



Definizione e Scopi della Consulenza Genetica

Marco Castori

U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma
A.O. San Camillo-Forlanini

Classificazione delle Malattie

Attualmente, tutte le patologie possono essere classificate in rapporto al contributo ambientale e/o genetico alla loro eziologia

Patologie comuni: condizione frequenti nella popolazione generale (frequenza > 1:2.000), eziologicamente complesse e dovute all'interazione di più fattori eziologici (genetici ed ambientali) spesso necessari ma non sufficienti alla loro instaurazione.

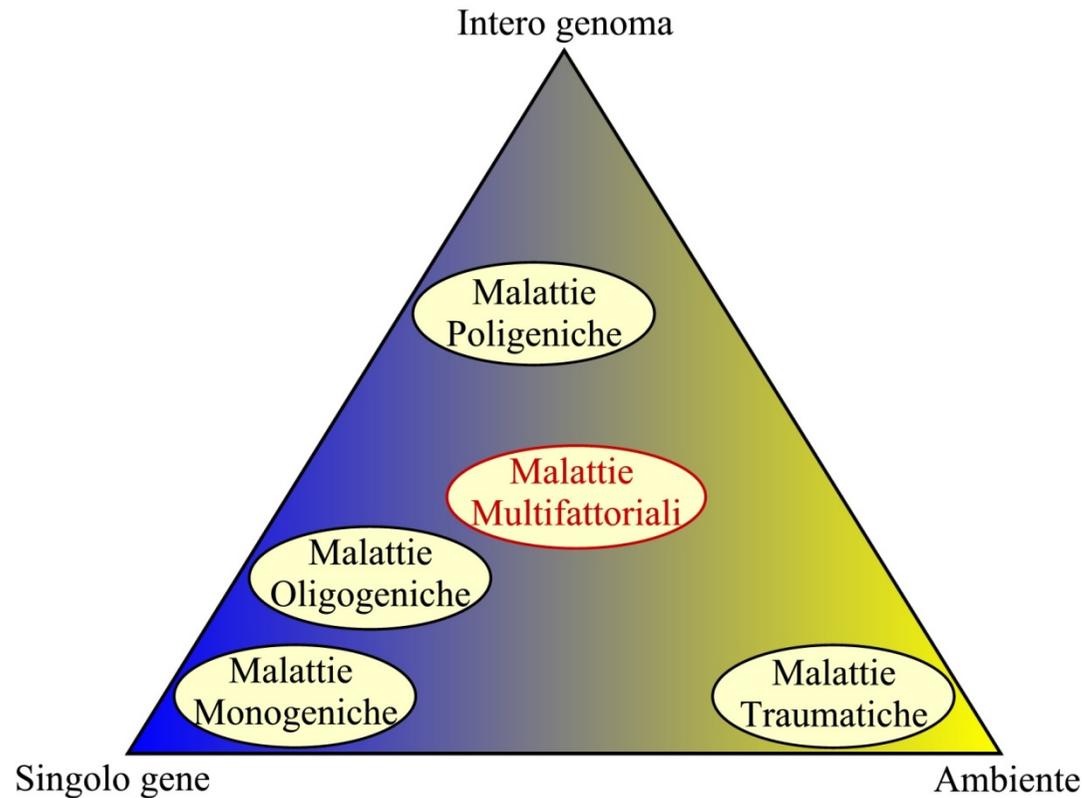
Esempi: ipertensione, diabete, psoriasi, cardiopatia ischemica

Patologie rare: condizione inusuali nella popolazione generale e nella pratica medica (frequenza < 1:2.000), generalmente riconducibili ad un singolo fattore eziologico (ad es., mutazione genica) necessario e sufficiente alla loro instaurazione.

Esempi: fibrosi cistica, distrofia muscolare di Duchenne, neurofibromatosi

Contributo della Genetica Medica alle Malattie Complesse

Le patologie comuni, in quanto complesse, risultano dall'interazione di più fattori, alcuni esterni (ad es., traumi e agenti infettivi) ed altri interni (ad es., varianti geniche).



Contributo della Genetica Medica alle Malattie Complesse

Patologie Complesse (classificazione)

Patologie oligogeniche: dovute alla coesistenza di varianti patogene in 2 o 3 geni

Patologie poligeniche: dovute alla coesistenza di varianti patogene in più di 3 geni

Patologie multifattoriali: dovute alla coesistenza di varianti geniche e *trigger* ambientali

Singolo gene

Patologie monogeniche

Penetranza incompleta, espressività variabile

Interazione genoma-ambiente (ecogenetica)

Variabilità prognostica ed alla risposta terapeutica

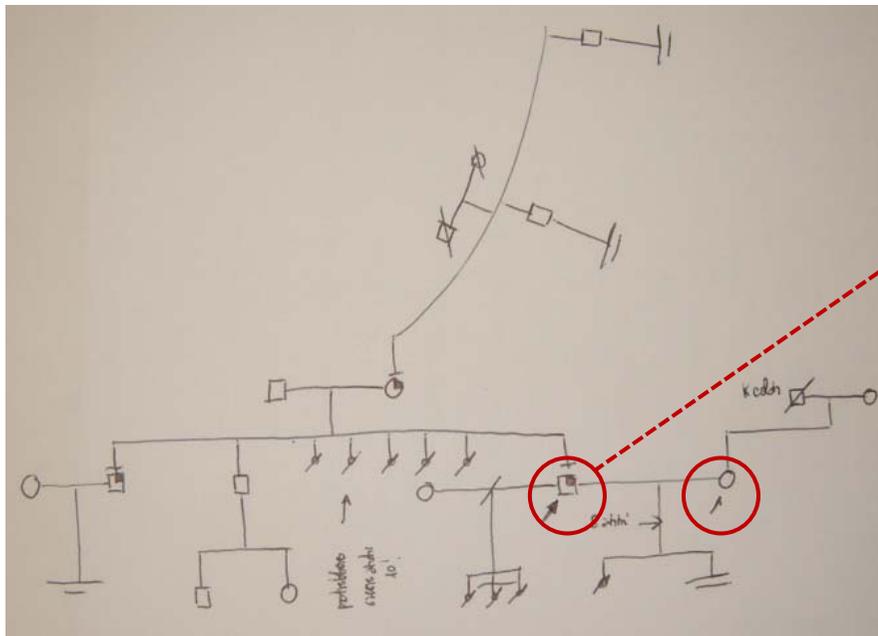
Ambiente

Patologie traumatiche

Contributo della Genetica Medica alle Malattie Complesse

Come, nel 2009, la Genetica Medica può contribuire al percorso clinico-assistenziale del paziente affetto da malattia complessa?

1) Identificazione causa rara di patologia comune (ad es., *infertilità*)



Numero di colture indipendenti allestite: 3
Tecniche di colorazione e bandeggio: RBG, Giemsa standard
Numero di cellule analizzate: 25
Livello medio di risoluzione: non inferiore a 400 bande
Diagnosi citogenetica: cariotipo maschile 46,XY t(8;13) (q22;q32)
Commento: Il paziente è portatore di una traslocazione apparentemente bilanciata fra il cromosoma 8 e il cromosoma 13. In caso di gravidanza della partner si consiglia l'analisi prenatale. Si consiglia di estendere l'analisi del cariotipo ai familiari.



