

TANDEM 2008/09

# GENETICA MEDICA

Prof Alberto E.Turco

[alberto.turco@univr.it](mailto:alberto.turco@univr.it)

Lezione 4 – Lunedì 2.3.2009

## **CONSULENZA GENETICA DIAGNOSI PRENATALE GENETICA CLINICA**

# CONSULENZA GENETICA

ATTO MEDICO COMPLESSO ATTRAVERSO CUI PAZIENTI (CLIENTI) O PARENTI A RISCHIO DI MALATTIA DI PROBABILE ORIGINE GENETICA, SONO INFORMATI E CONSIGLIATI (PROCESSO EDUCATIVO) SULLA NATURA E CONSEGUENZE DELLA MALATTIA STESSA (DIAGNOSI E PROGNOSI), SULLE PROBABILITÀ DI SVILUPPARE LA MALATTIA E/O DI TRASMETTERLA ALLA PROLE (RISCHI), SULLE POSSIBILITÀ DI PREVENZIONE, GESTIONE E TRATTAMENTO, NONCHÉ SULLE OPZIONI DISPONIBILI IN AMBITO DI PIANIFICAZIONE FAMILIARE

*(HARPER, 1988; KELLY, 1986).*

# FASI DELLA CONSULENZA GENETICA

*Diagnosi:* si basa su anamnesi familiare, cartelle cliniche, indagini di laboratorio, accertamenti strumentali ecc..

*Definizione del rischio*

*Comunicazione alla famiglia*

*Discussione* delle scelte correlate alla diagnosi e al rischio

*Follow-up e supporto*

# OBIETTIVI DELLA CONSULENZA GENETICA

Aiutare il consultando, la coppia o la famiglia a:

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

(Am. Soc. Hum. Genet., 1975)

# ALCUNE OPINIONI ERRATE SULL'EREDITARIETA' RIPORTATE DALLE COPPIE IN CORSO DI CG.

- Malattia congenita = Malattia ereditaria
- Se il I° figlio è affetto da malattia AR i 3 successivi non saranno malati
- Un caso isolato (o sporadico) indica che non si tratta di malattia genetica

# CONSULENZA GENETICA: ALCUNE SITUAZIONI PARADIGMATICHE

- Consultando malato (probando, caso indice)
  - Madre portatrice
  - Fidanzati cugini
- Il malformato/nato morto
  - Poliabortività
- La coppia infertile/sterile
  - Madre "attempata"
  - Malato futuro...

# COPPIE CON ANAMNESI NEGATIVA

SI RACCOMANDA A TUTTE LE COPPIE DI SOTTOPORSI  
PRIMA DEL CONCEPIMENTO AD UNA ANALISI DEL SANGUE  
(EMOCROMO) PER ESCLUDERE CONDIZIONI DI  
PORTATORI DI BETA-TALASSEMIA

ALTRI ESAMI: GRUPPO, TORCH\*

(\*Toxo, Rosolia, CMV, Herpes )

NON VI E' INDICAZIONE ALL'ESECUZIONE  
DEL CARIOTIPO

# ANAMNESI POSITIVA....

- Consanguineità
  - Origini geografiche
- Teratogenesi (es. farmaci, RX)
- Malformazioni congenite
  - Deficit sensoriali
  - Morti ricorrenti
- Ritardo di crescita (pre e postnatale)
  - Ritardo mentale
- Malattie neurologiche

# CAUSE DI RICHIESTA DI CG

- Presenza in famiglia di un affetto (di solito un figlio) da m. genetica o malformativa
- Ritardo mentale in un familiare
- Rischio riproduttivo (età materna avanzata, aborti ripetuti, screening biochimico)
- Consanguineità parentale
- Esposizione fetale a teratogeni
- Identificazione di portatori sani di m. recessiva
- Anomalia cromosomica in corso di DPN

# COSTRUIRE UN PEDIGREE

La raccolta di informazioni genetiche rappresenta il primo e più importante passo della CG

- Chiedere specificatamente di morti neonatali, perinatali e aborti
- Chiedere su possibile consanguineità
- Tenere a mente una possibile illegittimità
- Indagare entrambi i lati della coppia, anche in caso di malattia dominante (questo anche aiuta a ridurre i complessi di colpa di uno dei due partner)
- Scrivere nome e cognome e la data di nascita
- Cognome da signorina delle donne sposate (nelle malattie X-linked il cognome degli affetti cambia)
- Indirizzo e telefono dei membri familiari importanti (ad esempio per ottenere cartelle cliniche ospedaliere, o per successivi contatti con parenti)

Es. Informazione medica in forma  
testuale

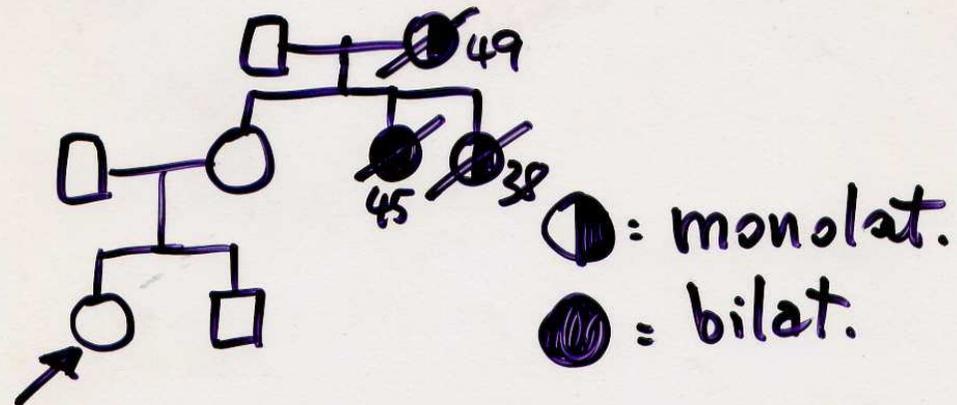
“La nonna della Sig.ra XX e  
2 zie sono decedute per  
ca. mammario”

# Pedigree: strumento efficace e rapido per diagnosi genetica e stime di rischio

Es. Informazione medica in forma testuale

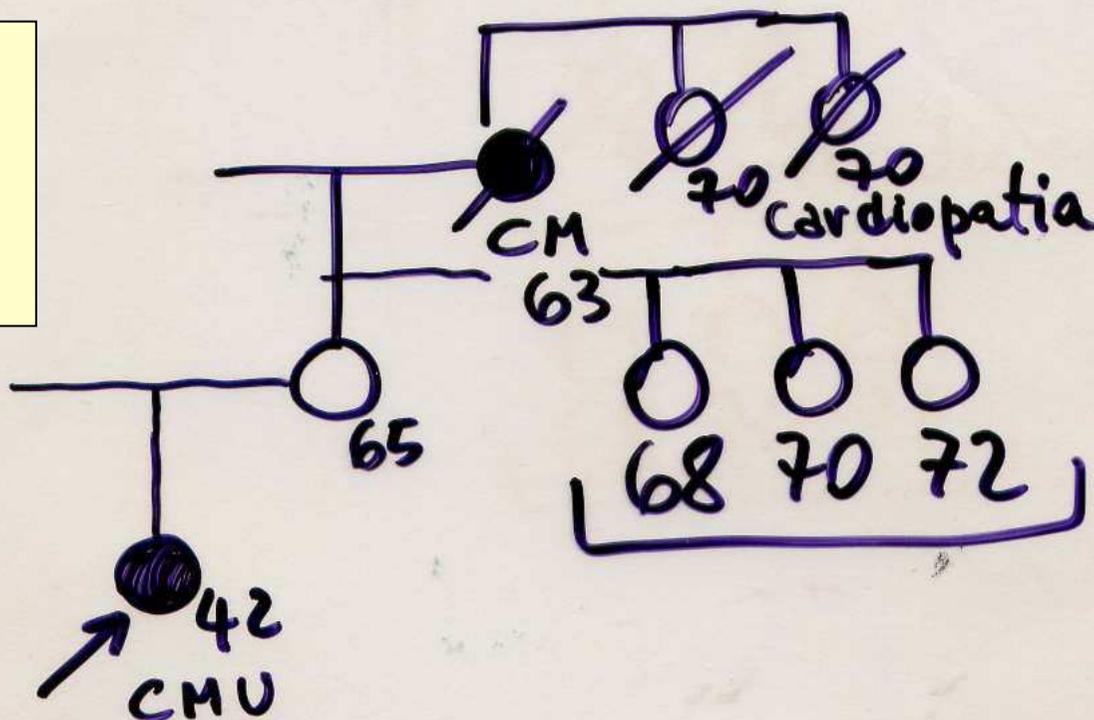
"La nonna della Sig.ra XX e 2 zie sono decedute per ca. mammario"

? = Nonno materno, paterno?  
Zie, materne o paterne?  
Età?  
Ca. mono o bilaterale?



# Pedigree (esteso) - rischi genetici e non genetici

C.M.  
Carcinoma  
mammario  
ereditario?



N.B.: Una anamnesi "negativa" può essere altrettanto importante di una "positiva"

~~XXXXXXXXXX~~ DARIO padre ○ — V. PAURO <sup>Fuplio</sup> ~~XXXXXXXXXX~~ ○ — V. PARCO Pupilo ○  
# ~~XXXXXXXXXX~~ CRISTINA  
madre □

~~XXXXXXXXXX~~ CESARINA madre □ — ~~XXXXXX~~ ISOLA madre di Cesarina □  
~~XXXXXXXXXX~~ GIUSEPPE / padre di Cesarina ●

a) ~~XXXXXX~~ PIERINO fratello  
di C. Cesarina ●

↓  
tre figli ○○○

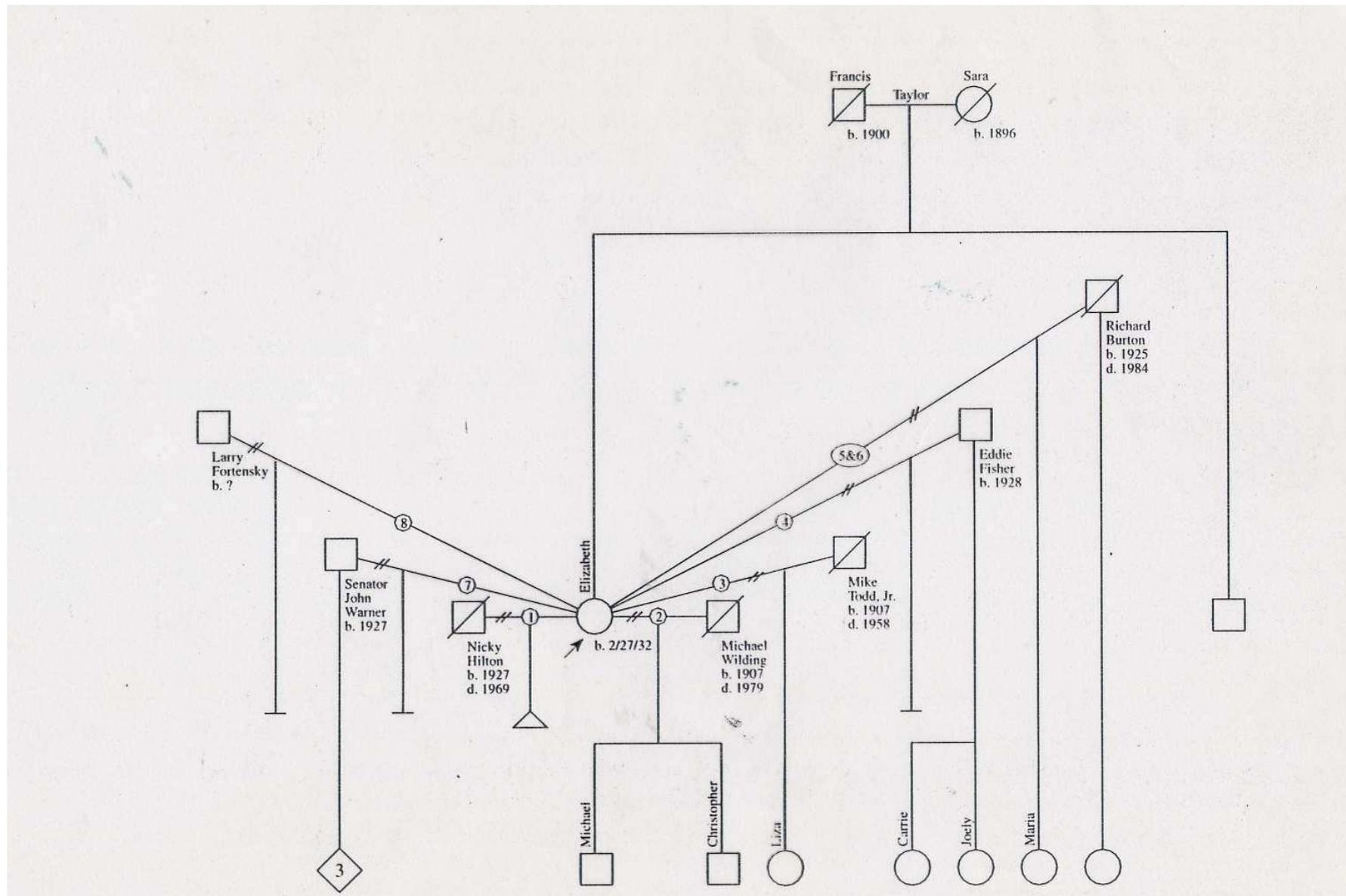
b) C. Santo  
fratello di  
Cesarina ○

↓  
SORELLA □ → IVO (Pupilo) ●

~~XXXXXX~~ FRANCESCO | padre di Giuseppe ●

□ madre

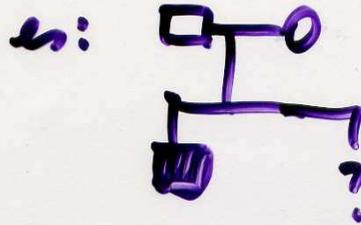
# ~~XXXXXXXXXX~~ DIEGO Pupilo di V. Dario ● → # ~~XXXXXX~~ DIANA madre di V. DIEGO □



