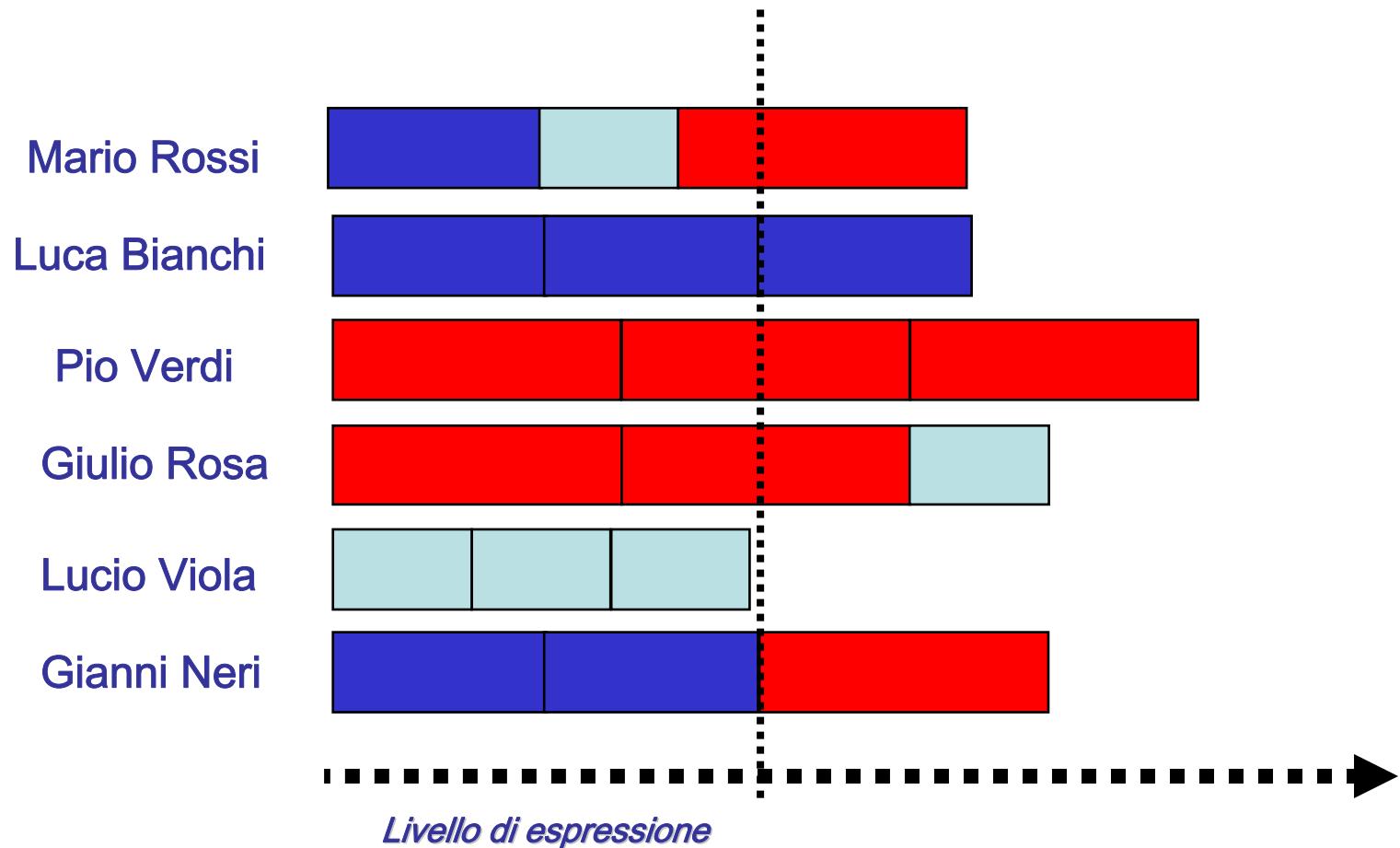
# Il gene SHOX

## Short stature HOmeoboX-containing

---

- Mutazioni o delezioni del gene SHOX nella regione PAR1 (aploinsufficienza) causa ritardo di crescita e bassa statura
- L'incidenza delle mutazioni di SHOX è 1/2000-1/5000 nella popolazione generale, ma 1/40-1/150 tra le persone di bassa statura
- La bassa statura (ma anche il quarto metacarpo corto) delle Turner (X0) è il risultato di una sola copia di SHOX
- La maggiore statura nel Klinefelter (XXY) e nella tripla X (XXX) potrebbe essere il risultato di 3 copie di SHOX