Coppia infertile, familiarità per infertilità/poliabortività

Contributo della Genetica Medica alle Malattie Complesse

2) Individuazione di varianti geniche associate ai vari aspetti della patologia:

- *Rischio di sviluppare la patologia (test predittivo)*
- *Rischio di sviluppare specifiche complicanze (test prognostico)*
- *Rischio relativo all'uso di farmaci (test farmacogenetico)*

L'uso di questi test al momento è estremamente limitato e non fa per lo più parte dell'attuale pratica clinica. Esso richiederà:

1. Individuazione di programmi di prevenzione personalizzata
2. Validazione di marker biologici (polimorfismi) associati ad outcome chirurgico-terapeutici e prognostici
3. Implementazione e validazione di studi di farmacogenetica

Malattie Rare

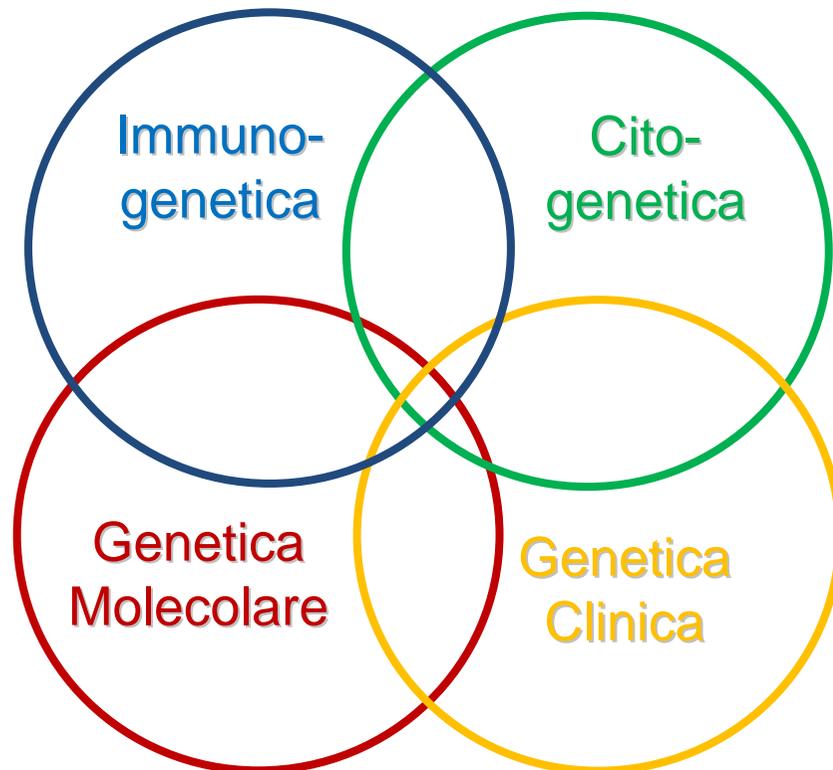
1. Una patologia è definita “rara” quando colpisce meno di 5 individui ogni 10.000.
2. Sono state al momento classificate non meno di 5.000 “malattie rare”.
3. Sebbene individualmente rare, complessivamente coinvolgono una percentuale significativa della popolazione europea (6-7%).
4. La maggior parte delle malattie rare sono croniche, invalidanti e per esse non esiste una terapia specifica.
5. Più dell’80% sono genetiche (in senso stretto).



Member of
EURORDIS
Rare Diseases Europe

Il Servizio di Genetica Medica

Genetica Medica: disciplina medica che si occupa della diagnosi delle malattie genetiche e partecipa all'assistenza dei pazienti e dei loro familiari con (i) la definizione della diagnosi, (ii) la stima dei rischi di ricorrenza, (iii) la pianificazione del monitoraggio di future gravidanze e (iv) coadiuvando gli interventi di altri specialisti sugli individui affetti e/o sui familiari



Servizio assistenziale complesso che prevede il coinvolgimento ideale di **più figure professionali** adeguatamente addestrate:

- ✓ Dirigenti: Medici e Biologi
- ✓ Tecnici di laboratorio
- ✓ Infermieri
- ✓ Personale amministrativo

Il Servizio di Genetica Medica

A quali domande deve poter rispondere un servizio integrato di Genetica Medica?

1. Qual'è stata la causa della patologia?
2. Che cosa implica la diagnosi per il paziente?
3. Che cosa implica la diagnosi per la famiglia?
4. Come si possono prevenire o diagnosticare precocemente possibili complicanze?
5. Qual'è il rischio di ripetizione della patologia e come si può monitorare tale rischio?
6. Di che vantaggi previdenziali e assistenziali può usufruire l'affetto e/o la famiglia?

Il Servizio di Genetica Medica

Ruolo della Genetica Medica nel SSN

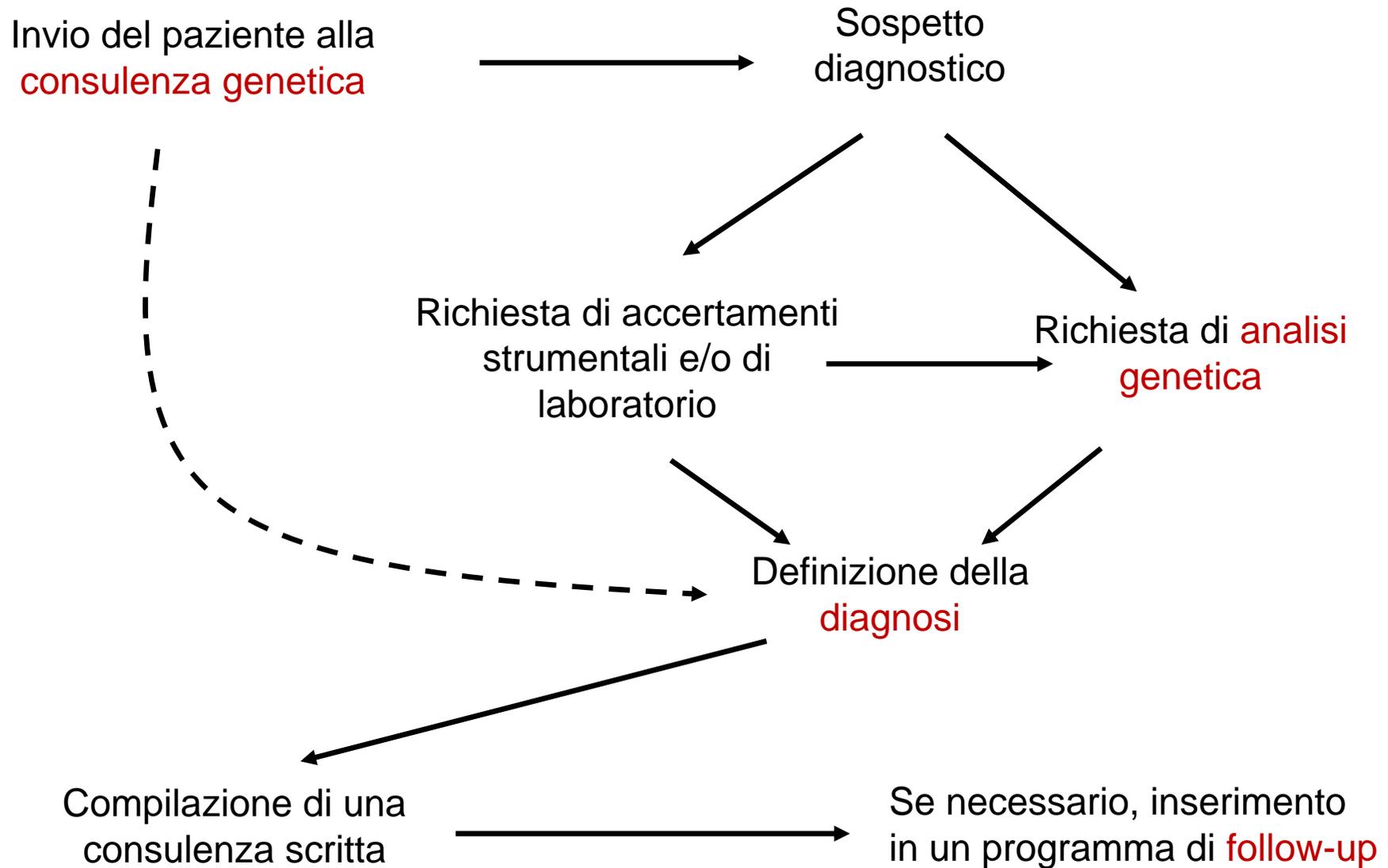
1. Stabilire o confermare una diagnosi eziologica (in accordo con le più recenti classificazioni)
2. Informare il paziente e/o i familiari sulla natura, caratteristiche ed evoluzione della patologia
3. Informare il paziente e/o i familiari riguardo le modalità di trasmissione ed il rischio di ricorrenza della patologia
4. Concordare, ove indicato, un programma adeguato di follow-up per la diagnosi precoce ed il monitoraggio di eventuali complicanze nel paziente e nei familiari “a rischio”
5. Stabilire l’opportunità di eseguire eventuali test genetici
6. Informare il paziente e/o i familiari riguardo l’utilità e, soprattutto, i limiti del test genetico proposto