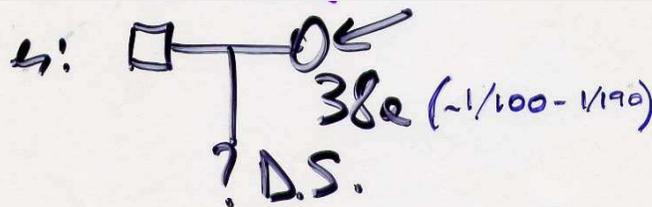
A pedigree of actress Elizabeth Taylor demonstrating how to illustrate multiple marriage partners, stepchildren, and half sibilings. ([www.celebsite.com](http://www.celebsite.com))

# RISCHIO GENETICO (Probabilità, "chance")

R. di ricorrenza per patologia presente in una famiglia



R. di occorrenza per patologia assente in una famiglia



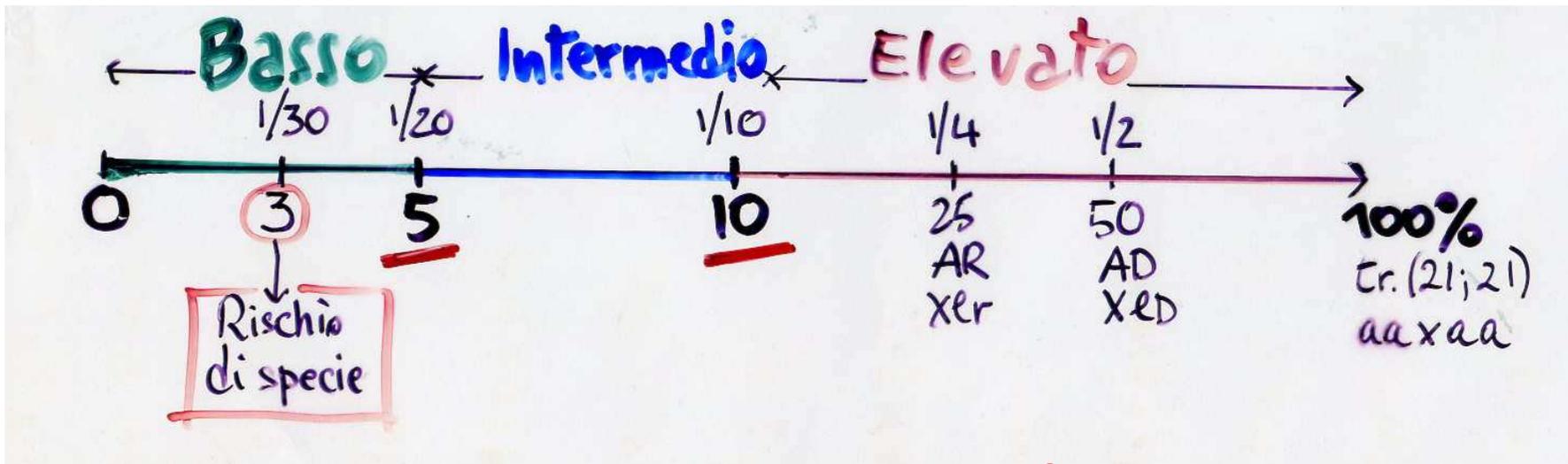
NB: Probabilità: 1 su 4, 1 su 100  
Percentulae: 25%, 1%

# RISCHI GENETICI

Una **probabilità** (rischio) si può esprimere come:

- Percentuale es. 50%
- Proporzione es. 0.5
- Frazione es.  $1/2$

**Scala arbitraria di rischio:**



**NB: il rischio non cambia con il n° dei figli**

# RISCHI GENETICI IN UNA MALATTIA DOMINANTE CLASSICA

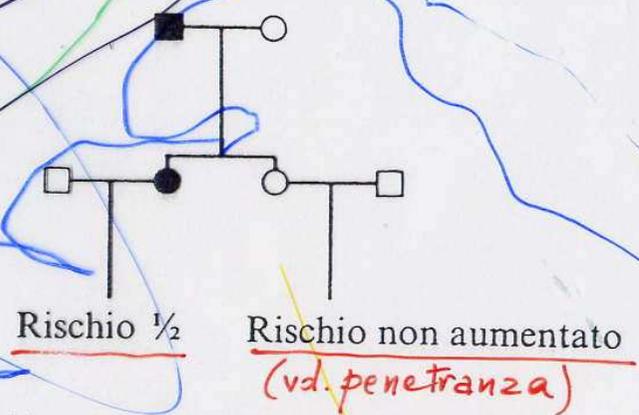


Figura 2.6 Rischi genetici in una malattia dominante classica.

## FIDANZATI CUGINI ...

-Circa 1 matrimonio su 100

-Ogni individuo è portatore (sano) di n mutazioni recessive mascherate rare

\*n = ? 5-10-qc dozzina?

-I figli di consanguinei sono circa 2 volte più spesso malformati rispetto ai figli di non consanguinei

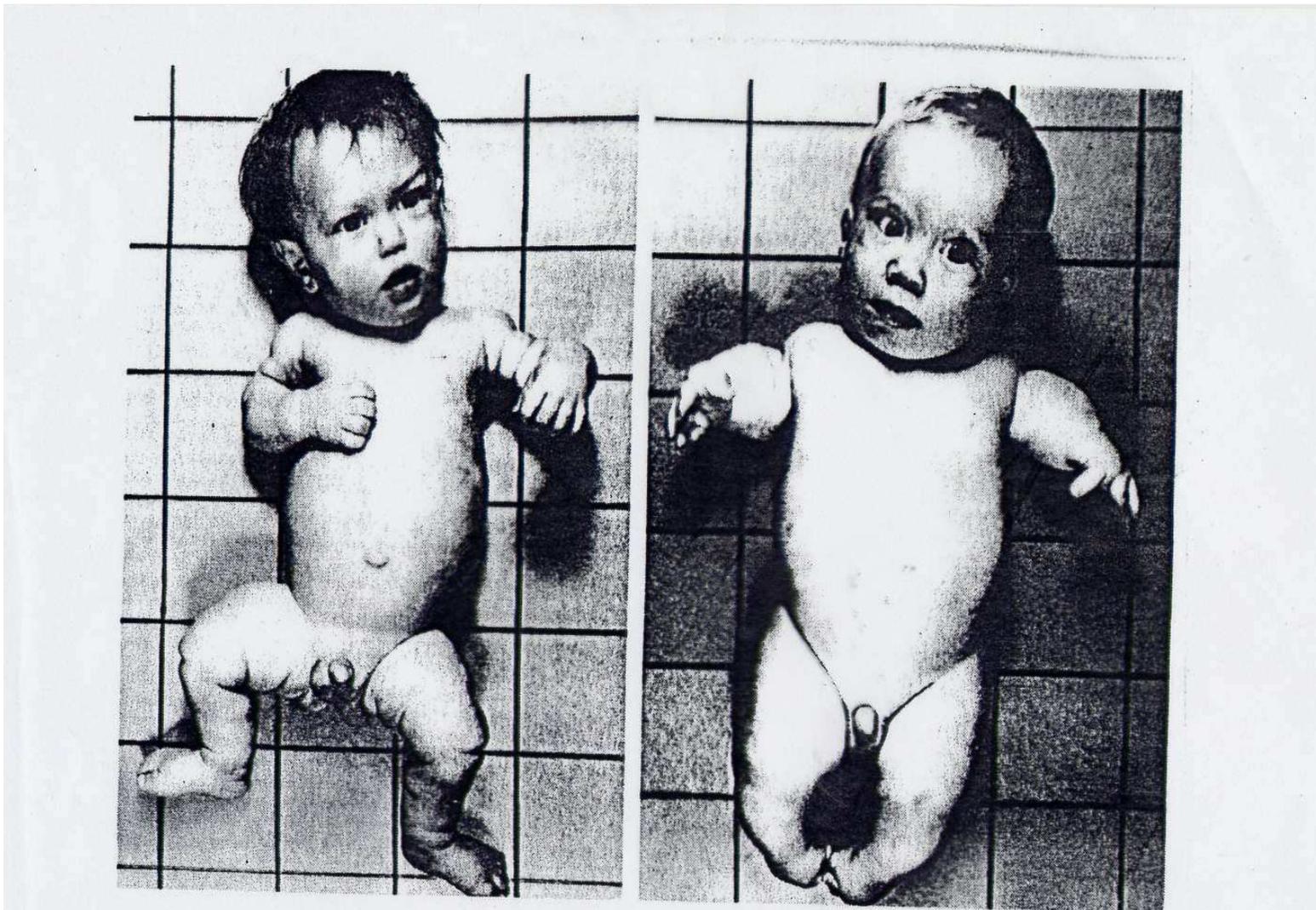
-----→ 6-8%

\* molti di qs alleli forse causano aborti precoci

# FATTORI DI COMPLESSITA' NELLA STIMA DEI RISCHI IN CG

Eterogeneità genetica:  
di locus (1 fenotipo, diversi genotipi)  
allelica (1 gene, diversi fenotipi)  
Non penetranza  
Mosaicismo (somatico; germinale; placentare)  
Esordio tardivo  
Nuova mutazione  
Disomia uniparentale (isodisomia, eterodisomia)  
Imprinting genetico  
Mutazioni somatiche  
Eredità mitocondriale (citoplasmatica)  
Fenocopie  
Falsa paternità





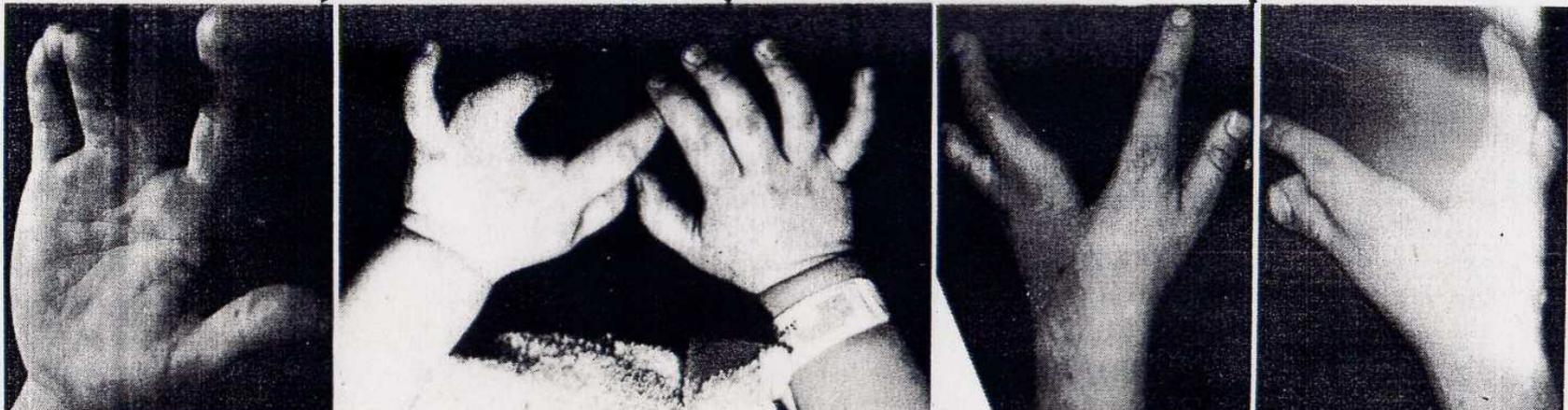
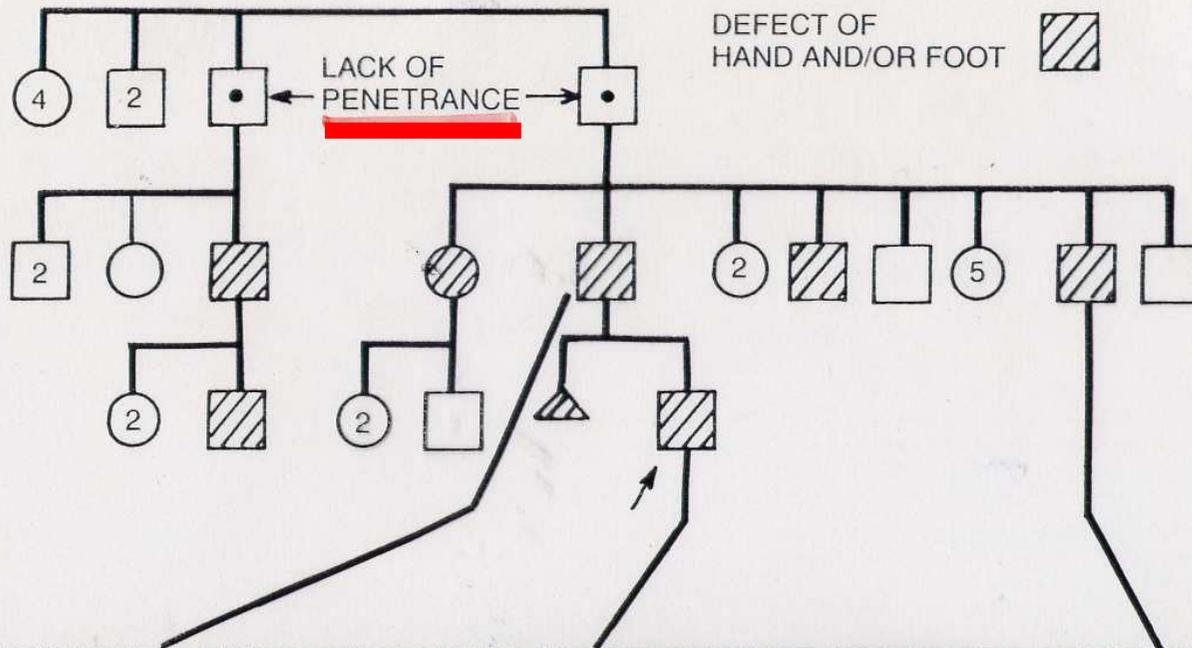
ACH