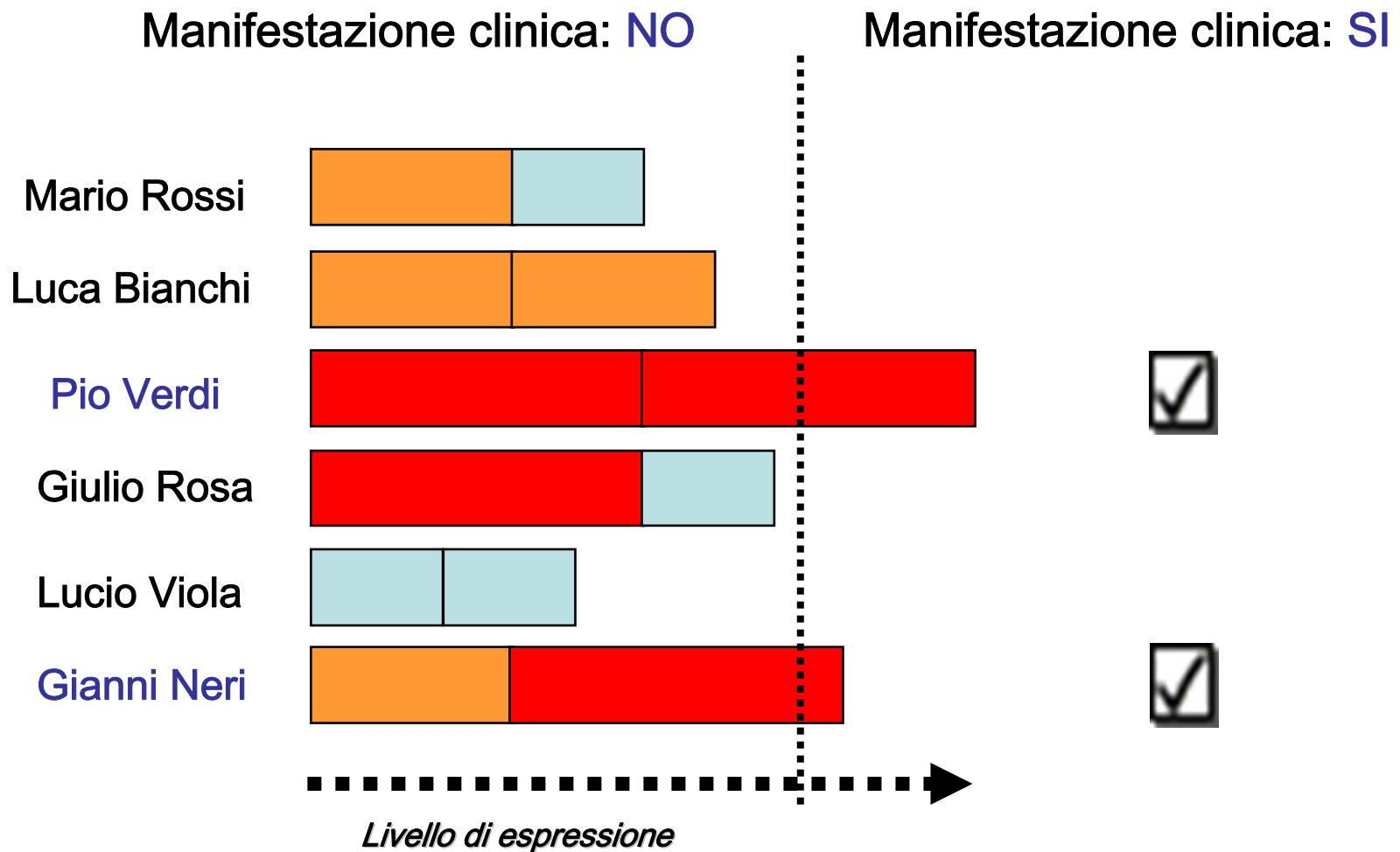
variabilità dei geni del cromosoma X delle regioni PAR, quindi non inattivati  
3 copie nel Klinefelter, ma anche nella tripla X



## A complicare le cose...

- circa il 15 % dei geni umani presenti sull'X sfugge all'inattivazione, mentre nel topo questa è un'evenienza rara (solo 6 geni in tutto)
- alcuni sono espressi al 50-100% altri al 10%
- questo fenomeno è quindi incompleto e le donne hanno una elevata eterogeneità nell'espressione di geni dell'X

ipotesi sulla variabilità di ogni singola manifestazione clinica di Klinefelter in presenza di varianti in geni del cromosoma X non inattivati



# Quanti Klinefelter?

- Prevalenza di XXYs è cresciuta da 1.09 a 1.72 per 1000 maschi nati ( $P=0.023$ )
- Questo incremento non è dovuto all'aumento dell'età materna
- Sono nati 290.330 maschi in Italia e 31.573 maschi in Campania nel 2007
- max 300-500 nuovi Klinefelter ogni anno in Italia (32-52 in Campania)
- XXY è la sola trisomia nota in cui circa il 50% dei casi è causato da una non disgiunzione alla prima divisione meiotica paterna

# Trisomia X (47,XXX)

1:1.200

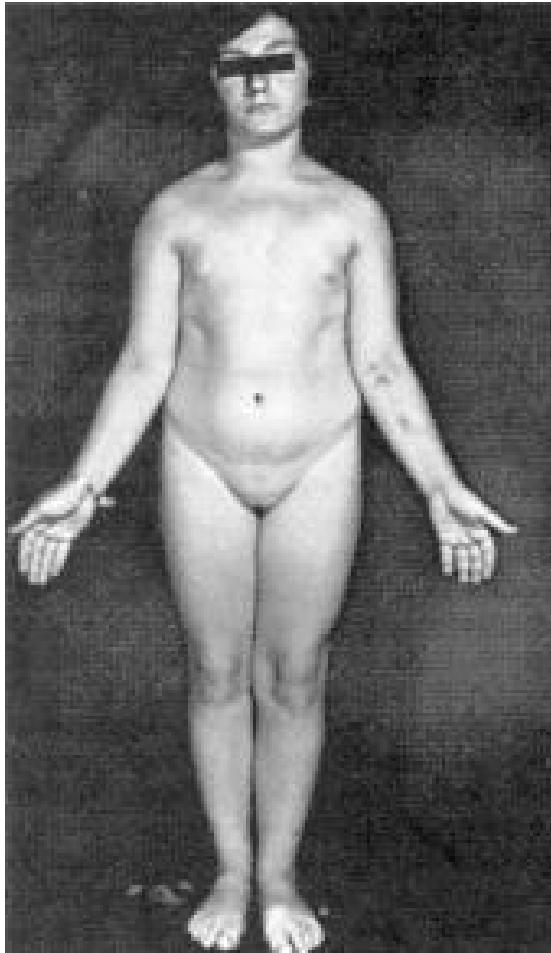
- Il 70% delle gravidanze giunge a termine
- Errore nella disgiunzione materna e correla con l'età materna
- Caratteristiche principali:
  - Statura alta
  - Fertilità normale, irregolarità ciclo
  - Sia l'intelligenza sia l'attesa di vita sono normali

# Maschio (47,XYY) 1:1.000 maschi

- Fenotipo maschile
- Caratteristiche principali:
  - Statura alta
  - Fertilità normale
  - Non vi è correlazione con l'età paterna
  - Sia l'intelligenza sia l'attesa di vita sono perfettamente normali

# Monosomia X (45,X0) Turner

---



Prende il nome dall'endocrinologo Henry Turner che la descrisse nel 1938

La sindrome di Turner (TS) definisce un complesso fenotipo umano femminile, dovuto a completa o parziale assenza del secondo cromosoma sessuale