Il Servizio di Genetica Medica

Il fulcro assistenziale di un servizio di Genetica Medica è la **consulenza genetica**. In questa sede si informa il paziente delle caratteristiche cliniche e genetiche della patologia. Inoltre, si stabilisce:

1. L'appropriatezza della diagnosi clinica formulata
2. La necessità di ulteriori accertamenti per la conferma diagnostica o per appurare ipotesi diagnostiche alternative
3. L'appropriatezza e la tempistica dell'analisi molecolare (se necessario)
4. Le implicazioni pratiche prospettiche e a posteriori dell'analisi genetica (se necessario)
5. Le modalità di follow-up di genetica clinica (se necessario)

Il Servizio di Genetica Medica



Il Servizio di Genetica Medica

Potenziati campi applicativi della relazione di consulenza genetica

1. Aumento della percezione della diagnosi e delle sue implicazioni da parte del paziente e/o dei suoi familiari
2. Reiterazione dell'informazione nel corso del tempo
3. Trasmissione invariata dell'informazione nell'ambito della famiglia
4. Strumento chiaro di comunicazione con il medico di base e con gli altri specialisti
5. Strumento efficace per l'ottenimento di specifiche prestazioni previdenziali (invalidità, inabilità, assegno di accompagnamento) e di esenzione dalla spesa sanitaria (Decreto Ministeriale n° 279 del 18-05-2001)

Tipologie di Consulenza Genetica

Attualmente, possono essere definite due grandi tipologie di consulenza genetica. La consulenza legata al test (*genetic counselling*) e la consulenza di genetica clinica (*clinical genetics evaluation*).

1. La **consulenza legata al test** è un servizio informativo e parzialmente decisionale relativo ad un test genetico richiesto da altro specialista (ad es., cariotipo per infertilità). Questa attività può essere svolta da personale medico e non medico (biologo)
2. La **consulenza di genetica clinica** è una valutazione clinica olistica atta principalmente alla definizione diagnostica di un quadro clinico complesso. Può essere svolta esclusivamente da personale medico.

**Non direttività della
comunicazione**

Strumenti della Consulenza Genetica

Doti (innate o acquisite) necessarie per una corretta esecuzione di una consulenza genetica:

1. Elevate capacità relazionali
2. Capacità di ascolto e mediazione
3. Memoria
4. Sguardo acuto ed attento ai dettagli
5. Attitudine al ragionamento ed alla riflessione
6. Familiarità con il calcolo
7. Interesse verso l'aggiornamento continuo



Strumenti della Consulenza Genetica



Strumenti della Consulenza Genetica

Basi nozionistiche essenziali per una adeguata consulenza di genetica clinica:

1. Basi genetiche di malattie mendeliane, non mendeliane e complesse
2. Principi di genetica statistica e di popolazione
3. Principi di medicina interna (fisiopatologia)
4. Principi di pediatria generale (fisiopatologia, screening neonatale)
5. Principi di ginecologia/ostetricia/andrologia (fisiopatologia della fertilità e della gravidanza)
6. Principi di diagnostica per immagine
7. Principi di semeiotica dermatologica
8. Profonda conoscenza dell'embriologia e della fisiopatologia fetale
9. Profonda conoscenza dell'antropometria e della dismorfologia
10. Profonda conoscenza degli aspetti diagnostici e genetici di una o più branche della medicina (neurologia, oncologia, patologie del ricambio, dermatologia...)

Fasi della Consulenza Genetica

1. Anamnesi personale prossima (motivo della consulenza) e remota
2. Anamnesi familiare con costruzione dell'albero genealogico
3. Esame obiettivo (generale, antropometrico e dermatologico)
4. Revisione del materiale clinico già raccolto
5. Richiesta di accertamenti diagnostici strumentali e/o di laboratorio

Consultando: chi richiede la consulenza (affetto o non affetto)

Probando: chi è affetto da una patologia e pone per la prima volta la famiglia all'attenzione del consulente

Paziente (cliente): chiunque richiami l'attenzione del consulente (consultando, probando, familiari affetti e non affetti)

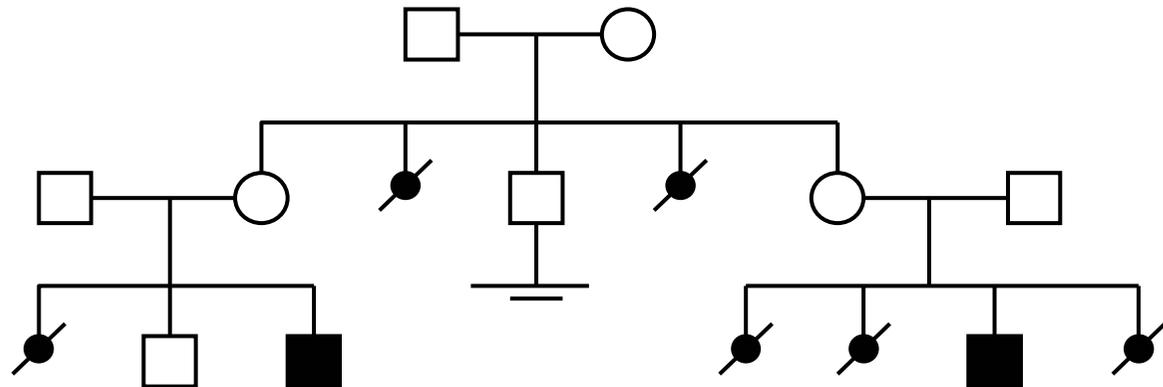
Fasi della Consulenza Genetica: Anamnesi

1. Focalizzare rapidamente qual è il motivo della richiesta di consulenza
2. Spiegare al consultando a cosa serve una consulenza genetica
3. Raccogliere informazioni relative alla storia clinica prossima e remota per una conferma della diagnosi (o formulazione di ipotesi diagnostiche alternative)



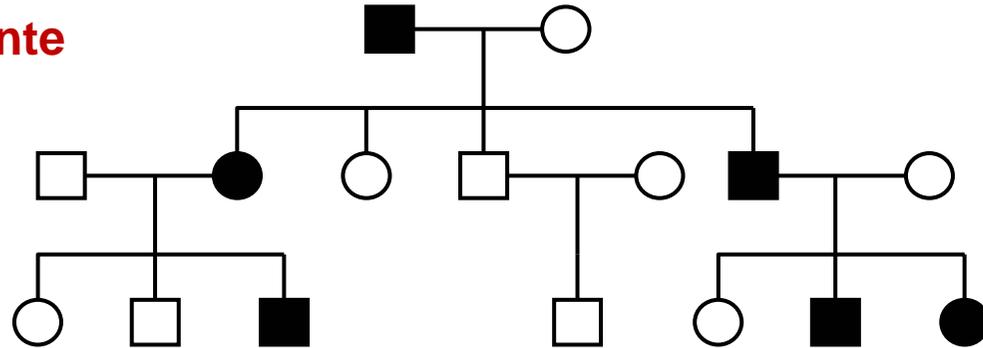
Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

1. Fase importante e peculiare della consulenza genetica
2. Si basa su una simbologia codificata internazionalmente
3. Richiede pazienza, capacità di ascolto ed interpretative
4. Deve comprendere almeno 3 generazioni (sino ai cugini primi del consultando)
5. Particolare attenzione a fenomeni mutazionali “de novo”, di consanguineità, penetranza incompleta ed espressività variabile



Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

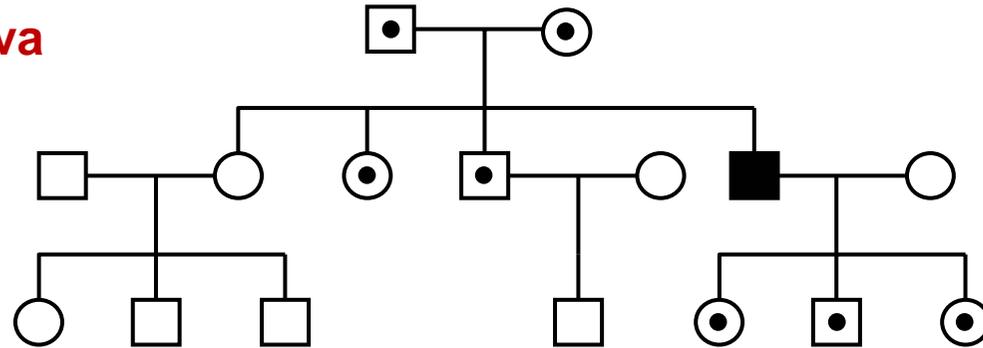
Patologia autosomica dominante
(AD)