Nanismo diastrofico

AD!

Nanismo rizomelico

AR!



Variation in expression for autosomal dominant ectrodactyly among various related individuals. Note also the *intraindividual* asymmetry of expression (*arrow*). (From Smith, D. W.: J.Pediatr., 69:1150, 1966).

# CONSULENZA GENETICA

## OPZIONI:

- Non avere figli
- Affrontare la gravidanza senza test prenatale e accettare il rischio
- Concepire naturalmente e sottoporsi a diagnosi prenatale.

In caso di feto affetto:

- 1) Interrompere la gravidanza
  - 2) HLA per BMT
- Sottoporsi a fecondazione in vitro e PGD \*
  - Considerare tecniche di riproduzione assistita in cui uno dei partner non sia il padre biologico † del bambino
  - Adottare un figlio

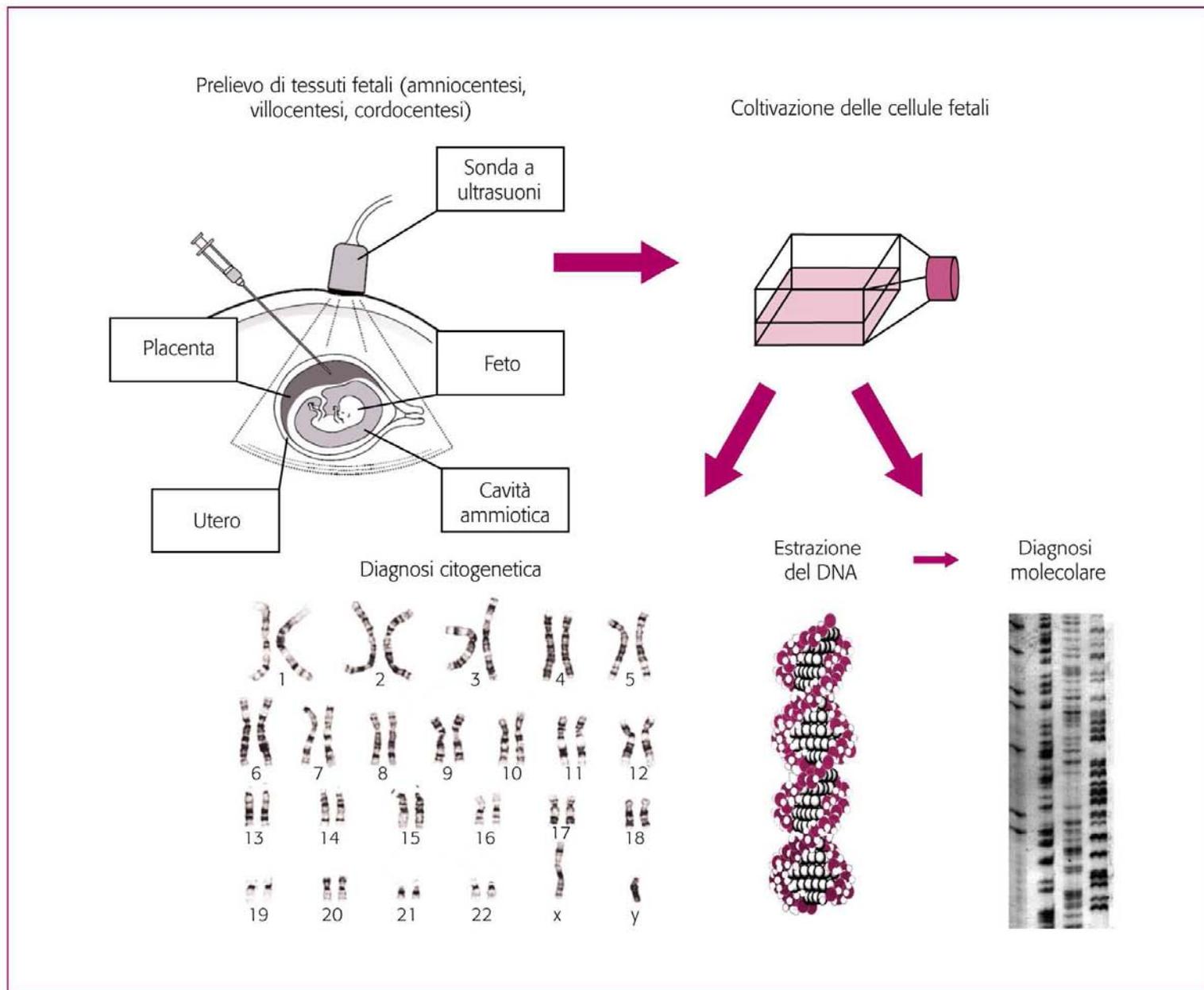
\* LEGGE 40/2004!

# Diagnosi prenatale

Con il termine diagnosi prenatale viene inteso l'insieme di indagini strumentali e di laboratorio, finalizzate a individuare definite patologie, siano esse su base genetica, infettiva, iatrogena o ambientale. I metodi per effettuare

la diagnosi prenatale includono l'ecografia fetale e le indagini citogenetiche, biochimiche e molecolari effettuate su materiale fetale, ottenuto mediante prelievo di villi coriali, amniocentesi, cordocentesi o altri tessuti (cute, fegato).





**Figura 29.3** Rappresentazione schematica dell'intera procedura di diagnosi prenatale, che include il prelievo di materiale fetale, la coltura delle cellule fetali e le successive analisi citogenetiche o molecolari.

# DIAGNOSI PRENATALE (ostetrica)

## • NON INVASIVA

. Ecografia

. Screening biochimico su sangue materno

(. Ricerca cellule fetali su sangue materno)

## • INVASIVA

. Villocentesi

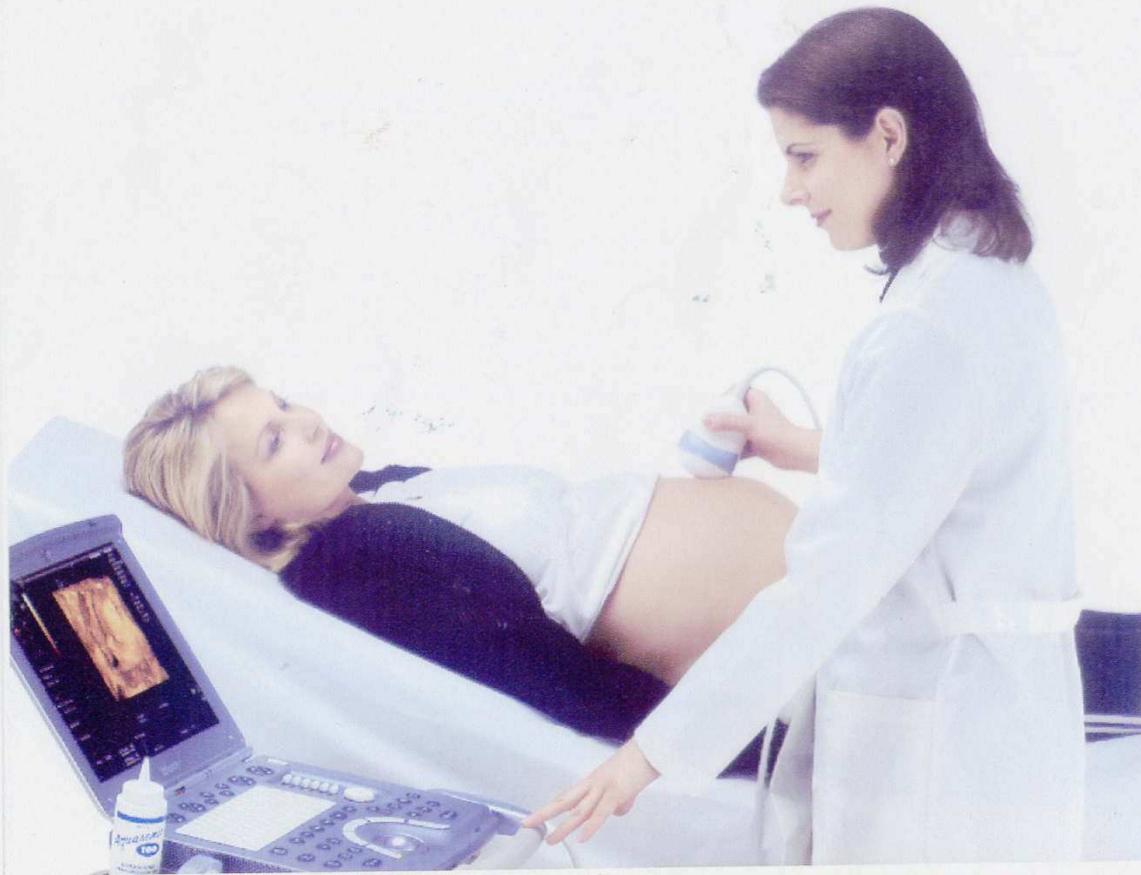
. Amniocentesi

. Funicolocentesi

. Fetoscopia

## • DIAGNOSI PRE-IMPIANTO (PGD)

**...Ultrasound is our baby.....**



## NT : Nuchal Translucency

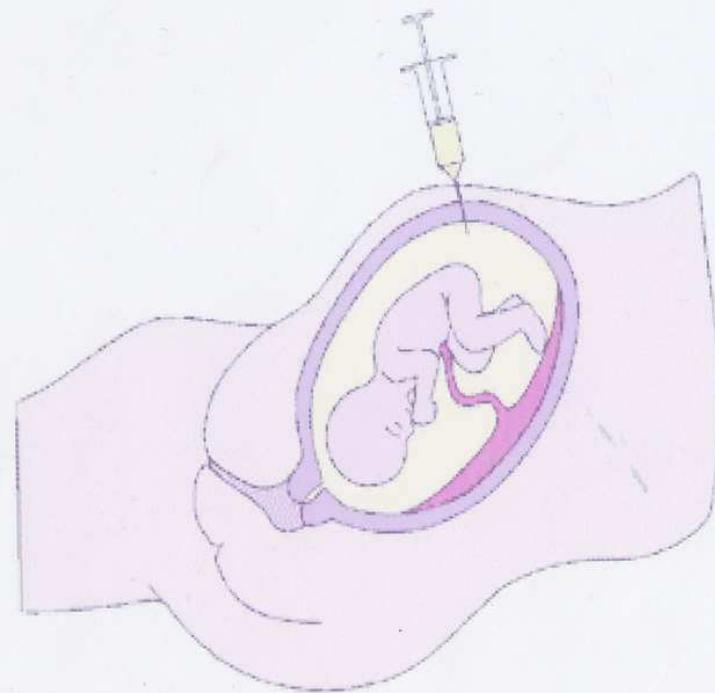
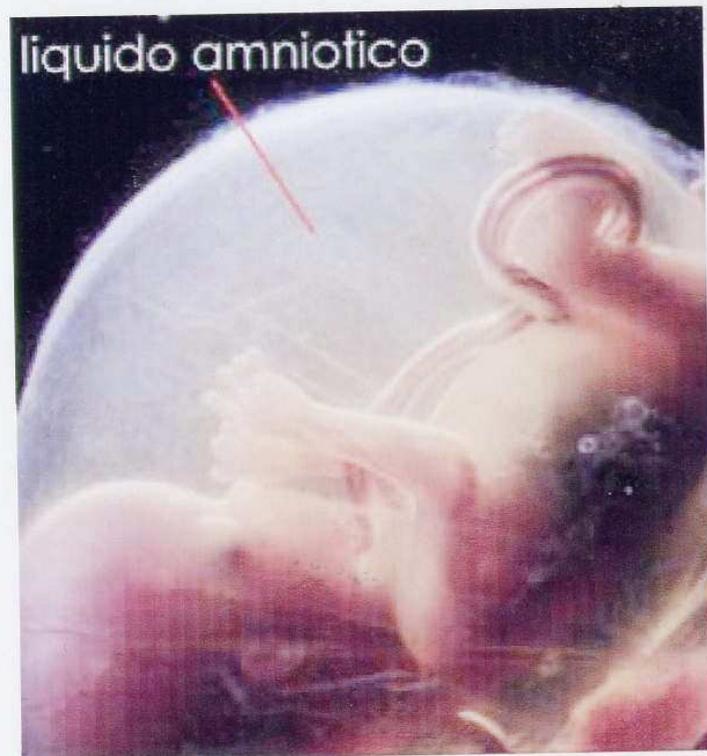
Fetal nuchal translucency nel 1° trimestre di gravidanza