Dipende da un errore nella spermatogenesi nell'80% dei casi e non correla con l'età dei genitori

Un precedente figlio con TS non aumenta il rischio riproduttivo previsto per una coppia di pari età

# Monosomia X (45,X0) Turner

---

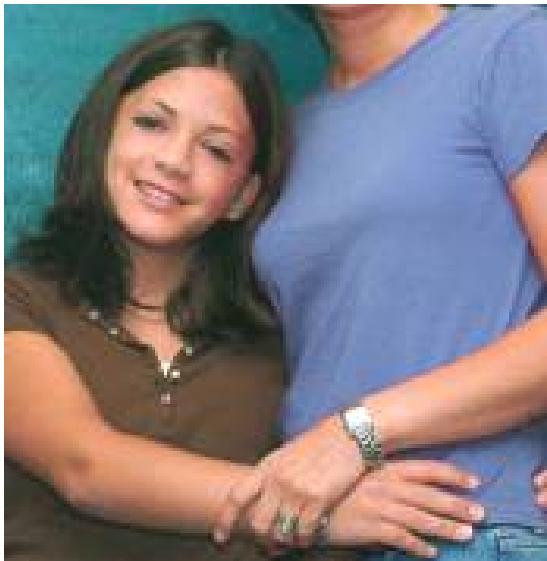
È l'unica monosomia compatibile con la vita, ma il 98% di tutti i feti monosomici TS va incontro ad aborto spontaneo

L'incidenza negli aborti è circa il 7-10%, mentre alla nascita è 1/2500 femmine.

Non è chiaro perché il cariotipo 45, X0 sia letale in utero ed invece compatibile con la sopravvivenza postnatale

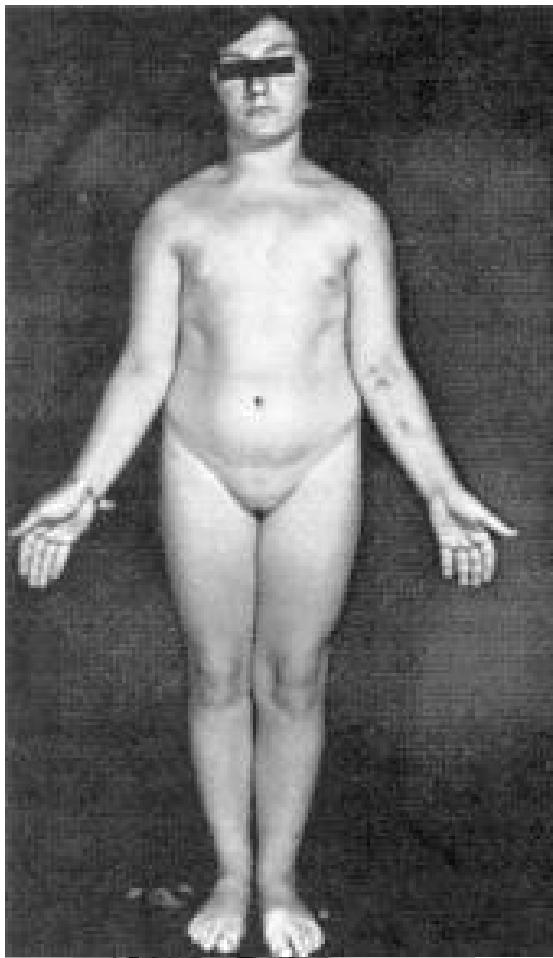
La vera monosomia del cromosoma X è responsabile del 45% dei casi TS; gli altri hanno mosaicismo (45, X0/46, XX) e/o un anormale cromosoma X o Y

Un basso livello di mosaicismo somatico Turner, inferiore al 2%, è di normale riscontro nella popolazione



# Monosomia X (45,X0) Turner

---



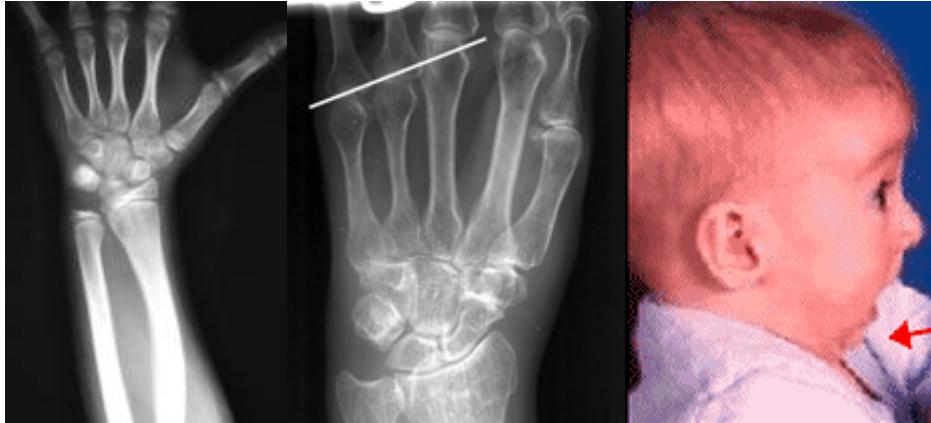
**“la menopausa precede il menarca”**

Le ovaie sono allungate e formate da tessuto stromale privo di follicoli: gli oociti sono spesso andati in apoptosi prima dei 2 anni di vita

L’insufficienza ovarica prepuberale porta ad amenorrea primaria, sterilità e carenza di estrogeni

In meno del 10% dei casi, la pubertà può verificarsi e sono possibili gravidanze con un aumentato rischio di perdita fetale

Anche in rapporto all’eterogeneità del genotipo, il fenotipo si manifesta in modo molto variabile