1. Trasmissione verticale da un affetto al 50% in media dei figli
2. Sono affetti sia maschi che femmine
3. Trasmettono sia i maschi che le femmine
4. Presente trasmissione maschio-maschio

Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

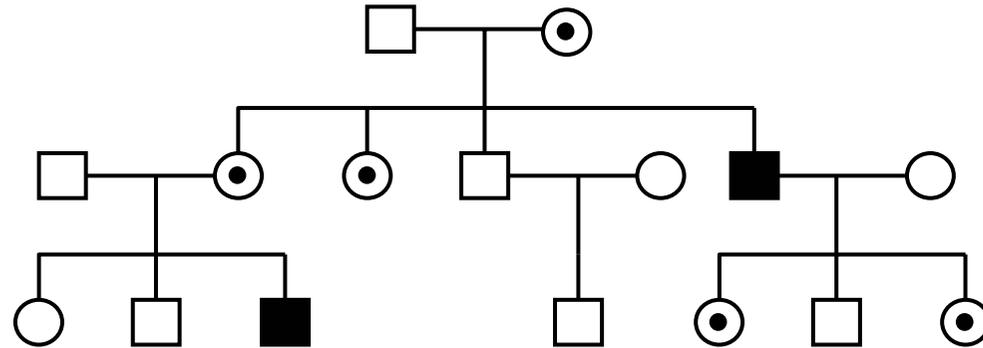
Patologia autosomica recessiva
(AR)



1. Trasmissione orizzontale da due individui sani e portatori al 25% in media dei figli\è
2. Sono affetti sia maschi che femmine
3. I figli degli affetti sono tutti sani e portatori

Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

Patologia X-linked recessiva
(XLR)



1. Trasmissione diagonale da una madre portatrice al 50% in media dei figli maschi
2. Le figlie femmine di madri portatrici sono anch'esse portatrici con una probabilità del 50%
3. I maschi affetti hanno tutti figli sani e figlie sane e portatrici

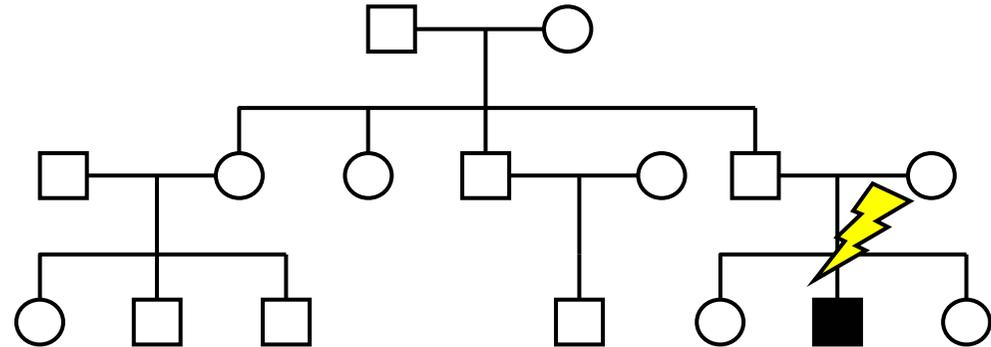
Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

Modelli di trasmissione più rari (da considerare solo in casi eccezionali):

1. X-linked dominante
2. Mutazioni dinamiche
3. Mutazioni mitocondriali (trasmissione matrilineare)

Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

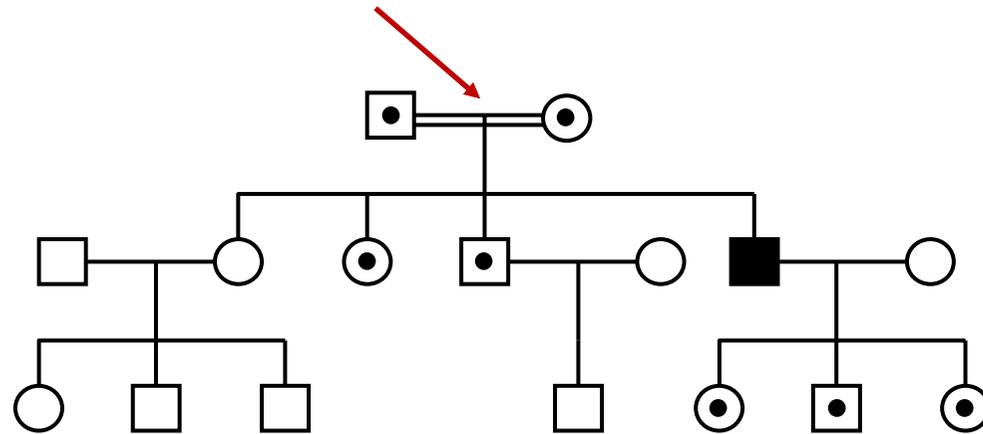
Mutazione “de novo”



1. In un albero genealogico con storia familiare negativa una patologia genetica può comparire come evento mutazionale nuovo, avvenuto durante la gametogenesi di uno dei due genitori.
2. Il probando è affetto e quindi a rischio di trasmettere la mutazione alle generazioni future.
3. I familiari non sono portatori e quindi non hanno rischio aumentato di ammalarsi e/o di trasmettere la patologia

Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

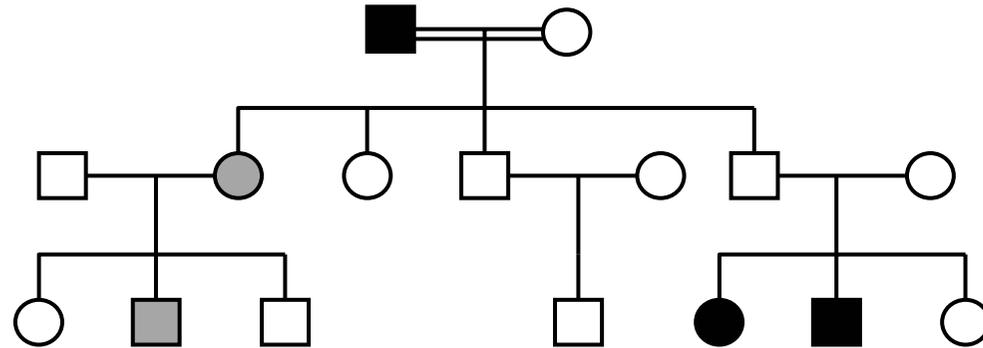
Consanguineità



1. Le patologie autosomiche recessive sono più frequenti tra figli di consanguinei.
2. Questo deriva dal fatto che i consanguinei condividono con maggiore frequenza rispetto ai non consanguinei un allele-malattia trasmesso da un unico avo comune.
3. Consanguineità accertata (riferita dal consultando) o presunta (stesso cognome, stesso paese di origine) deve essere indagata accuratamente, soprattutto in caso di sospetta patologia autosomica recessiva.

Fasi della Consulenza Genetica: Albero Genealogico

**Penetranza incompleta,
espressività variabile**



1. Soprattutto nelle malattie autosomiche dominanti, la patologia ha manifestazioni cliniche molto variabili anche all'interno della stessa famiglia (*intrafamilial variability*).
2. Ciò determina che alcuni individui possono non manifestare la patologia con "salto generazionale" (penetranza incompleta) o che altri presentino quadri clinici molto diversi rispetto a quello del probando (espressività variabile).