(11a-14a settimana) Un spessore della “translucenza” maggiore o uguale a 3 mm può essere indice di cromosomopatie

(per la trisomia 21 la sensibilità è dell'80%)

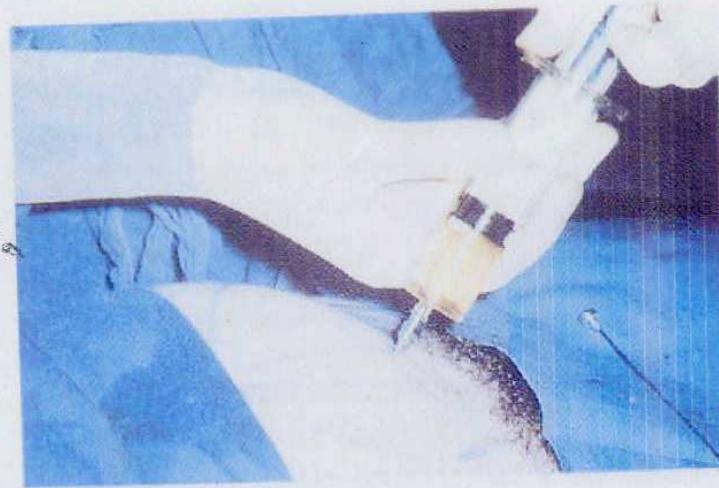


# AMNIOCENTESI

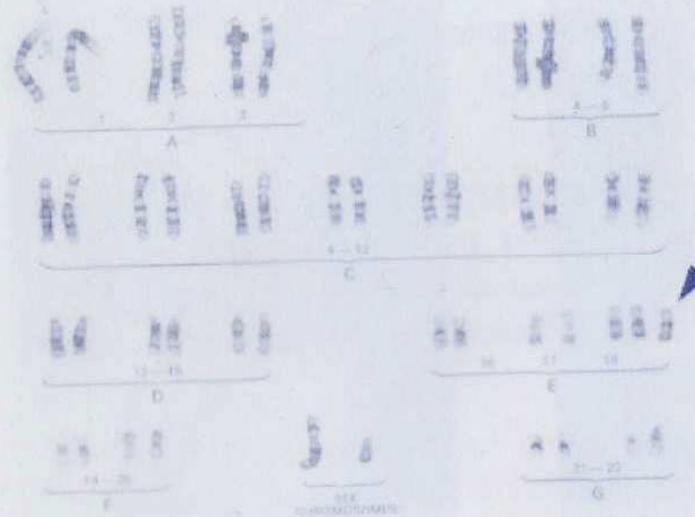


Diagnosi  
Prenatale  
Invasiva

AMNIOCENTESI



Amniocentesis procedure.



Trisomy 18 karyotype detected by analysis of cultured amniotic cells.

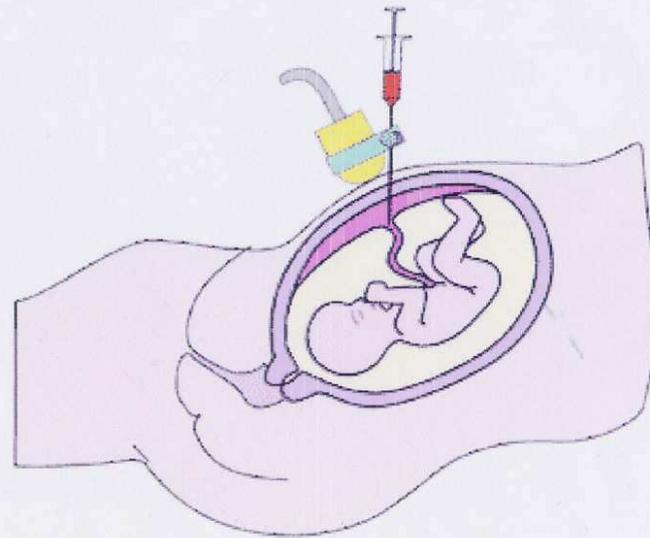
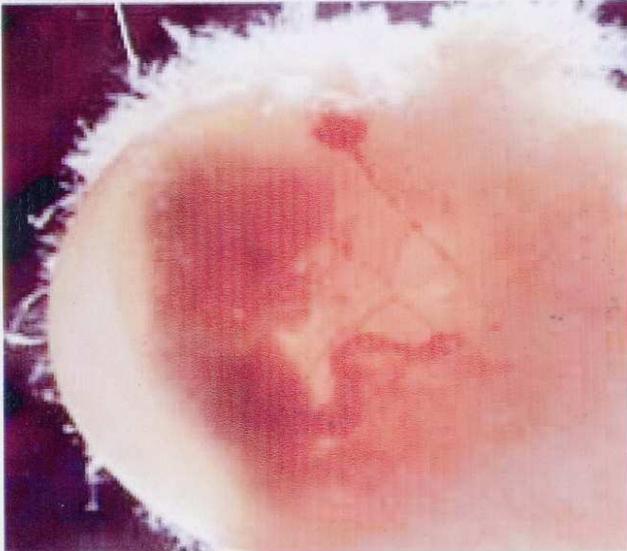
# AMNIOCENTESI

- . 16<sup>a</sup> - 18<sup>a</sup> settimane (14<sup>a</sup> - 15<sup>a</sup>)
- . Immunoprofilassi anti Rh (D) per donne Rh -
- . ~ 10-20 mL: urina + cellule fetali
- . Rischio di aborto indotto ~ 1%
- . Necessaria coltura cellulare (2-3 settimane)
- . Non rischio di "mosaicismo placentare" come CVS

NB. Incidenza di anomalie cromosomiche ~ 2.5% (CVS = 4.2%)

# VILLOCENTESI

villi coriali



## VILLOCENTESI (CVS)

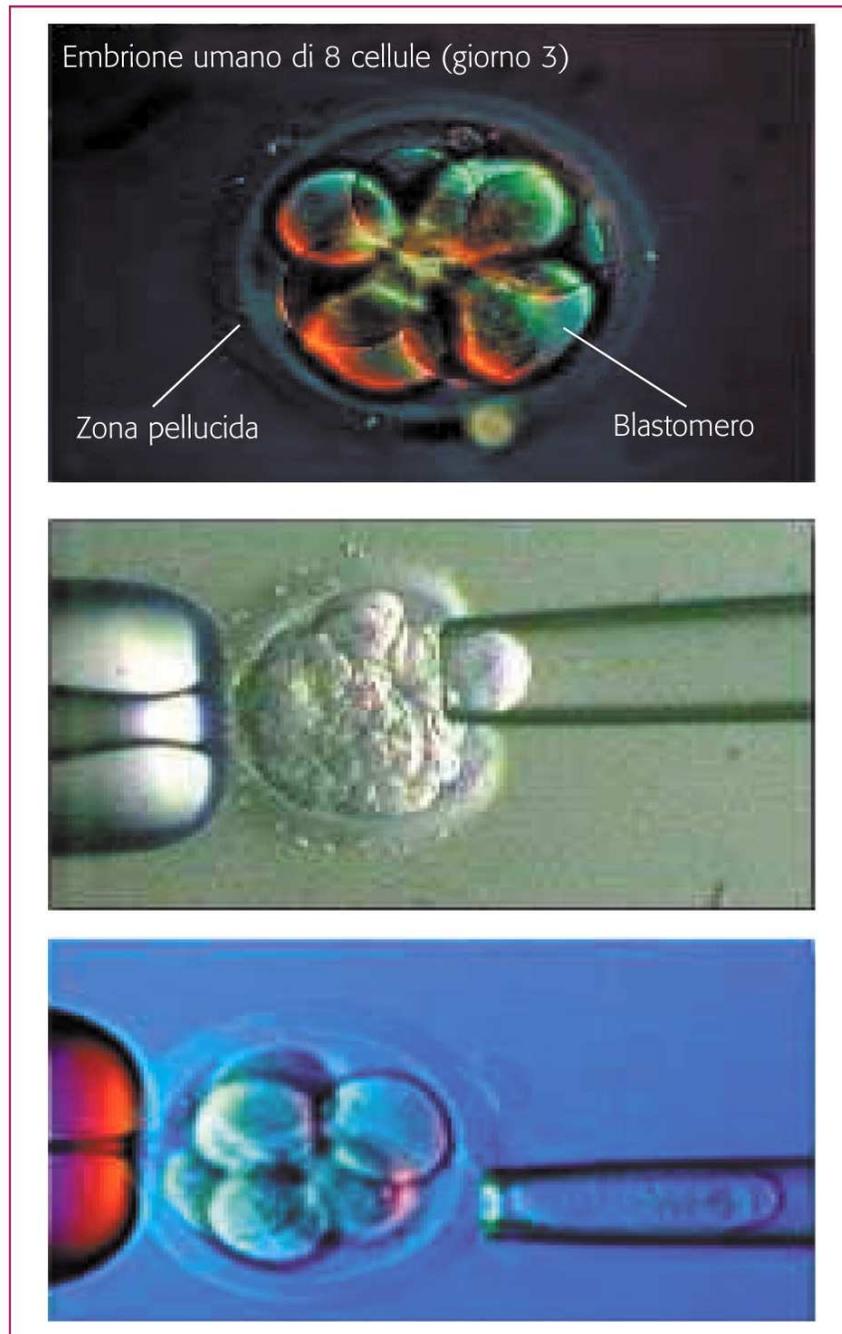
- . 10<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> settimana No! Dopo 11a s.g.
- . Immunoprofilassi anti D per ♀ Rh-
- . Rischio di perdita fetale ~ 2%
- . ~1% mosaicismo (70% placentare)
- . Precocità e rapidità diagnosi: analisi su DNA e citogenetica (mitosi spontanee)
- . Evitare contaminazione materna
- . Complicanze ostetriche: perdita fetale, infezioni materne, rottura sacco amni.

# DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO



**P.G.D.**





**Figura 29.5** Biopsia di un blastomero da un embrione di 8 cellule.

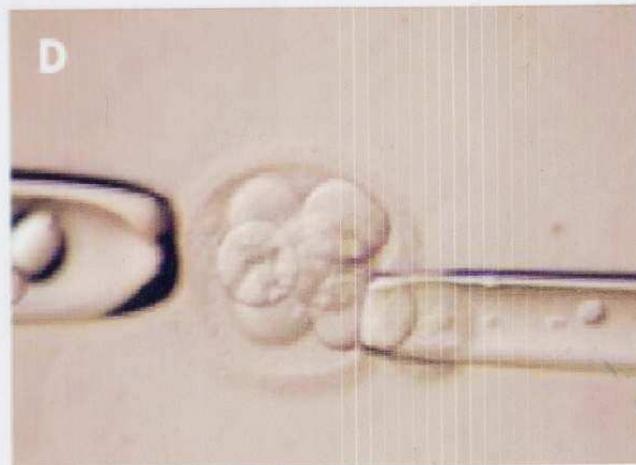
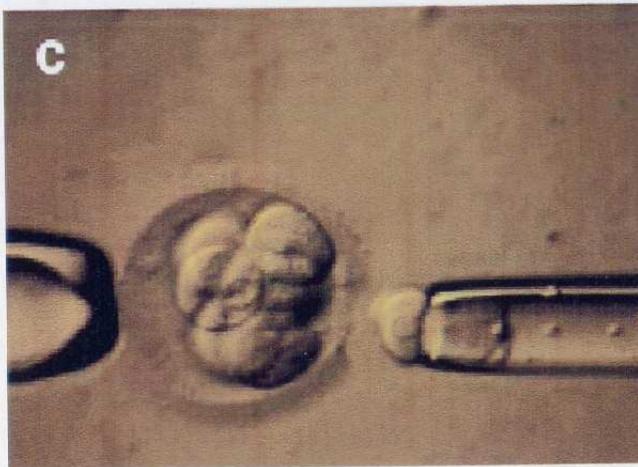
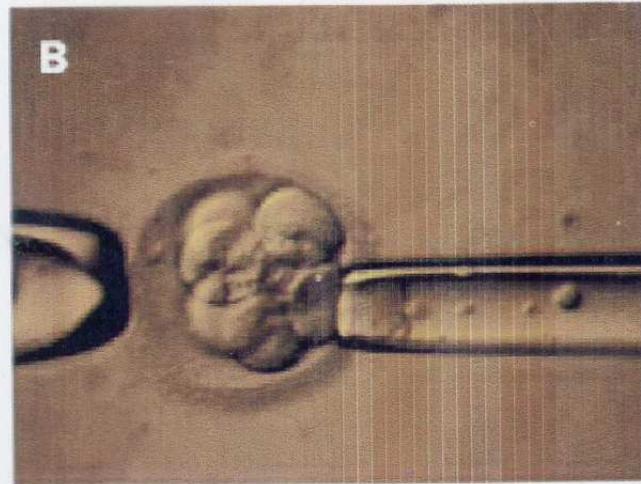


Figure 1: **Cleavage-stage biopsy**

A: hole in zona pellucida made with laser. B: removal of first blastomere from embryo. C: deposition of blastomere in medium. D: removal of second blastomere.

# P.G.D. Diagnosi Genetica Preimpianto

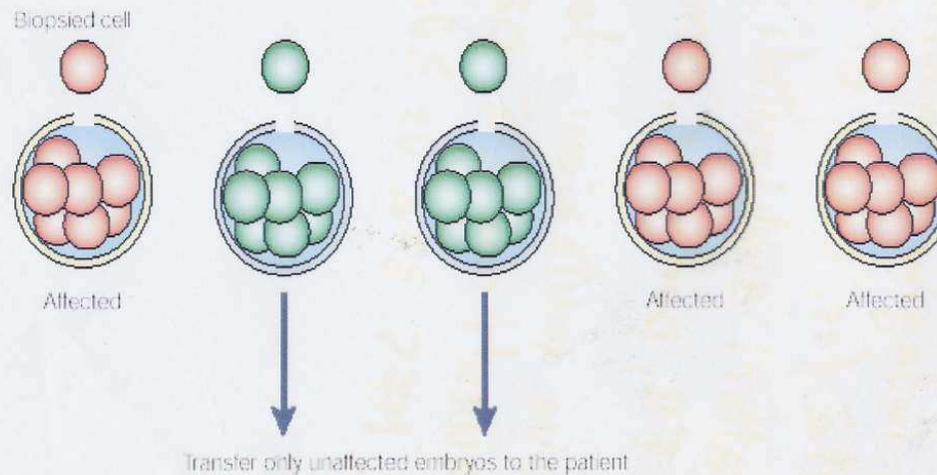


Figure 1 | **Principle of preimplantation genetic diagnosis.** A single cell (or cells) is removed from each embryo of an *in vitro*-developing cohort, on which a diagnostic genetic test is carried out. Up to three of the embryos that are unaffected are transferred to the patient in the hope of establishing a pregnancy

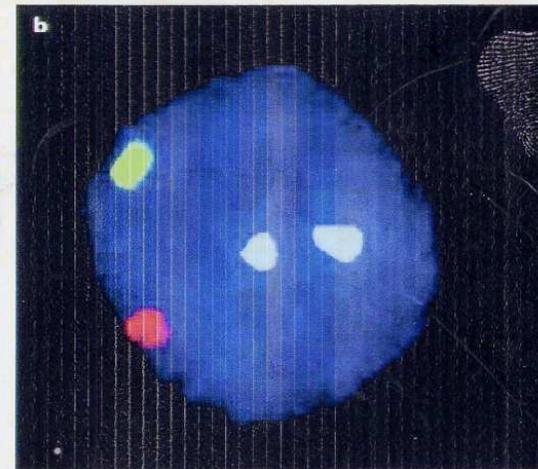
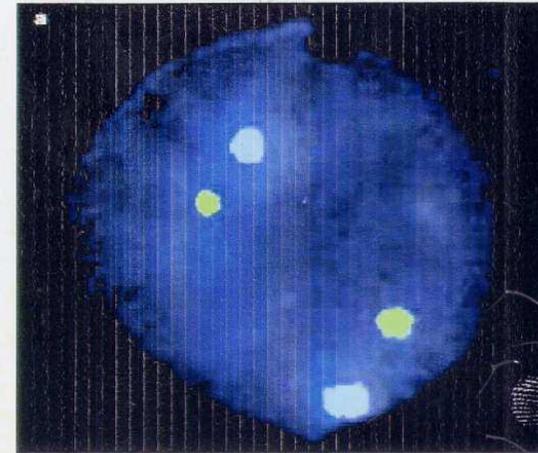


Figure 4 | **PGD of X-linked disorders using FISH.** Two nuclei that have been hybridized with probes that are complementary to sequences on chromosomes X (green), Y (red) and 18 (blue). **a** | A nucleus from the blastomere of a normal female embryo has two green and two blue signals, whereas **b** | a nucleus from a normal male has one red, one green and two blue signals.

# Preimplantation Genetic Diagnosis (P.G.D.)

single-cell multicolor F.I.S.H. (Fluorescent In Situ Hybridization)

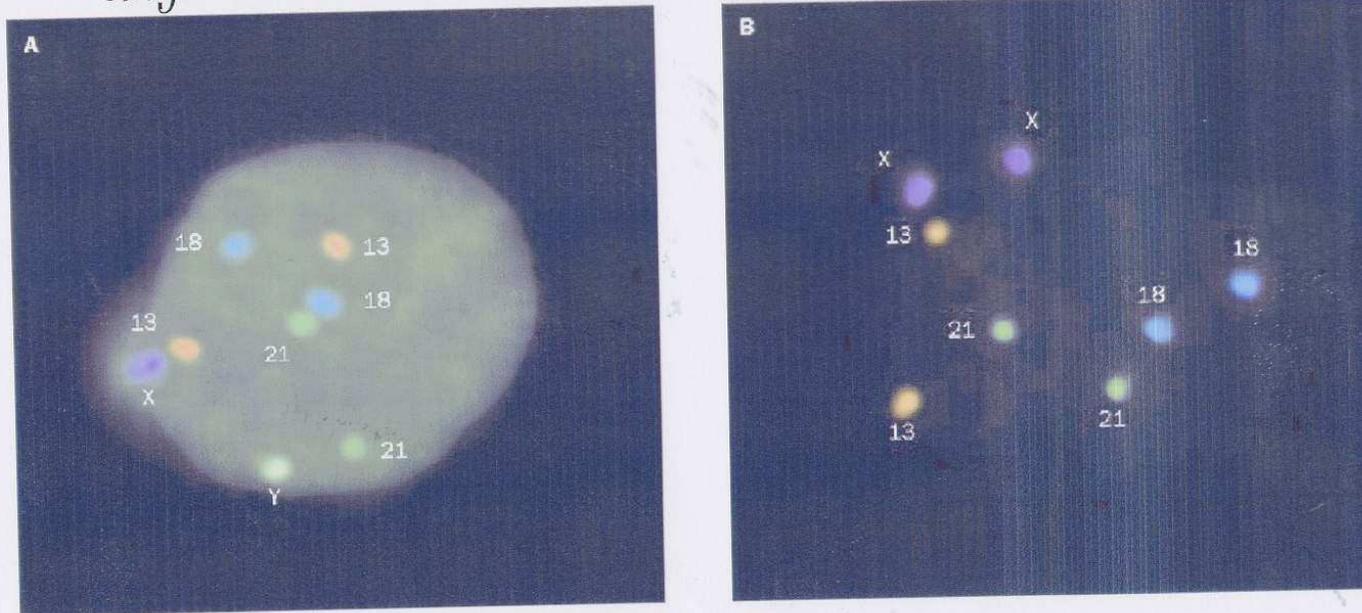
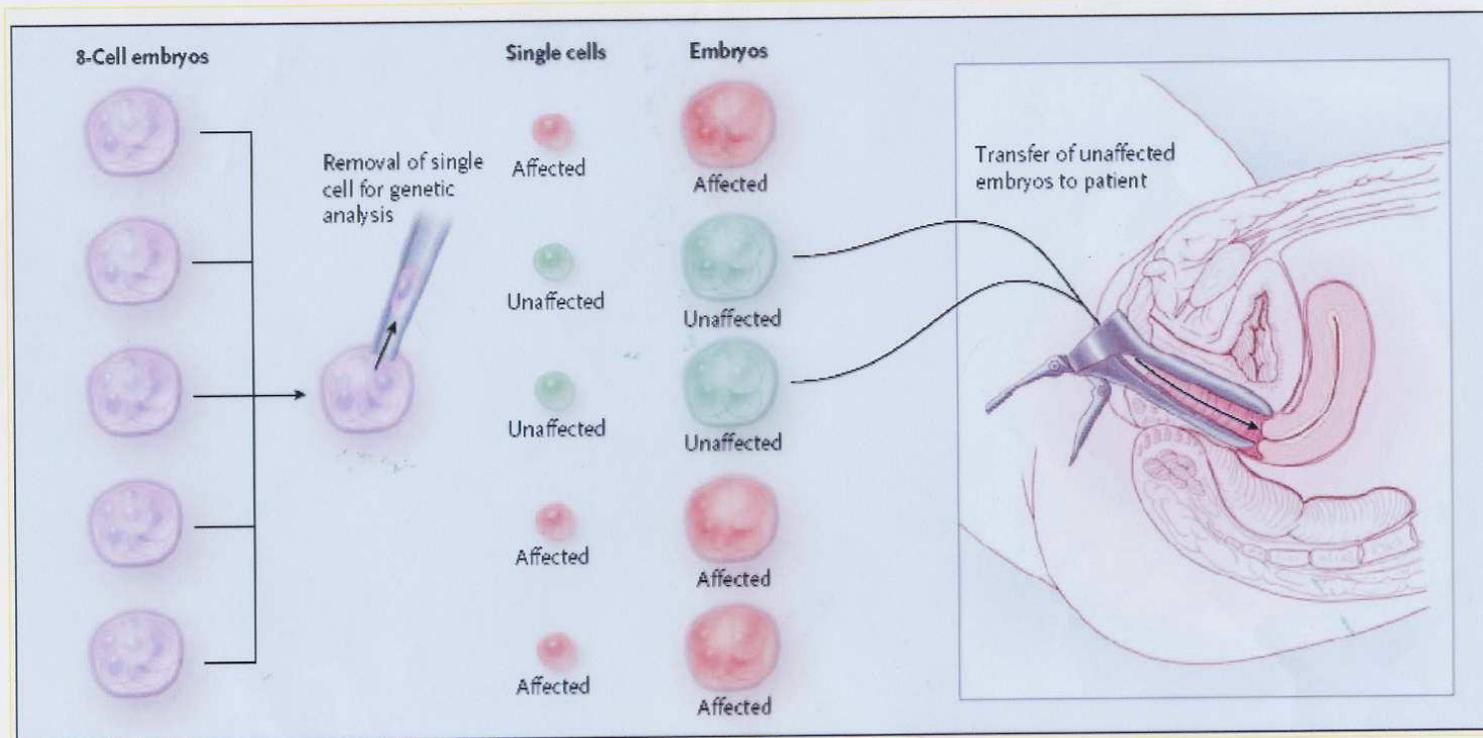


Figure 3: Result of five-colour FISH applied to nuclei of single blastomere

Different chromosomes are identified with their number. A: male nucleus (X and Y chromosome present). B: female nucleus (two X chromosomes present).

# P.G.D. = Preimplantation Genetic Diagnosis



L'intervento in un centro estero. I genitori: rabbia quando sentiamo parlare di tecniche salvavita vietate dalla legge sulla fecondazione

## Neonato «su misura» per curare la sorellina

Per la prima volta una coppia italiana seleziona gli embrioni. «Così batteremo la talassemia»

ROMA — «Per salvare Marta sarei pronto a qualsiasi cosa. Anche alla clonazione. L'amore per una figlia gravemente malata è più forte di ogni cosa». L'ostacolo più impervio Antonio G. l'ha saltato assieme alla moglie, Maria D. Come ultima risorsa hanno deciso di avere un *designer baby*. Un bebè concepito su misura, con tecniche di fecondazione assistita, perché una volta nato diventasse donatore di cellule staminali per la sorellina maggiore, talassemica. La speranza di cura è riposta nel ventre di questa donna leccese, al secondo mese di gravidanza.