## Monosomia X (45,X0) Turner 1:2.500

- per la perdita di una copia del gene SHOX (aploinsufficienza) hanno :
  - ~20cm in meno di altezza rispetto alle sorelle
  - il quarto metacarpo (anulare) più corto
  - la deformità di Madelung (accorciamento e dall'incurvamento del radio e dell'ulna)
- patologie dell'orecchio medio (otite media ricorrente)
- infedema con rigonfiamento delle mani e dei piedi
- pterigio del collo (presenza di pliche cutanee con aspetto di sfinge)
- una mandibola più piccola (micrognazia)
- torace largo con aumento degli spazi intercostali
- l'attaccatura bassa delle orecchie e dei capelli
- Si possono anche riscontrare cardiopatia sinistra (valvola aortica dicuspide, coartazione aortica), ipertensione e anomalie renali

# feto con anomalia cromosomica (mosaicismo)

- trisomie a mosaico 8, 9, 13, 18, 21
- crescita in coltura di cellule materne
- mosaicismo vero (livello III)
- pseudomosaicismo (livelli II e I)

# triploidia

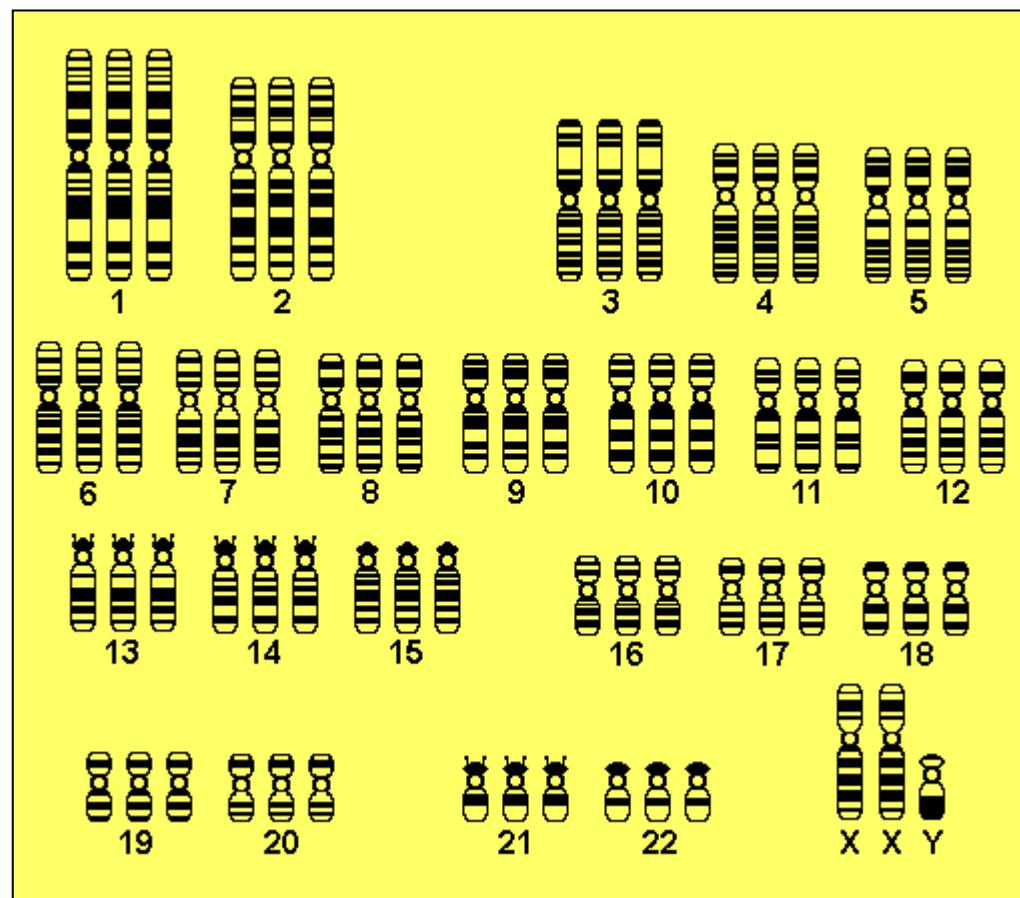
*Frequenza alla nascita = 1/10.000*

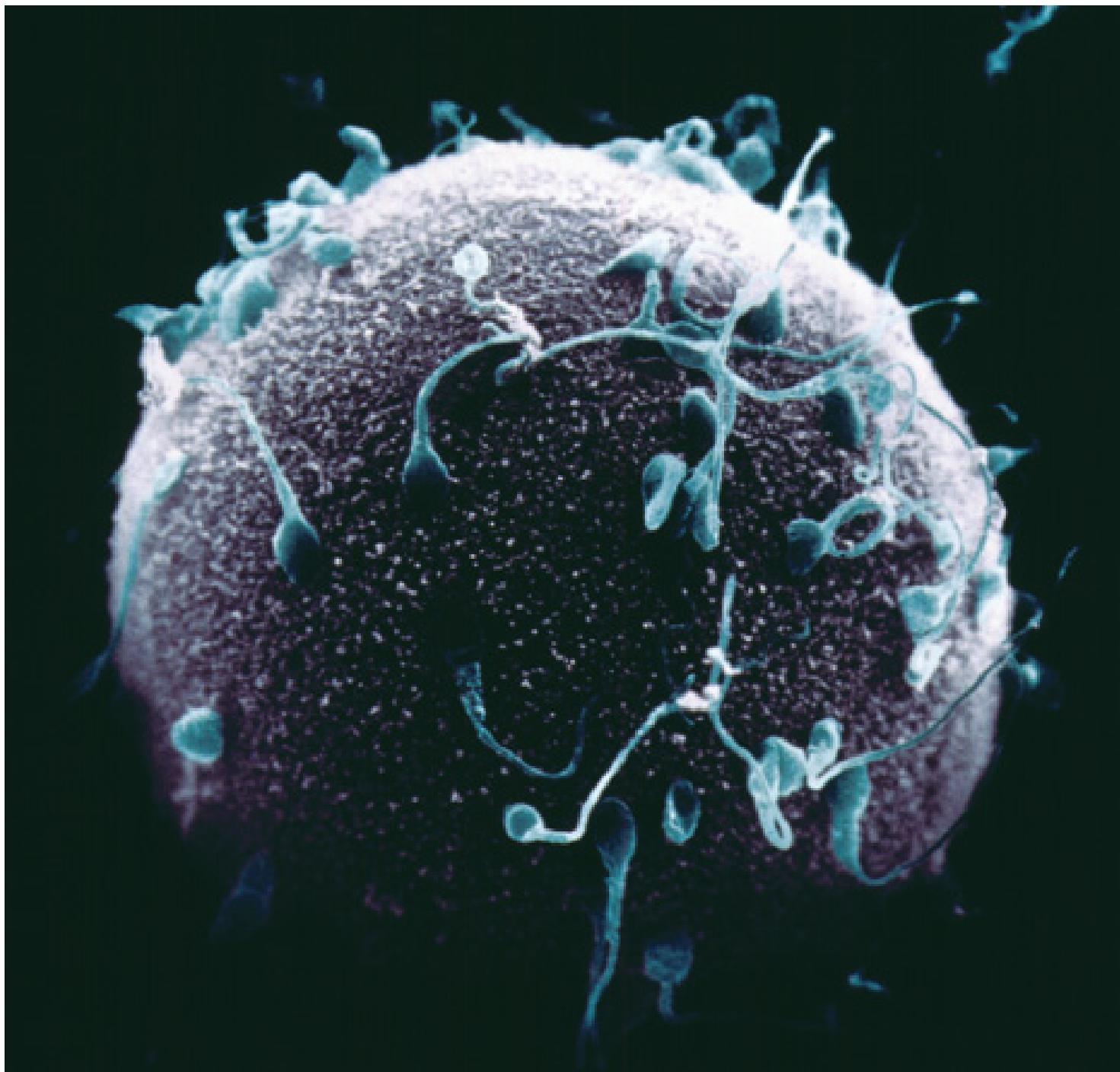
*Frequenza negli aborti = 1/14*

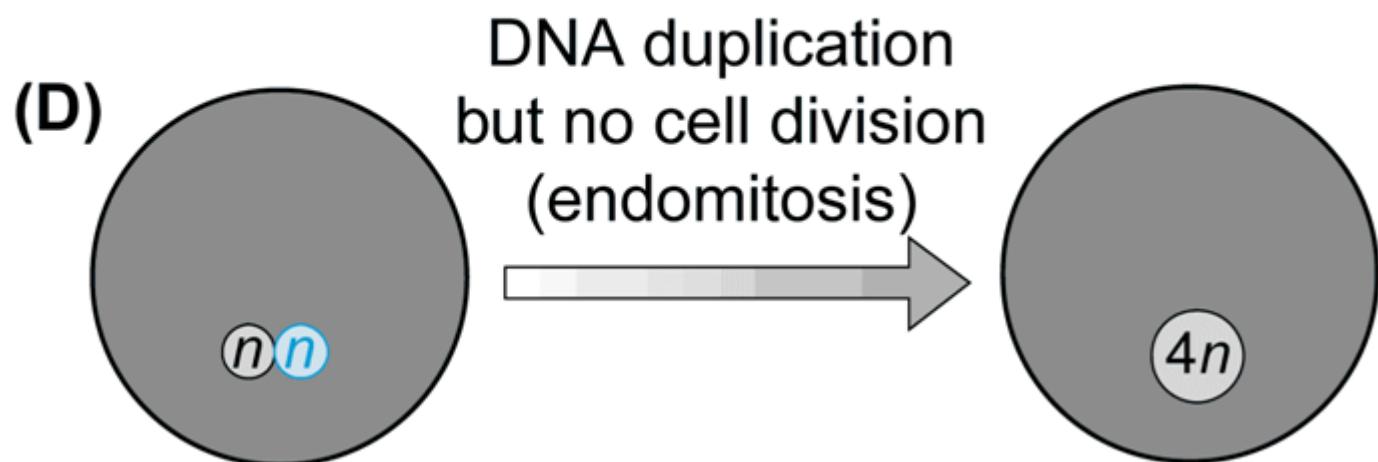
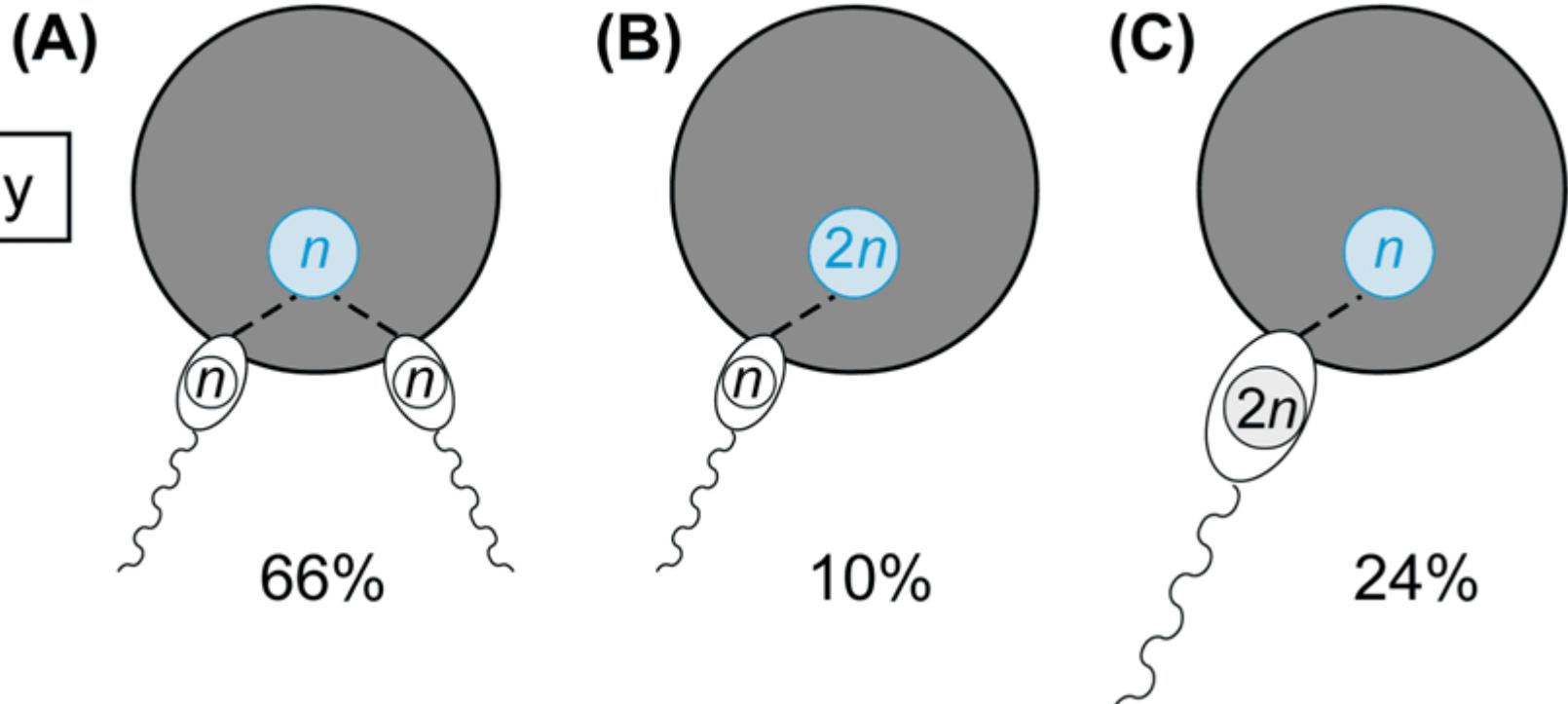
Cariotipo 69,XXY 57%