Fasi della Consulenza Genetica: Accertamenti

1. Rivalutare direttamente ed accuratamente la documentazione già disponibile
2. Richiedere documentazione qualora non portata in visione
3. Dedicare il tempo dovuto alla consultazione
4. Prescrivere eventuali accertamenti necessari per la conferma della diagnosi o di alternative diagnostiche verosimili

Fasi della Consulenza Genetica: Accertamenti

Caso Clinico

- ❖ Coppia sana e non consanguinea
- ❖ Precedente ed unica gravidanza esitata in decesso neonatale
- ❖ Preeclampsia materna con parto pretermine d'urgenza, sofferenza al parto
- ❖ Decesso per supposta anomalia vascolare cerebrale
- ❖ Contestuale presenza di cardiopatia congenita

Revisione documentazione

Ecografia transfontanellare clinica

Indagine eseguita con sonda da 8 Mhz, alla nascita
Strutture della linea mediana in asse normorappresentate
Scissura interemisferica e spazi pericefalici nei limiti
VVLL simmetrici apparentemente non dilatati (GMH intraventricolare)
GMH di II° grado bilateralmente, in fase parzialmente cistica (a DX diam 1,6x0,93 cm; a SX 1,25x 1 cm)
Iperecogenicità diffusa del parenchima; stria iperecogena più intensa in corrispondenza dei gangli della base di DX.
Cavo del setto e ampio cavum verge
IR 0,89 cereb ant.
Si allegano 17 immagini
Controlli ravvicinati

Ecografia cardiaca

Analisi della cinesi segmentaria:		SIV inf.	SIV ant.	p.ANT.	p.LAT.	p.POST.	p.INF.
Normocinesia = p.1	Basale:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ipocinesia = p.2	Medio:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acinesia = p.3	Apicale:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Discinesia = p.4							
n.x1:	n.x2:	n.x3:	n.x4:	Punteggio di asinergia-WMSI: 0,0		Estensione %: 0%	

MITRALE: Nella norma.

AORTA: Valvola aortica bicuspid, normomobile, continente.

PERICARDIO: Nella norma.

CONCLUSIONI: Valvola aortica bicuspid. Piccolo aneurisma della fossa ovale.



- ❖ Cardiopatia: valvola bicuspid (variante anatomica), aneurisma FO (secondario sofferenza)
- ❖ Patologia cerebrale: emorragia postasfittica non su base malformativa
- ❖ Rischio di ricorrenza non genetico

Applicazioni della Consulenza di Genetica Clinica

Specifiche applicazioni:

- Consulenza preconcezionale
- Consulenza prenatale (patologia fetale)
- Consulenza teratologica (esposizione a sostanze teratogene)
- Consulenza di genetica pediatrica
- Consulenza di genetica in età adulta (patologie mendeliane misconosciute e/o ad insorgenza tardiva)

Consulenza Preconcezionale

Valutazione del rischio e pianificazione monitoraggio per coppie che stanno progettando una gravidanza.

1. Anamnesi personale e familiare (albero genealogico)
2. Individuazione potenziali rischi specifici
3. Identificazione dei soggetti affetti e potenzialmente a rischio
4. Pianificazione eventuali accertamenti di laboratorio
5. Applicazione dei rischi generici
6. Comunicazione dei rischi e delle modalità di monitoraggio tramite relazione scritta

Consulenza Preconcezionale

Rischi di base:

- ❖ Rischio riproduttivo di specie: 2-3% alla nascita, 4-6% entro i 5 anni di vita
- ❖ Eventuale aumento del rischio generico dovuto a consanguineità
- ❖ Rischio cromosomico per età

Maternal age (years)	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	XXY	All chromosome anomalies
35	3.9	0.5	0.2	0.5	8.7
36	5.0	0.7	0.3	0.6	10.1
37	6.4	1.0	0.4	0.8	12.2
38	8.1	1.4	0.5	1.1	14.8
39	10.4	2.0	0.8	1.4	18.4
40	13.3	2.8	1.1	1.8	23.0
41	16.9	3.9	1.5	2.4	29.0
42	21.6	5.5	2.1	3.1	37.0
43	27.4	7.6		4.1	45.0
44	34.8			5.4	50.0
45	44.2			7.0	62.0
46	55.9			9.1	77.0
47	70.4			11.9	96.0

Consulenza Preconcezionale

Raccomandazioni:

- Razionalizzazione dei rischi
- Prevenzione farmacologica (acido folico 0,4-4 mg/die) dei difetti di chiusura del tubo neurale, cardiopatie congenite e schisi facciali
- Prevenzione e diagnosi/trattamento precoce di patologie materne a potenziale teratogeno (diabete materno, patologia tiroidea, LES, pemfigo, miastenia gravis, ecc) – *in collaborazione con il ginecologo curante*
- Instaurazione di programmi di evitamento a sostanze teratogene (alcol, fumo di sigaretta - ? -, specifici farmaci e agenti infettivi, ecc) – *in collaborazione con il ginecologo curante*
- Supporto nella scelta cosciente tra diagnosi prenatale invasiva (villocentesi ed amniocentesi) per patologia cromosomica rispetto a quella non invasiva (bi- e tri- test)
- Supporto per la scelta di un centro di diagnosi ecografica prenatale competente

Consulenza Preconcezionale

Campagna di sensibilizzazione alla prevenzione dei difetti congeniti dell'ISS

Network Italiano Promozione Acido Folico
per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti



Acido Folico

RACCOMANDAZIONE PER LA RIDUZIONE
DEL RISCHIO DI DIFETTI CONGENITI




WWW.ISS.IT/CNMR
Centro Nazionale Malattie Rare

Raccomandazione

Si raccomanda che le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno **0,4 mg** al giorno di **Acido Folico** per ridurre il rischio di difetti congeniti.



È fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Che cos'è l'Acido Folico?



È una vitamina del gruppo B (B9) essenziale durante le prime fasi della gravidanza per il normale sviluppo del cervello, colonna vertebrale, scheletro, cuore, rene e parete addominale del nascituro.



Consulenza Preconcezionale

Perché?

È dimostrato che l'assunzione regolare di **Acido Folico**, iniziata prima del concepimento, riduce il rischio di difetti del tubo neurale del 50-70%.

Tale supplementazione potrebbe anche ridurre il rischio di altri difetti congeniti nel loro insieme (riduzione stimabile intorno al 10-20%) tra cui alcuni relativamente comuni come le cardiomiopatie congenite e le labiopalatoschisi.



Che cosa sono i Difetti del Tubo Neurale (DTN)?

DTN

Sono malformazioni congenite dovute ad una difettosa chiusura del tubo neurale cioè la struttura embrionale da cui originano il cervello e la colonna vertebrale. Questo comporta patologie molto importanti e invalidanti, fra le quali la spina bifida.



Quanto?



Per ridurre il rischio dell'insorgenza di difetti congeniti, oltre ad una alimentazione corretta ed equilibrata ricca in frutta (es. arance, mandarini,



clementini, succhi freschi di agrumi) e verdura (es. spinaci, carciofi, indivia, bieta, broccoli, cavoli), è necessaria una supplementazione giornaliera, iniziata almeno un mese prima del concepimento (vedi Figura A), di almeno 0,4 mg.



Nelle donne che presentano riconosciuti fattori di rischio per DTN ed altre malformazioni suscettibili di riduzione del rischio con **Acido Folico** (es. precedente figlio con malformazioni, altri casi in famiglia, diabete o epilessia) sono raccomandati 4-5 mg al giorno.



Consulenza Prenatale

“Momento” della consulenza genetica

Epoca prenatale
(evidenza ecografica, citogenetica)

Epoca
postnatale

- ✓ Richiesta principalmente a scopo prognostico
- ✓ Rapidità nella formulazione
- ✓ Chiarezza vs non direttività
- ✓ Accanimento diagnostico vs limiti temporali dell'IVG
- ✓ Uso limitato di accertamenti

- ✓ Richiesta a scopo riproduttivo e gestionale
- ✓ No caratteri di urgenza
- ✓ Esaustività
- ✓ Accuratezza diagnostica
- ✓ Ampia gamma di indagini strumentali e di laboratorio