Se tutto andrà bene, il cordone ombelicale del neonato servirà per trarne cellule da trapiantare. È il primo *designer baby* italiano, selezionato con la diagnosi pre-impianto. Tra gli embrioni ottenuti in provetta sono stati scelti quelli privi della talassemia, poi sottoposti ad un'ulteriore cernita. L'utero materno ha accolto solo quelli che presentavano compatibilità con Marta. In Italia è vietato dalla legge sulla fecondazione assistita, che fra meno di due mesi soste-

rà l'esame popolare del referendum. L'abolizione del divieto di diagnosi embrionale è uno dei 4 quesiti. La coppia leccese si è affidata a un centro straniero, il Memorial Hospital di Istanbul, lo stesso dove pochi mesi fa è stato selezionato un bambino turco. Il fratello maggiore, leucemico, ha ricevuto le sue staminali, il trapianto a Pavia, dal professor Locatelli.

È la conclusione di una lunga e dolorosa storia che Antonio racconta prima senza tradire emozioni. Poi però si lascia andare: «Solo ora io e mia moglie ci sentiamo tranquilli. Sappiamo di aver tentato tutto il possibile. La clonazione? Non ci penserei due volte, è solo un problema di soldi, che non possiedo. Ho speso tutto quello che avevo, mi sono indebitato, ho lasciato per due mesi il lavoro e

per fortuna ho ricevuto la comprensione del capo dell'azienda e l'aiuto economico del centro di Istanbul. Provo un profondo senso di rabbia quando sento condannare le tecniche che potrebbero dare una cura a tante creature afflitte da malattie genetiche. Selezionare embrioni non significa puntare alla razza ariana, cercare bambini con occhi azzurri e capelli biondi, vuol dire dare un futuro ad una ragazzina amata visceralmente».

Marta è nata nel '92. Sembrava perfettamente sana, i genitori hanno scoperto che aveva il morbo di Cooley solo durante la seconda gravidanza. Mostrando le analisi ai medici hanno compreso quale tipo di eredità rischiavano di trasmettere ai figli. Marta è risultata talassemica, ma fortunatamente



Francesco Fiorentino

il fratellino, Luca, è venuto al mondo sano, possibilità che riguarda un caso su 4. «Non ci siamo arresi» — continua Antonio —. La bambina è stata messa in lista per una donazione di midollo. Non se ne trovavano. Abbiamo deciso di fare un terzo figlio, senza provetta. Il gioco del lotto. Flavia, la terzogenita, è nata sana, ma senza le caratteristiche di compatibilità necessarie per curare la sorella. Antonio non demorde. Passa la notte al computer, si documenta, con la moglie attraversa l'Italia richiamato in centri del Nord dalla prospettiva di soluzioni che poi si rivelano non percorribili.

Marzo 2004, la legge sulla procreazione assistita gli sbarrò la strada. Un giorno scopre l'esistenza del Memorial Hospital di Istanbul, dove il biologo molecolare Francesco Fiorentino ha creato lo stesso centro esistente a Roma, dove però molte tecniche non sono consentite. Rinascere la speranza. A Marta è stato spiegato che quel quarto bambino vedrà la luce per lei. «Gli vorrò un bene grande da qui all'infinito», sorride fiduciosa.

Margherita De Bac



# Preimplantation HLA Testing

JAMA 291:2079, May 5 2004

Yury Verlinsky, PhD

Svetlana Rechitsky, PhD

Tatyana Sharapova, MS

Randy Morris, MD

Mohammed Taranissi, MD

Anver Kuliev, MD, PhD

**P**REIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS (PGD) has become available as an alternative to prenatal diagnosis in order to avoid the risk for pregnancy termination, because PGD allows selection of unaffected embryos before a pregnancy is established. Despite the need for ovarian stimulation and in vitro fertilization (IVF) to be part of the procedure, PGD has become an acceptable method for avoiding the birth of children with genetic disorders.<sup>1-3</sup> Introduced more than a decade ago, PGD has been applied in thousands of clinical cycles.<sup>4</sup>

At present, more than 100 different genetic conditions are indications for PGD, including a few novel indications for which traditional prenatal diagnosis has never been used.<sup>5-9</sup> This includes preimplantation HLA matching combined with PGD, not only to allow couples to have an unaffected child, but also to select a potential donor progeny for stem cell transplantation.<sup>8</sup> The approach has previously been applied to avoid the birth of a child with Fanconi anemia (FA), which is a severe autosomal recessive disorder characterized by inherited bone marrow failure requiring bone marrow or cord blood transplantation from an HLA-matched sibling.<sup>8</sup> This approach re-

For editorial comment see p 2125.

**Context** Preimplantation genetic diagnosis (PGD) has become an option for couples for whom termination of an affected pregnancy identified by traditional prenatal diagnosis is unacceptable and is applicable to indications beyond those of prenatal diagnosis, such as HLA matching to affected siblings to provide stem cell transplantation.

**Objective** To describe preimplantation HLA typing, not involving identification of a causative gene, for couples who had children with bone marrow disorders at need for HLA-matched stem cell transplantation.

**Design, Setting, and Participants** HLA matching procedures conducted at a single site during 2002-2003 in an in vitro fertilization program for 9 couples with children affected by acute lymphoid leukemia, acute myeloid leukemia, or Diamond-Blackfan anemia requiring HLA-matched stem cell transplantation. In 13 clinical cycles, DNA in single blastomeres removed from 8-cell embryos following in vitro fertilization was analyzed for HLA genes simultaneously with analysis for short tandem repeats in the HLA region to select and transfer only those embryos that were HLA matched to affected siblings.

**Main Outcome Measures** Results of HLA matching and pregnancy outcome.

**Results** As a result of testing a total of 199 embryos, 45 (23%) HLA-matched embryos were selected, of which 28 were transferred in 12 clinical cycles, resulting in 5 singleton pregnancies and birth of 5 HLA-matched healthy children.

**Conclusion** This is the first known experience of preimplantation HLA typing performed without PGD for a causative gene, providing couples with a realistic option of having HLA-matched offspring to serve as potential donors of stem cells for their affected siblings.

JAMA. 2004;291:2079-2085

www.jama.com

sulted in the birth of an HLA-matched child free of FA whose cord blood stem cells were transplanted to the affected sibling with FA, resulting in a successful hematopoietic reconstitution. HLA matching would not be considered appropriate for prenatal diagnosis because of the potential for termination of pregnancy, which could not be justified for the reason of HLA incompatibility.

We describe the first clinical experience of preimplantation HLA matching without PGD of a causative gene, demonstrating the feasibility of this novel approach for stem cell transplantation in siblings with bone marrow failure.

## METHODS

### Setting

The preimplantation testing procedures were conducted at the Reproductive Genetics Institute (RGI), Chicago, Ill. The RGI was established in 1989 and in 1994 was designated as a Pan American Health Organization/World Health Organization Collaborating Center for Prevention of Genetic Disorders. The study was ap-

**Author Affiliations:** Reproductive Genetics Institute, Chicago, Ill (Drs Verlinsky, Rechitsky, Morris, and Kuliev and Ms Sharapova); and Assisted Reproduction and Gynaecology Center, London, England (Dr Taranissi).

**Corresponding Author:** Anver Kuliev, MD, PhD, Reproductive Genetics Institute, 2825 N Halsted St, Chicago, Ill 60657 (anverkuliev@hotmail.com).

# PGD: aspetti etici

- Analisi per caratteri non legati a malattie
  - Sesso
  - Altri tratti vantaggiosi ?
- Analisi utile per altri membri affetti della famiglia
  - PGD e compatibilità HLA
- Analisi per geni di suscettibilità e per malattie dell'adulto
  - Geni di suscettibilità a tumori
  - Geni per HD, AD ed altre malattie ad insorgenza tardiva

Non ereditata la malattia dalla mamma. Le proteste: «Scartate in laboratorio altre possibili vite»

# Embrione selezionato, non avrà il cancro

Londra, diagnosi pre-impianto. Gli scienziati e i politici si dividono

Con la fecondazione artificiale un bimbo nascerà senza il gene che poteva causargli un tumore. Polemiche a Londra. ■ A pag. 19 Arachi e De Carolis

## I LACCI ITALIANI

di GIUSEPPE REMUZZI

Mamma e papà in Inghilterra hanno deciso per la fecondazione in vitro e hanno chiesto ai me-

D'AGOSTINO

## «Ma questo intervento è eticamente scorretto»

ROMA — Francesco D'Agostino, lei è il presiden-

### Malattie e genetica La diagnosi degli embrioni

Un gruppo di embrioni fecondati in vitro possono essere analizzati per vedere se nel loro DNA esistono dei difetti.



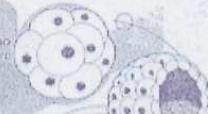
### La cellula

Nai embrione allo stadio di otto cellule viene prelevata una cellula. La mamma, nel caso, DNA di un cromosoma che si ha soltanto nel figlio embrionale.



### La selezione

Selezionati gli embrioni con un difetto genetico si sceglie un embrione sano che viene impiantato nella madre procedendo a gravidanza.



Londra, la madre soffre di una forma ereditaria di tumore alla retina. Selezionati gli embrioni sani

# Feto geneticamente modificato quel bimbo nascerà senza cancro

DAL NOSTRO CORRISPONDENTE  
ENRICO FRANCESCHINI  
LONDRA — Una donna inglese che

i medici hanno prelevato alcune cellule, sottoposte a una serie di test per individuare quelli che avevano ereditato il gene che ha causato

chilo. Gli embrioni sani sono quelli di impianto nell'utero della donna. I medici hanno assicurato che in questo modo il nascituro non

questo gene anormale», ha detto il dottor Serhal al "Times" di Londra, che ha dedicato l'intera prima pagina alla notizia. È la prima volta che questa tec-



### Il primo caso

Il primo caso di screening pre-impianto avviene in Gran Bretagna nel 1990 su un embrione a rischio di una malattia del cromosoma X.

### Le malattie

Finora serviva a diagnosticare malattie genetiche causate dal difetto di un solo gene, ben conosciute come nel caso della fibrosi cistica o della corea di Huntington.

Dr. Mario Manca

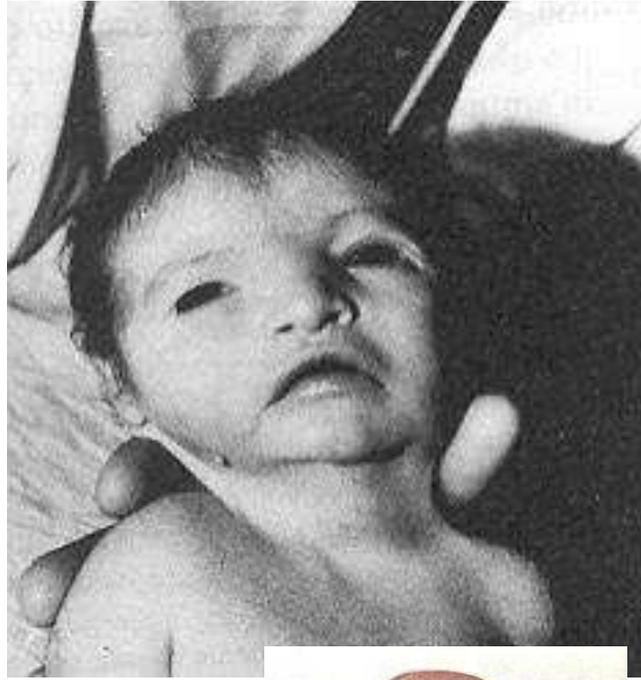
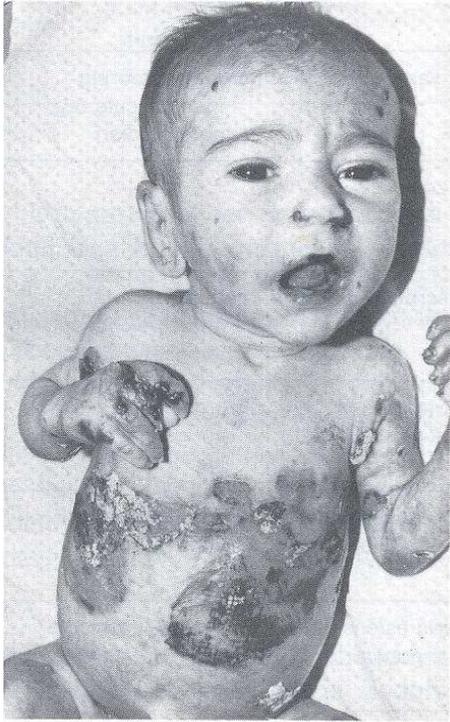
## L'HANDICAP NEL NEONATO



come riconoscerlo per  
trattarlo precocemente



Ogni anno nascono in Italia 2500  
bambini affetti da lesioni cerebrali, ma  
sommando i vari deficit neuropsichici,  
motori e sensoriali di natura congenita  
la cifra supera probabilmente i 10000.  
Non sempre i sintomi sono evidenti ma  
è importante individuarli il più presto  
possibile. Se si interviene in tempo con  
le opportune cure gli effetti della lesione  
o del deficit possono essere ridotti o  
addirittura annullati.