Cariotipo 69,XXX 40%

Cariotipo 69,XYY 3%







Tipo I, corredo sovrannumerario paterno

Feto microcefalico o normale

Placenta ingrossata

Tipo II, corredo sovrannumerario materno

Ritardo di crescita

Feto con macrocefalia relativa

Placenta poco sviluppata



## Nati vivi

Basso peso

Asimmetria cranio-facciale e difetti di ossificazione del cranio

Microftalmia, ipertelorismo, micrognazia

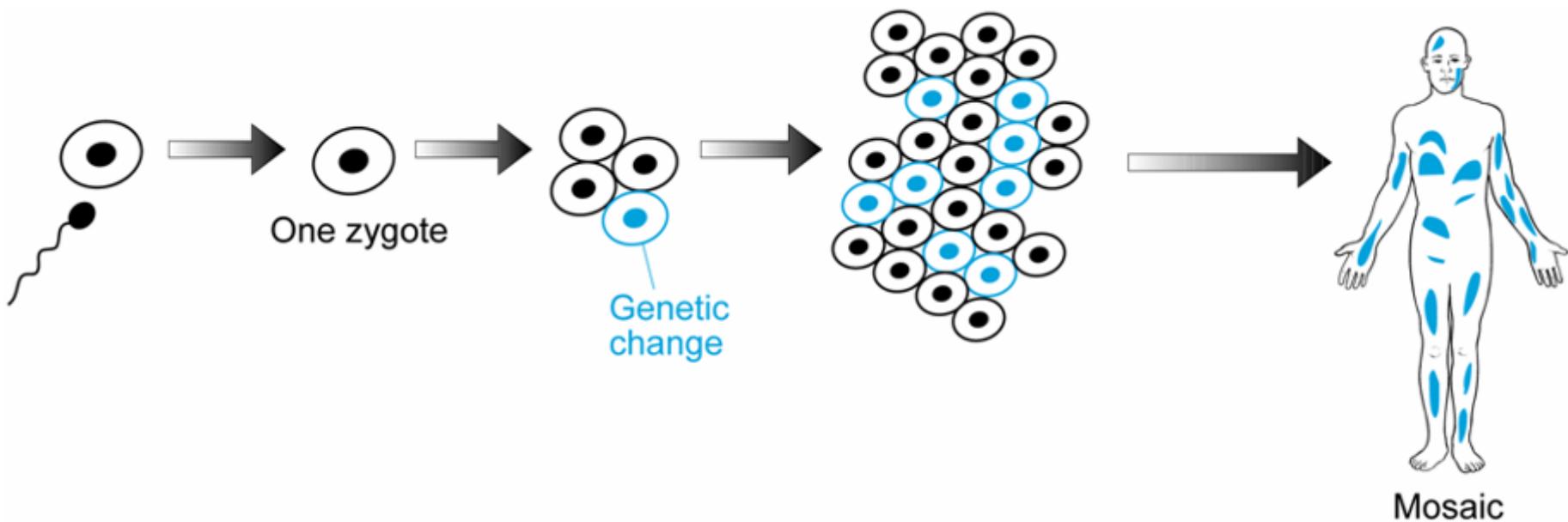
Sindattilia cutanea, piedi torti

Anomalie genitali, ipoplasia delle surrenali

Cardiopatie

Mosaicismo, quando il cambiamento avviene dopo che si è formato lo zigote

47,XXY/46,XY



# Un precedente figlio con anomalie cromosomiche

Aumenta il rischio in caso di:

- tutte le trisomie non mosaico
- riarrangiamenti strutturali
- marker cromosomi

# Un precedente figlio con anomalie cromosomiche

NON aumenta il rischio in caso di:

- 47, XYY
- triploidia, tetraploidia
- sindrome di Turner

# Valutazione del rischio riproduttivo nel periodo preconcezionale

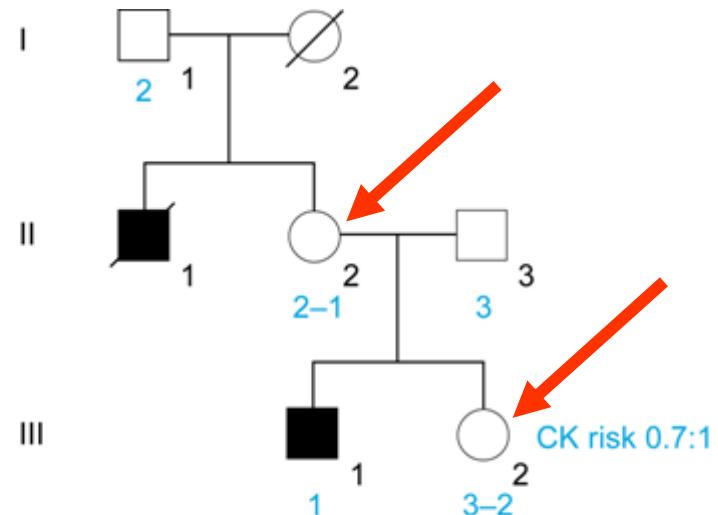
momento ottimale (*ma oltre la metà delle gestazioni insorge inaspettatamente*)

raccolta dei dati (visita, abitudini, terapie, accertamenti lab)