Consulenza Prenatale

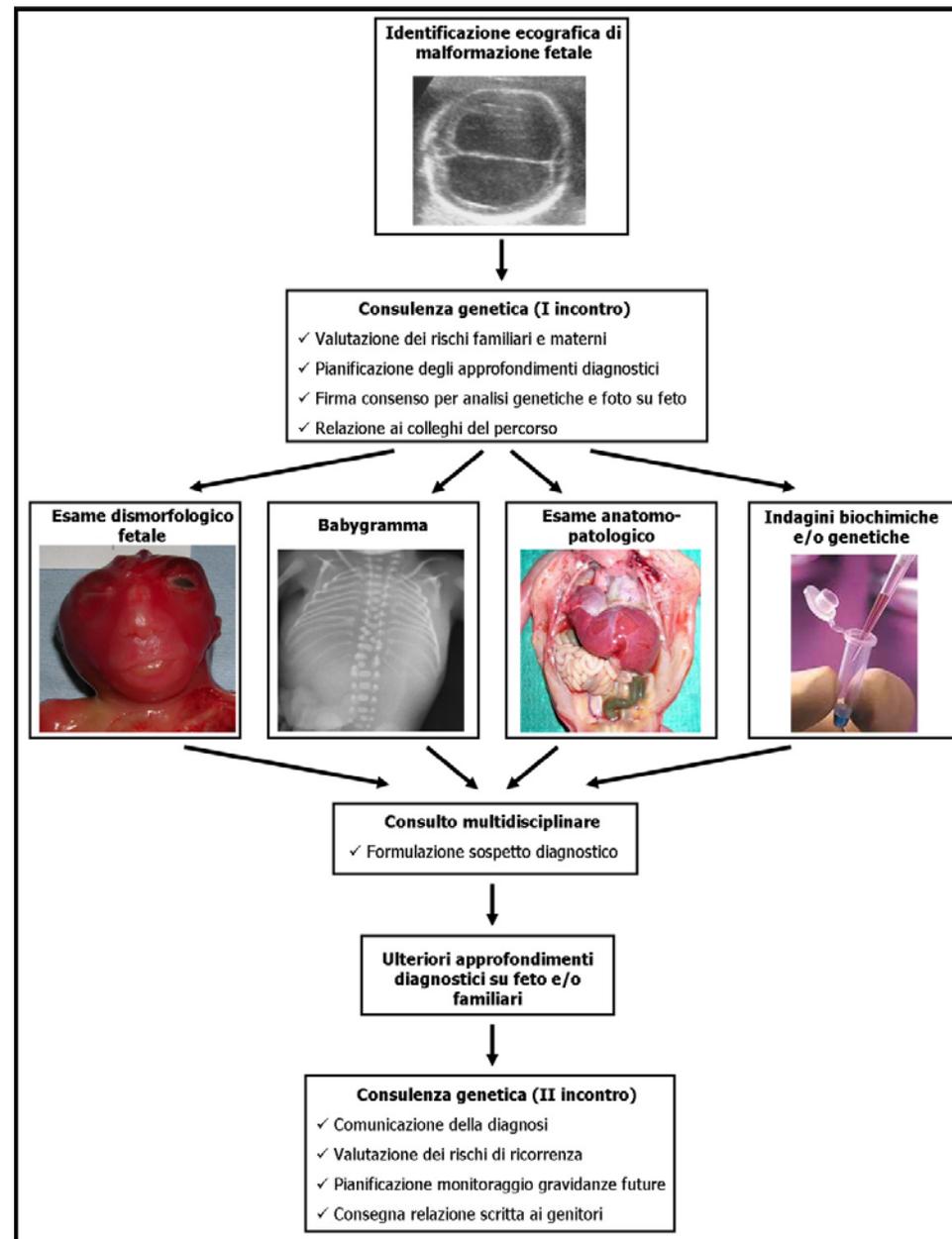
I Consulenza

- ❖ Informare la coppia delle implicazioni dirette dell'anomalia riscontrata
- ❖ Informare la coppia della probabilità e della tipologia di anomalie associate
- ❖ Pianificare indagini di accertamento diagnostico in caso di IVG

II Consulenza: dopo interruzione volontaria di gravidanza (IVG)

- ❖ Comunicazione della diagnosi (o "non-diagnosi") definitiva
- ❖ Comunicazione dei rischi riproduttivi per la coppia e per i consanguinei
- ❖ Pianificazione modalità di monitoraggio future gravidanze

Consulenza Prenatale

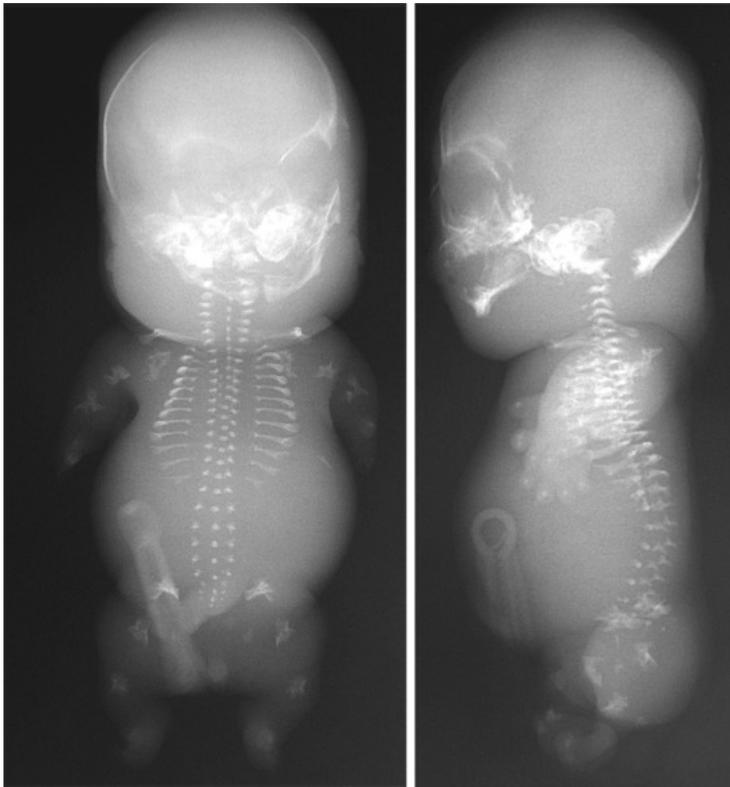


Consulenza Prenatale

Caso Clinico

- ❖ Coppia sana, apparentemente non consanguinea ma proveniente dallo stesso piccolo paese
- ❖ Precendente gravidanza decorsa regolarmente
- ❖ Attuale gravidanza: evidenza ecografica (XXII settimane) di grave patologia scheletrica del feto