## 1.2. BIRTH DEFECTS

About 3% of all the children born in any hospital or in any country or in any year will have a significant congenital abnormality—one which is of more than cosmetic concern and which, uncorrected, will interfere with normal functioning (Fig. 1.1A). Although such anomalies occur in only a small fraction of all newborns, they cause a much larger proportion of neonatal and infant deaths, and children with birth defects make up about 30% of all admissions to pediatric hospitals. Furthermore, these problems appear, by definition, at the very start of life, and many affected individuals require chronic care for decades. The burdens imposed on these people, their families, and society at large are enormous. As yet, the great majority of birth defects are neither detectable by prenatal diagnosis nor preventable, and thus the impact of these problems has not decreased despite all the advances in other areas of pediatric medicine.

Almost all birth defect syndromes are exceedingly rare, and a practicing physician would be expected to see only a handful of such cases in his or her professional lifetime, yet there are so many different disorders that even a specialist in the field will never gain experience with all of them. Therefore, the approach set forth here depends not on rote memorization of the features of rare syndromes but on recognition and analysis of their component anomalies.

For purposes of conceptualization as well as for ease of discussion, it is helpful to divide birth defects into those affecting one or several organ systems (Fig. 1.1B). A further

J. M. Aase 'Diagnostic Dysmorphology'  
Plenum Medical Book Company, 1990

**Tabella 14.3** – Cause di difetti congeniti

<b>Eziologia</b>	<b>Prevalenza %</b>
<i>Genetica</i>	30-40
Cromosomica	6
Mendeliana	7,5
<u>Multifattoriale</u>	<u>20-30</u>
<i>Ambientale</i>	5-10
Farmaci e agenti chimici	2
Infezioni	2
Malattie materne	2
Agenti fisici	1
<u>Cause non note</u>	<u>50</u>

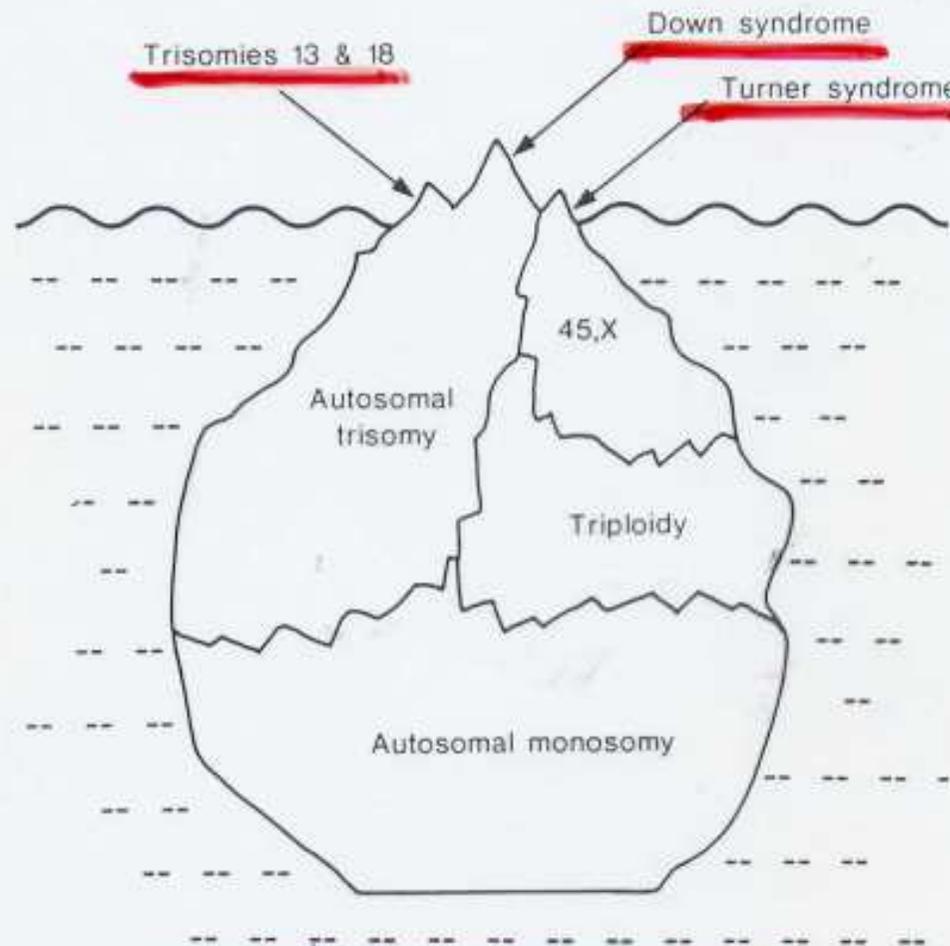
REPRODUCTIVE FAILURE

FIGURE 20-1. The iceberg of chromosomal pregnancy loss.

# Errori della morfogenesi

□ —————▶  
Sviluppo normale

△ - - - - -▶  
malformazione difetto intrinseco  
morfogenesi di un organo (es: cardiopatie,  
NTD) (entro 8<sup>a</sup> s.g.: fine organogenesi)

□ ———▶  
▼ - - - - -▶  
distrusione danno di un tessuto/organo  
già formato da causa estrinseca (es: bande  
amniotiche → amputazione arti)

□ ———▶  
▼  
Deformazione sviluppo <sup>forma, posizione</sup> abnorme di una struttura  
causata da forze estrinseche o intrinseche meccaniche  
(es: compressione intrauterina, lesioni SNC ou ↓ mobilità)  
(dopo 8<sup>a</sup> s.g.)  
es: pie di torti  
lussazione anca

# Difetti congeniti (Birth defects)

("Malformazioni" congenite)

. Maggiori {  
• intervento chirurgico  
(DTN, cardiopatie, LPS, agenesie renale)  
• interferenza con la funzione

. Minori {  
(lievi)  
• no conseguenze mediche rilevanti  
• no interferenze funzionali  
(capelli soprannumerari, clinodattilie 5° dito)

## . Incidenza:

- Difetti maggiori alla nascita ..... 2-3% } 5%  
- " " " entro 3-5 anni ..... 2% }  
- Difetti minori ..... 10%

Totale 15%

. mortalità infantile (25% entro 1 anno)

. Nel 50% dei casi: cause ignote

(anomalie vascolari? mutazioni mendeliane?)

NB: basso rischio di ricorrenza  
a/simmetrie delle lesioni

. D.c. isolato? cercarne altri...

# Major Anomaly

- **Basic alteration in embryological development severe enough to require intervention and which potentially has a long-term impact medically and/or psychologically**

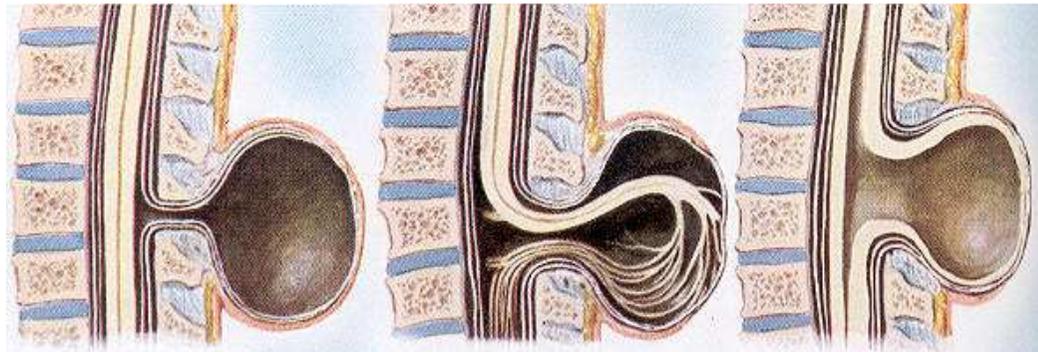
**Ex:** spina bifida, omphalocele, bilateral cleft lip/palate, anophthalmia

# Anomaly (Primary Defect)

---

- Basic alteration in structure of a body part usually occurring by 8 – 10 fetal weeks

Examples: cleft lip, phocomelia, anencephaly



MENINGOCELE

MENINGO-MYELOCELE

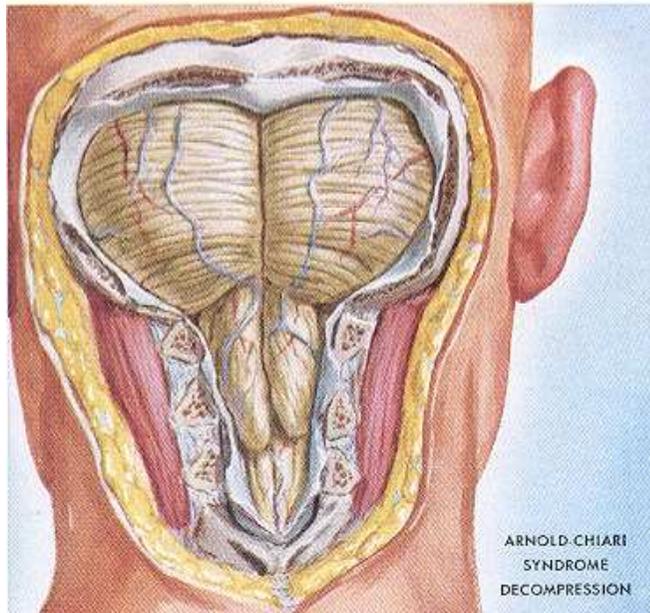
SYRINGO-MYELOCELE



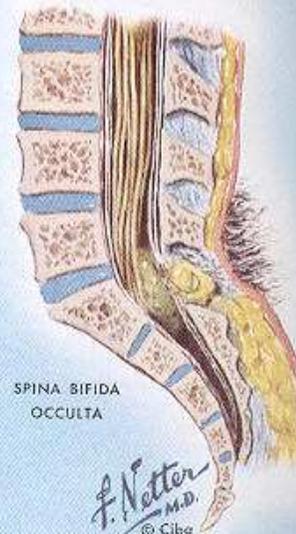
SPINA BIFIDA WITH  
CENTRAL CICATRIX



MYELOCELE

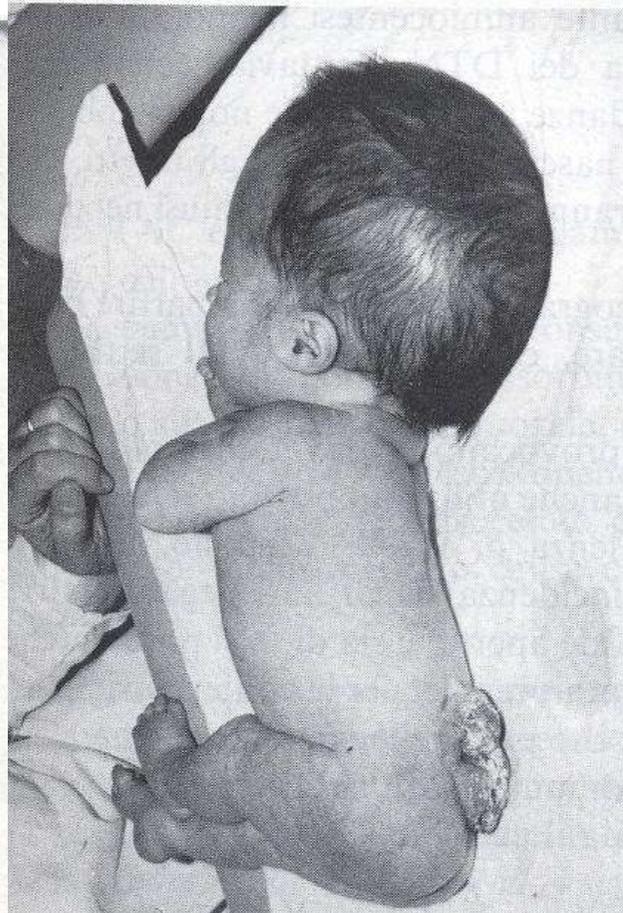


ARNOLD-CHIARI  
SYNDROME  
DECOMPRESSION



SPINA BIFIDA  
OCCULTA

*F. Netter*  
M.D.  
© Ciba



**NTD**  
Neural  
Tube  
Defects

NB: Folati!!!