- **SCOPO: identificazione dei portatori sani di malattie genetiche**
  - portatori che hanno un rischio riproduttivo a prescindere dal partner
  - portatori in cui il rischio si manifesta solo nel caso di unione con un partner portatore

# portatori che hanno un rischio riproduttivo a prescindere dal partner

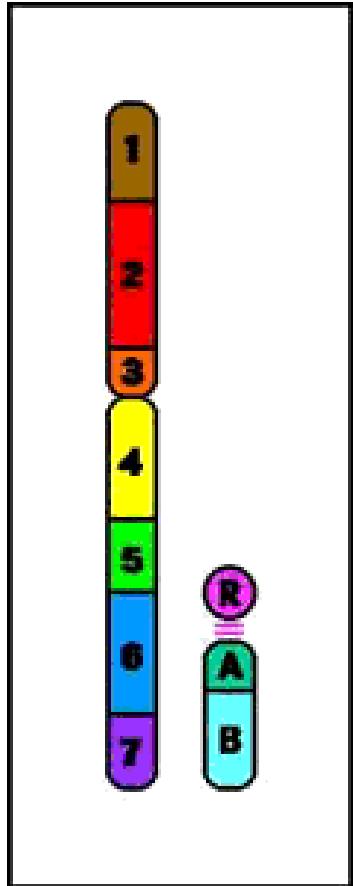
- donne con mutazioni legate all'X (esempio: Distrofia muscolare di Duchenne)



Hypothesis: III <sub>2</sub> is	A carrier	Not a carrier
Prior probability	1/2	1/2
Conditional (1): DNA result	0.05	0.95
Conditional (2): CK data	0.7	1
Joint probability	0.0175	0.475
Final probability	0.0175/0.4925	0.475/0.4925
	= 0.036	= 0.964

# portatori di un rischio riproduttivo indipendente dal partner

---

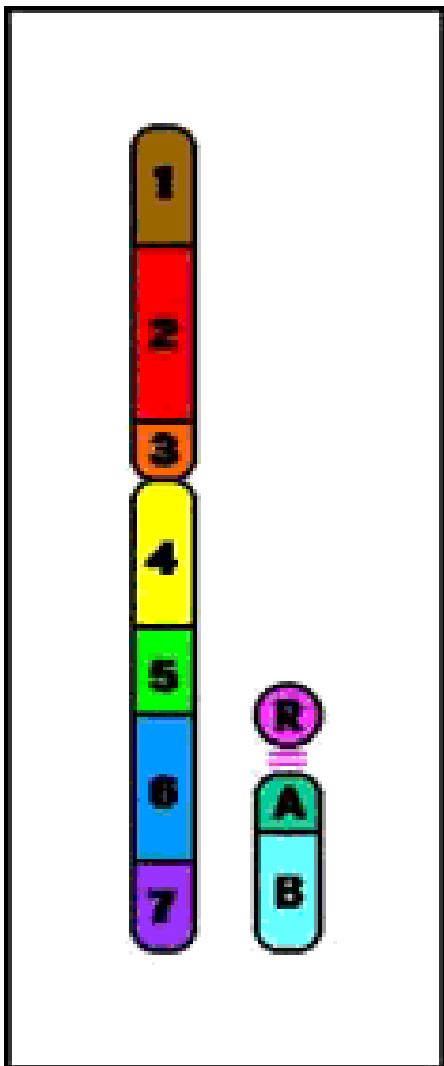


- portatori di una traslocazione cromosomica bilanciata (reciproca)
- scambio di materiale genetico tra cromosomi non omologhi
- frequenza 1/520 nati
- in genere è fenotipicamente normale
- Nell'1% dei casi vi è un fenotipo clinico

traslocazione reciproca

## traslocazioni reciproche (t) (rcp)

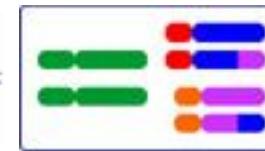
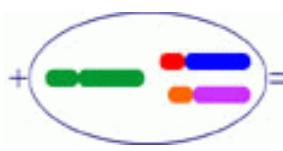
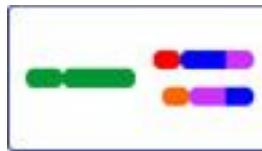
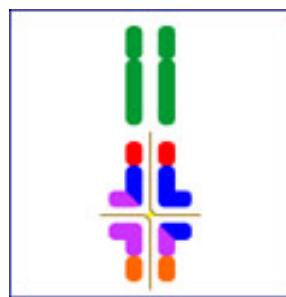
---



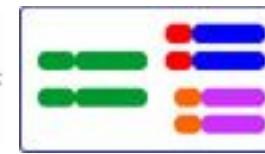
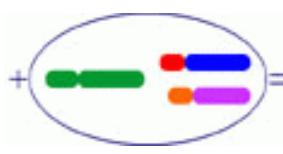
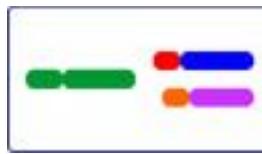
- nessuna macroregione cromosomica è apparentemente assente, ma solo trasferita su un altro cromosoma
- può essere interrotta la sequenza di un gene o di due geni (in eterozigosi)
- è critico valutare i punti di rottura specie nelle traslocazioni *de novo*
- le delezioni possono essere apprezzate mediante array CGH
- si può produrre un gene di fusione tra due geni altrimenti separati, un evento che è comune nelle cellule maligne
- il problema maggiore è il rischio riproduttivo