Interruzione volontaria di gravidanza



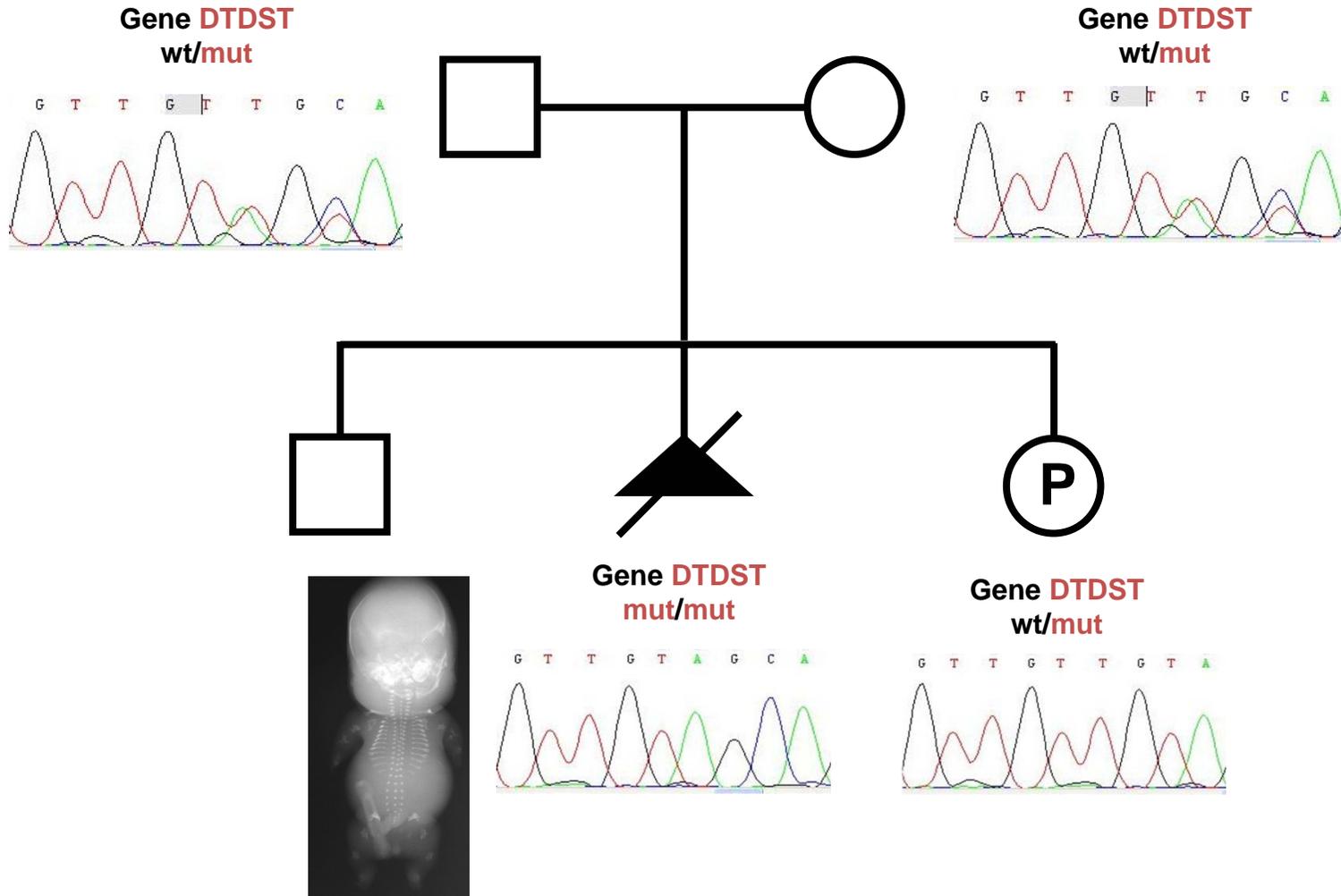
Acondrogenesi tipo 1B

- ❖ Displasia scheletrica (patologia genetica dell'osso) letale a trasmissione AR
- ❖ Grave accorciamento degli arti
- ❖ Grave ipoplasia toracica
- ❖ Insufficienza respiratoria invariabilmente letale

Consulenza Prenatale



Analisi molecolare → Identificata **mutazione patogena** (gene DTDST)
Possibile diagnosi prenatale (**villocentesi**) per future gravidanze



Consulenza Teratologica

Scopi della consulenza teratologica:

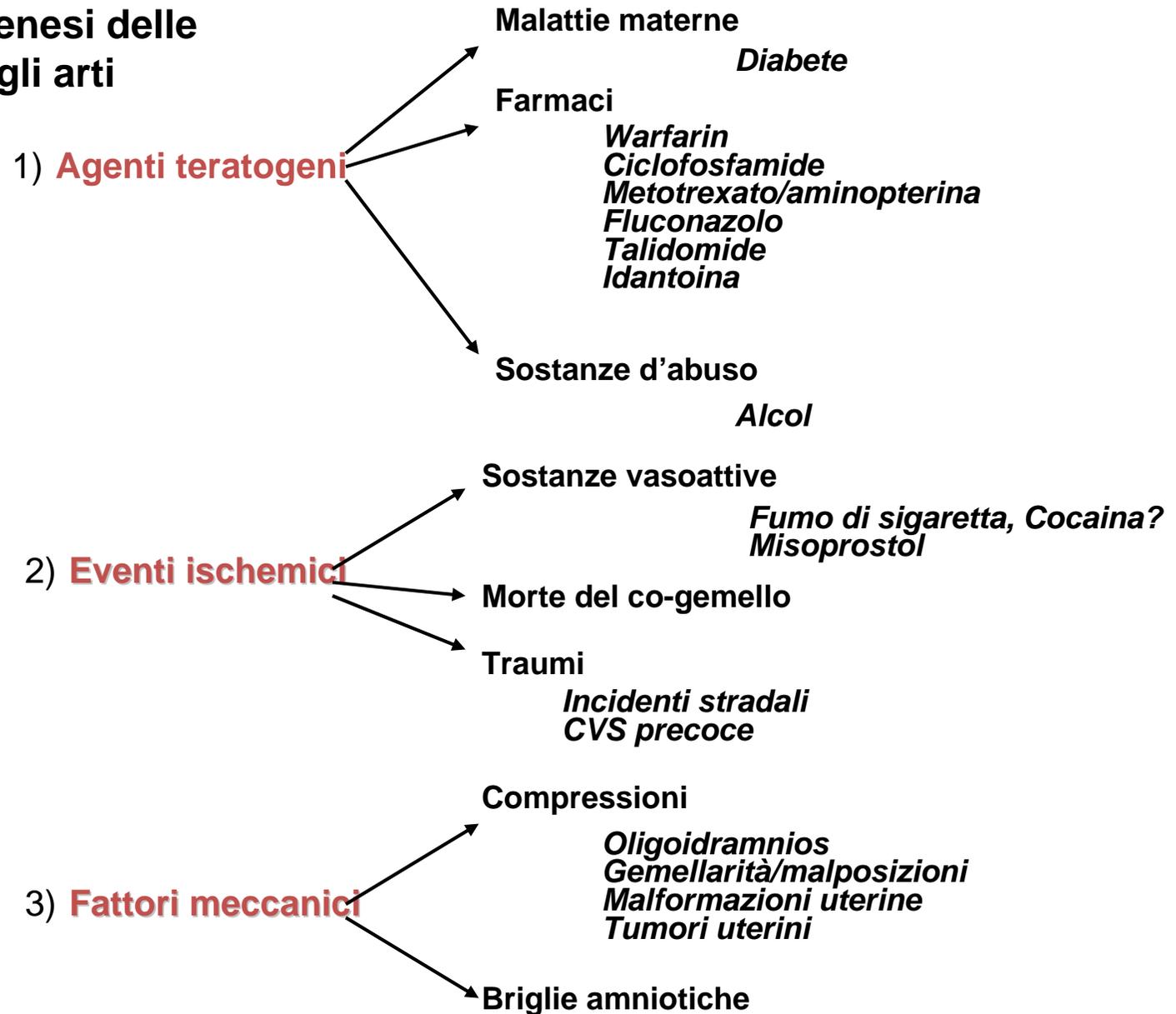
- ❖ Valutazione dei rischi riproduttivi connessi ad un fattore di rischio esogeno noto
- ❖ Pianificazione di un adeguato programma di prevenzione o abbassamento del rischio
- ❖ Interpretazione dei rischi fetali connessi all'esposizione inattesa ad una sostanza potenzialmente teratogena di una gravidanza in atto

Gli agenti teratogeni sono potenzialmente numerosi, il loro effetto è dipendente da: (i) dose, (ii) durata di esposizione, (iii) periodo di esposizione, (iv) co-somministrazione/mancata somministrazione di altre sostanze, (v) suscettibilità individuali