# NDT Anencefalia



LS - LPS

Labioschisi (labbro leporino)  
Labio palato schisi



Figura 14.7 - Malformazioni. A) labioschisi monolaterale; B) labioschisi bilaterale; C) labio palato schisi

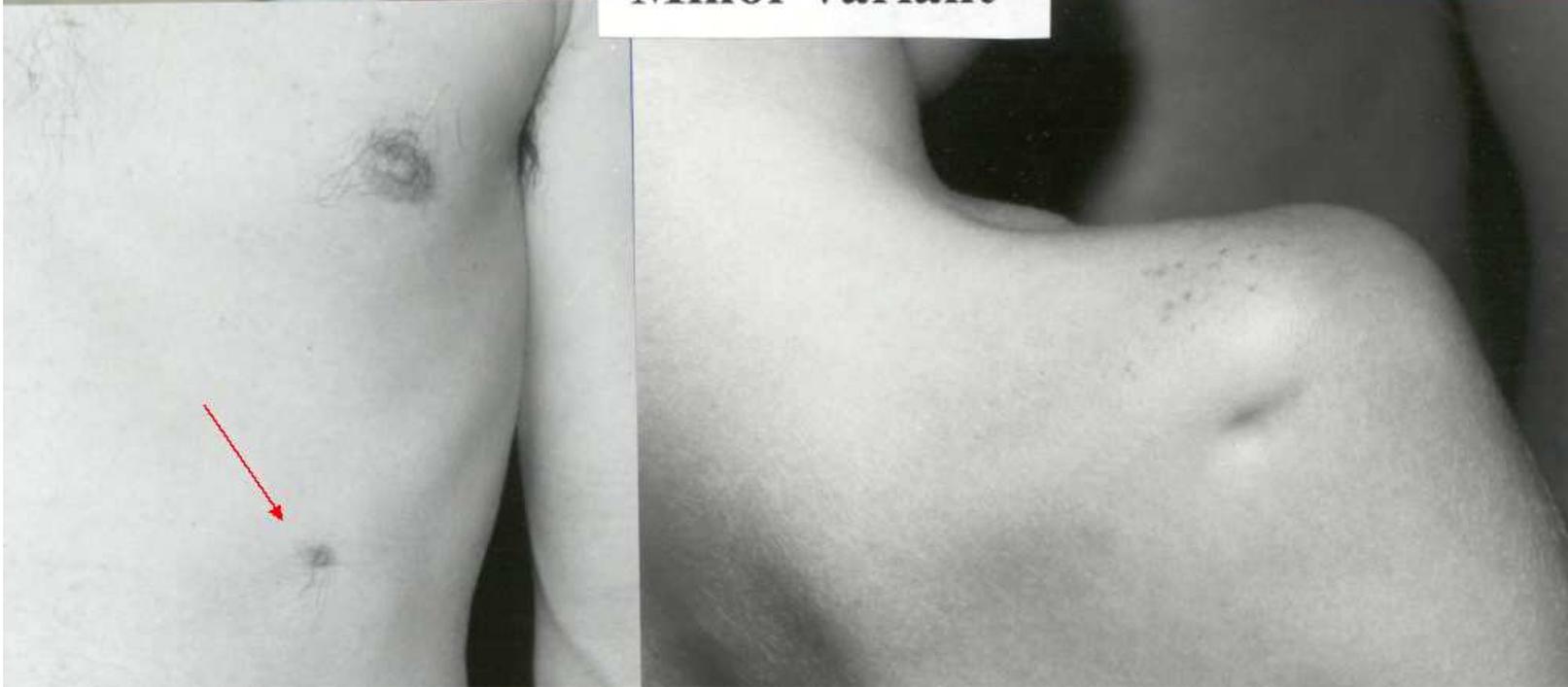
# Minor / Normal Variant Feature

- Low frequency (1% - 5%) congenital feature found in the normal population or as an integral part of a multiple congenital anomaly syndrome

**Ex:** simian line, 5<sup>th</sup> finger clinodactyly, 2-3 toe syndactyly, epicanthal fold, accessory nipple



**Minor variant**



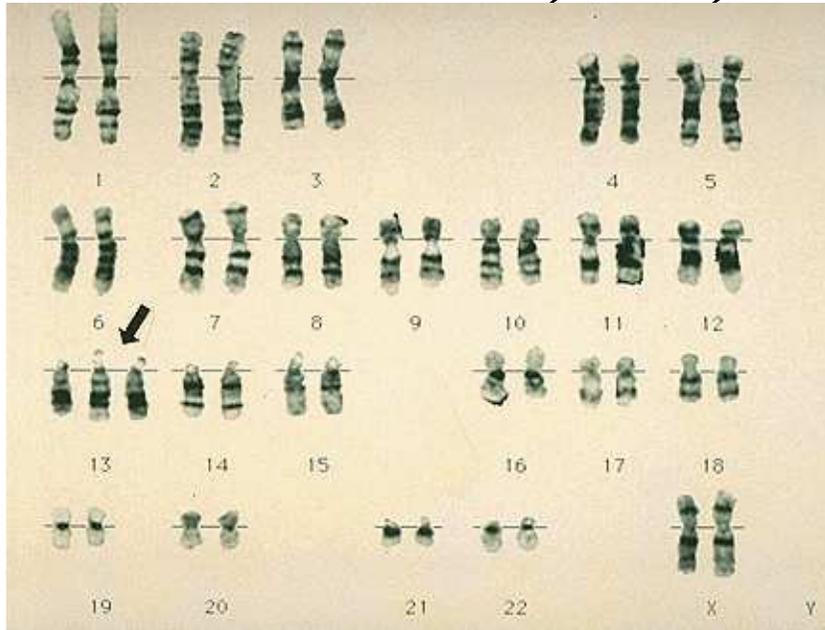


**Figura 14.10** – Deforma-  
zione: piedi torti congeniti

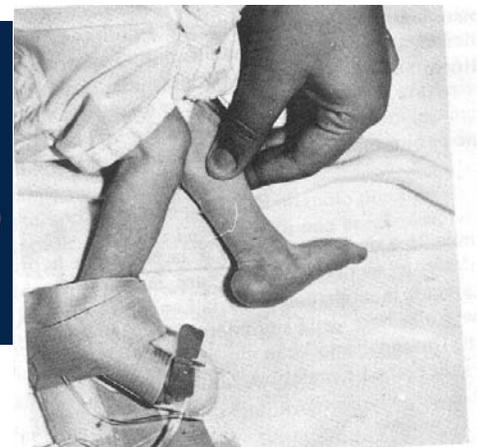
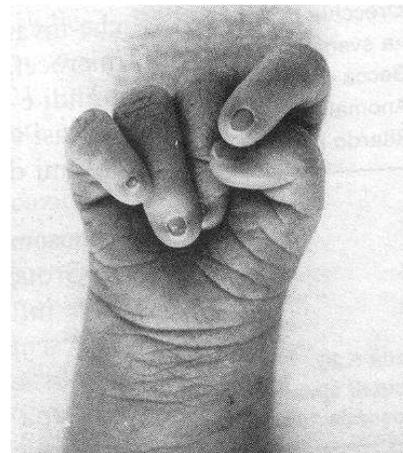
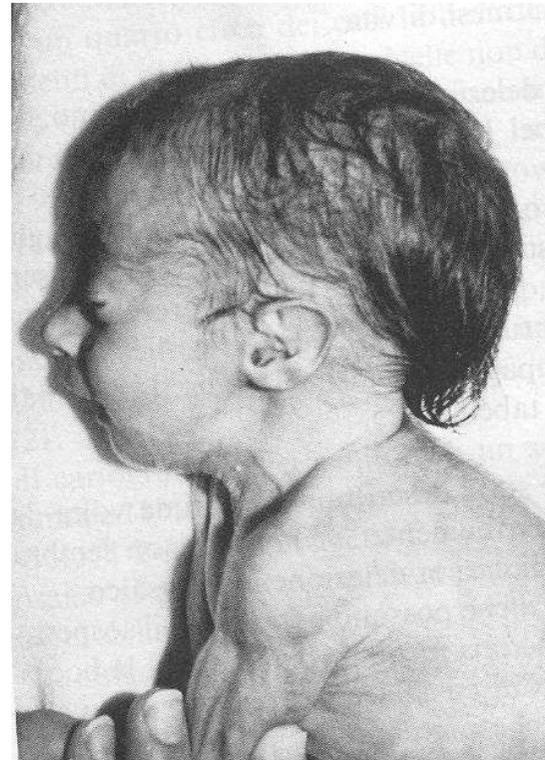
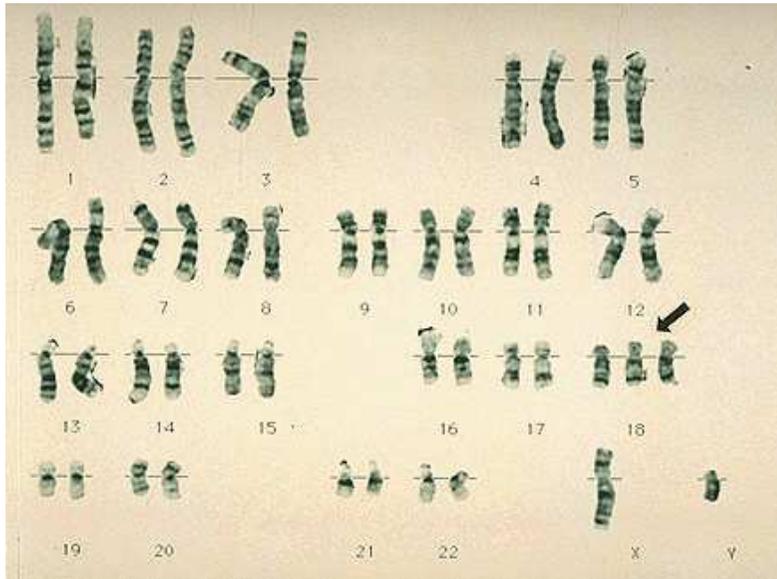
# Syndrome

- Recurring pattern of structural defects and/or secondary effects/defects that allow for secure recognition
- Combination of features most likely represents a specific etiology

# S.di Patau **47,XX,+13**



# S.di Edwards 47,XY,+18



**S. di Wolf**  
**46,XY,4p-**



# Natimortalità

. Cause (genetiche)

Cromosomiche 5-10%

M. mendeliane (es. nanismo

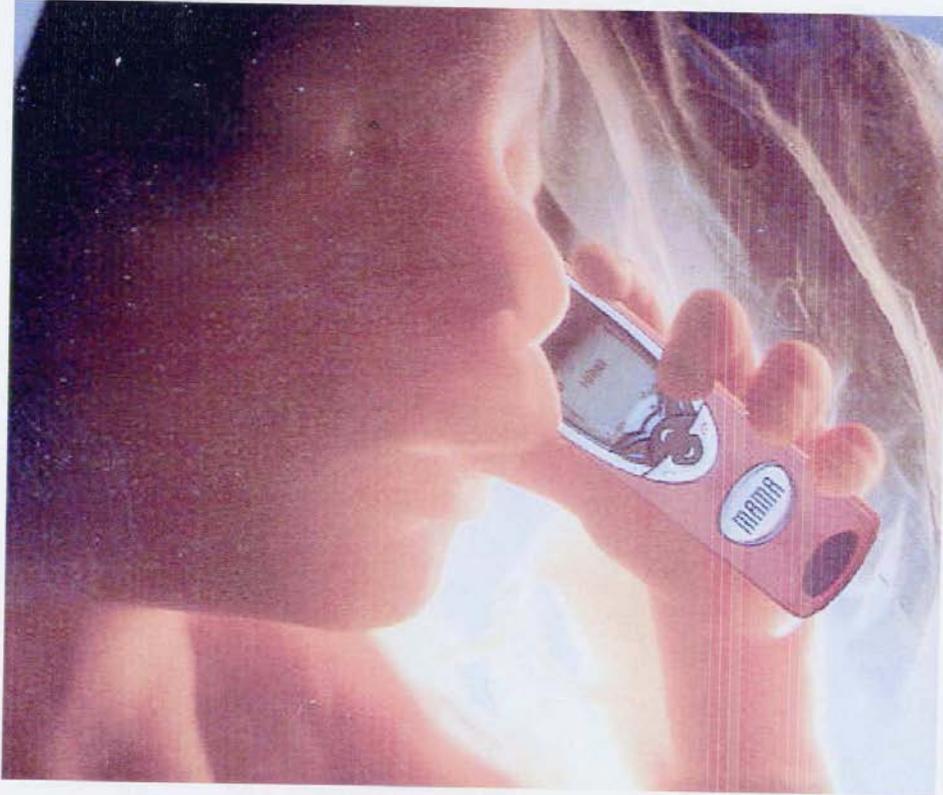
letali: OI, DT, acondrogenesi)

→ Cariotipo neonato (sangue  
o fibroblasti)

→ Fotografie e Rx!

→ Esame autoptico

→ Conservazione campioni  
biologici (di retrospettive)



**Thanks 4  
your kind  
attention  
folks!!!!**