# traslocazioni bilanciate (meiosi e fertilizzazione)

Segregazione alternata

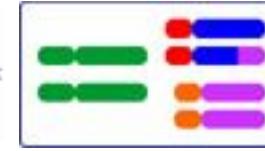
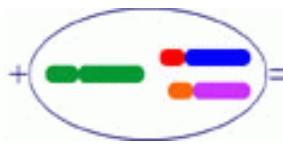
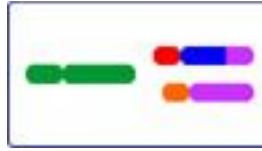
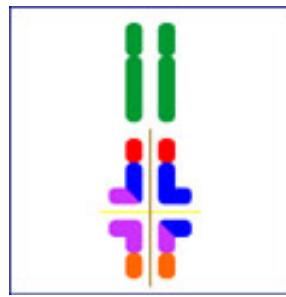


Traslocazione bilanciata

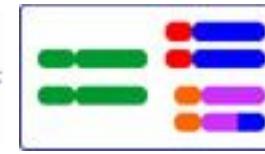
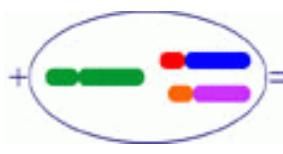


Normale

Segregazione adiacente 1

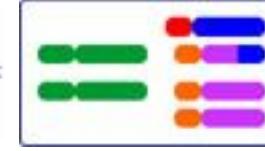
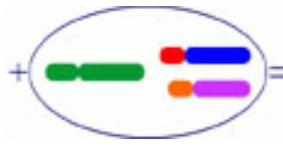
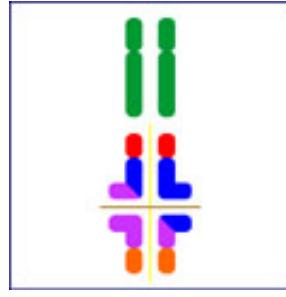


Traslocazione

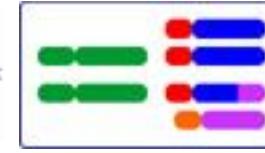
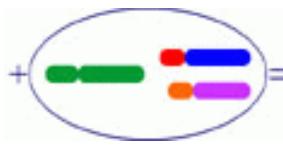
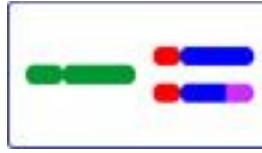


Traslocazione

Segregazione adiacente 2



Trisomia

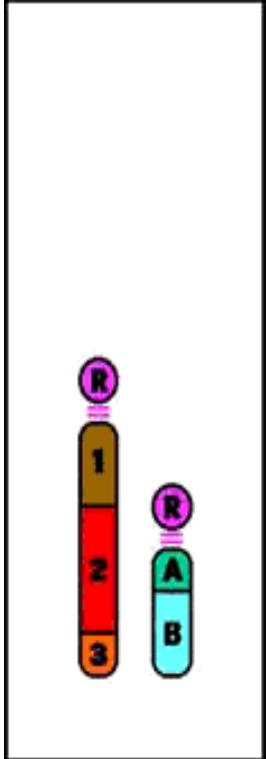


Trisomia

La formazione di tetravolti aiuta a capire: solo con la segregazione alternata si formano gameti normali o con traslocazione bilanciata, mentre le segregazioni adiacenti 1 e 2 portano alla traslocazione sbilanciata o alla trisomia

# traslocazioni robertsoniane (rob)

---



- coinvolgono i cromosomi acrocentrici 13, 14, 15, 21 e 22
- nessuna regione cromosomica è assente, perché questi contengono un braccio corto privo di geni che può risultare perduto con la fusione dei bracci q di due cromosomi acrocentrici
- La più frequente traslocazione Robertsoniana è la rob(13q14q) che rappresenta il 75% di tutte le rob
- segue poi la rob(14q21q) e la rob(21q21q)
- si formano in genere durante la meiosi femminile e comportano infertilità maschile o abortività ripetuta.

**rob**

## Percentuale alla nascita di figli con cariotipo sbilanciato da genitori con traslocazione robertsoniana

---

- t(13;14) M=F 1%
- t(14;21) F 15% M 2%
- t(21;22) F 10% M 5%
- t(21;21) M=F 100%

## Traslocazione sbilanciata

---

- maggiori sono le dimensioni cromosomiche, minore è la possibilità di una gravidanza a termine
- minori sono le dimensioni, maggiore è il rischio di un feto malformato
- Sesso del genitore donna>uomo (gli spermatozoi hanno il 7.5% di difetti contro l'1% degli oociti, ma sono selezionati)
- Il rischio aumenta se il difetto è stato accertato a partire da un figlio precedente con cariotipo sbilanciato

## rischio alla nascita di figli con cariotipo sbilanciato

---

- Se non vi sono stati casi in famiglia e la madre è eterozigote per una traslocazione reciproca il rischio è il 7%
- Se non vi sono stati casi in famiglia e il padre è eterozigote per una traslocazione reciproca il rischio è il 3%
- Se vi sono stati casi di traslocazioni sbilanciate in famiglia e la madre è eterozigote il rischio è il 14%
- Se vi sono stati casi di traslocazioni sbilanciate in famiglia e il padre è eterozigote il rischio è l'8%

- Le inversioni sono rare (meno di 1 caso su 1000) e a volte difficili da mettere in evidenza
- Possono essere semplici quando comprendono due punti di rottura su di un singolo cromosoma
- Sono pericentriche quando il segmento invertito contiene il centromero (es: 46, XX inv(3)p25q21)
- Le inversioni pericentriche dei cromosomi 1, 9, 16 e Y sono eteromorfismi citogenetici di normale riscontro in soggetti sani
- Le inversioni sono dette paracentriche se confinate ad uno dei due bracci (es: 46,XX. Inv(11)q21q23)
- L'eterozigote per un'inversione è un soggetto normale.

donna eterozigote per una traslocazione bilanciata X-autosoma