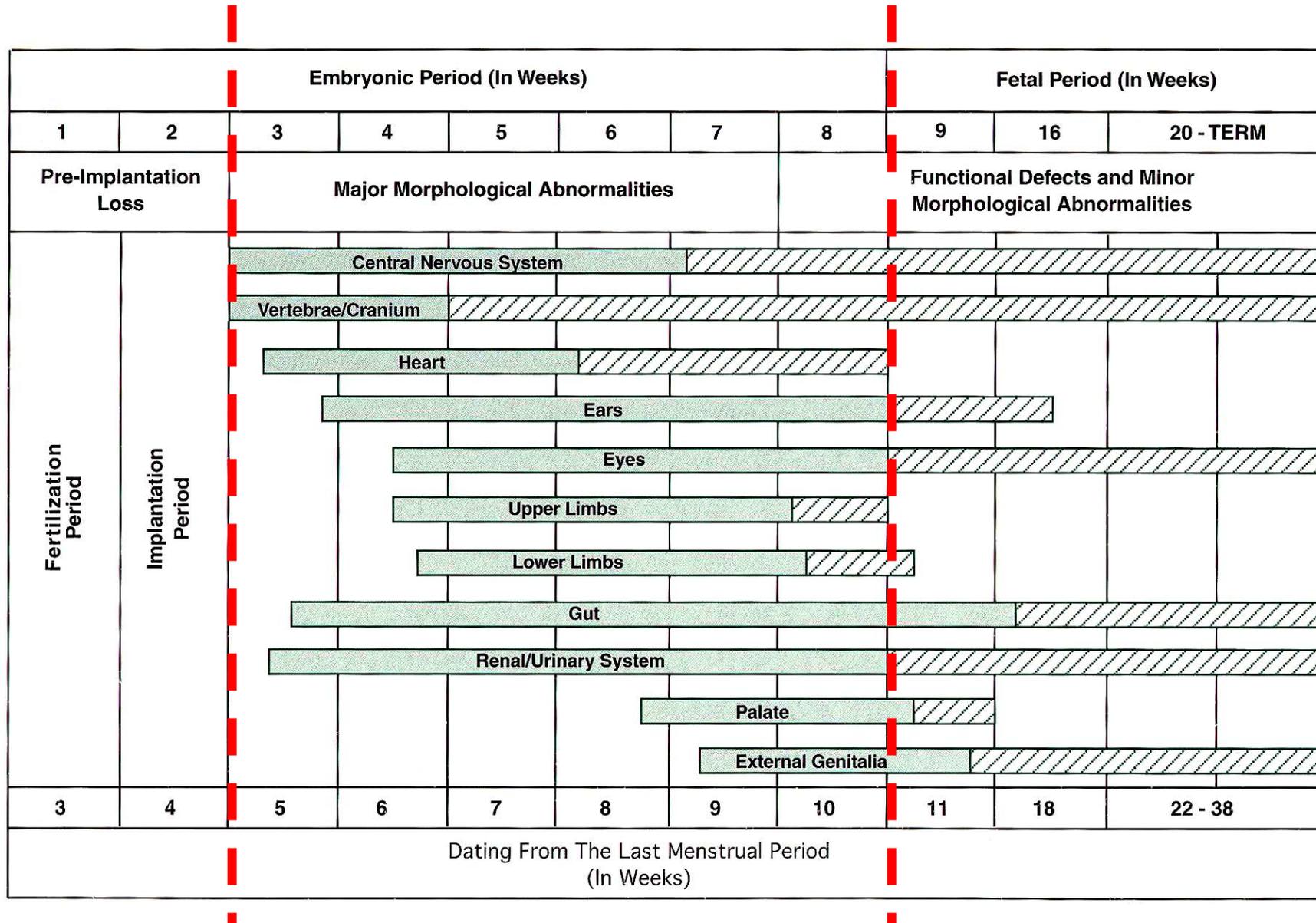
Consulenza

Teratologica

Esempio: teratogenesi delle malformazioni degli arti



Consulenza Teratologica



Consulenza Teratologica

Caso Clinico

- ❖ Familiarità negativa
- ❖ Lieve ritardo cognitivo
- ❖ Dismorfismi facciali peculiari
- ❖ Sindattilia alle mani ed ai piedi

Sindattilia



Consulenza Teratologica

All'anamnesi familiare:

- ❖ Madre epilettica sin da piccola
- ❖ Assunzione durante tutta la gravidanza di acido valproico (1.000 mg/die) combinato con altri antiepilettici

Identificazione rapporto causa-effetto (embriopatia da antiepilettici)

Raccomandazioni per future gravidanze:

- ❖ Riduzione della dose di acido valproico al di sotto di 600 mg/die
- ❖ Preferire la monoterapia
- ❖ Assunzione di acido folico ad alte dosi (4 mg/die)

Consulenza di Genetica Pediatrica

La consulenza di genetica pediatrica è spesso richiesta per la presenza di difetti congeniti, malformazioni e patologie di interesse dermatologico.

Alle difficoltà oggettive relative alla diagnosi si aggiungono anche quelle relative alle preoccupazioni dei genitori e/o del personale sanitario.

Aspetti principali delle consulenze pediatriche:

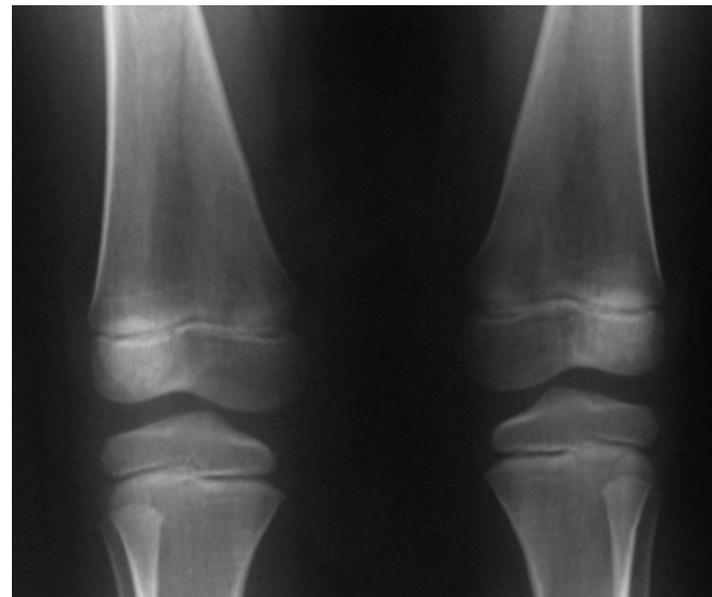
- ❖ **Accertamento della diagnosi**, spesso dopo richiesta di approfondimenti strumentali e/o di laboratorio
- ❖ **Formulazione di una prognosi** e supporto ai colleghi per l'instaurazione di una terapia e di un programma di follow-up
- ❖ **Valutazione dei rischi di ricorrenza** anche tramite test genetici per monitoraggio future gravidanze (coppie giovani!)

Consulenza di Genetica Pediatrica

Caso Clinico

- ❖ Bimbo di 4 anni e 1/2 , familiarità negativa
- ❖ Ripetuti episodi di paralisi del facciale
- ❖ Progressiva iperostosi del cranio
- ❖ Genitori molto preoccupati per il futuro del piccolo e per le loro future gravidanze

Consulenza di Genetica Pediatrica



Consulenza di Genetica Pediatrica

Diagnosi clinica: **displasia craniometafisaria**

Rischi correlati: stenosi canali nervi cranici

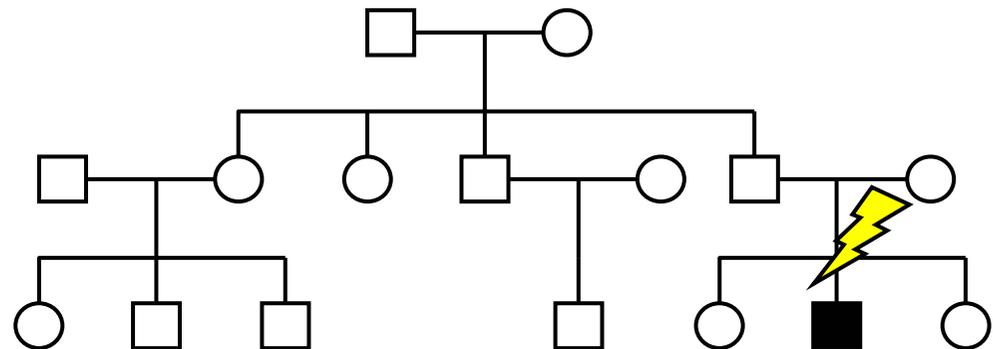
Raccomandazioni: valutazioni periodiche ORL, audiometrico e oculistico

Prognosi: no rischio di ritardo mentale, crescita staturo-ponderale regolare (eccesso di peso corporeo), progressivo miglioramento estetico del volto

Mutazione “de novo” (AD) nel gene *ANKH*



Rischio di ricorrenza trascurabile per le future gravidanze!



Consulenza di Genetica Pediatrica

Caso Clinico

- ❖ Nella neonatologia del nostro presidio viene ricoverato un neonato con numerose erosioni cutanee congenite a carattere progressivo
- ❖ Il personale sanitario è particolarmente allarmato (Rischio di sepsi! Prognosi?)
- ❖ Viene richiesta la consulenza genetica per una vaga familiarità per lesioni cutanee



Consulenza di Genetica Pediatrica

Alla valutazione clinica: **eritrodermia ittiosiforme congenita bollosa**

Patologia ereditaria della cute potenzialmente grave

Viene convocata la famiglia per approfondimenti



Molti familiari in abs hanno cheratodermia palmoplantare e raccontano di lesioni bollose alla nascita

Riformulazione della diagnosi:

Cheratodermia palmoplantare epidermolitica

Prognosi molto favorevole!