

# Notiziario

## REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Anno 5° n. 2 Giugno 2005

### LA CONSULENZA GENETICA

**“La consulenza genetica è un atto per mezzo del quale i pazienti o i loro familiari che sono a rischio di avere una malattia che può essere ereditaria, sono informati sulle conseguenze della malattia, sulla probabilità di ammalarsi e di trasmetterla e sui modi in cui questa può essere prevenuta o migliorata”.**

La fase più importante di una consulenza genetica consiste nella raccolta minuziosa di tutte le informazioni di carattere genetico che riguardano l'individuo in esame e la sua famiglia, possibilmente attraverso tre generazioni e nella costruzione di un albero genealogico attraverso il quale avere una visione d'insieme chiara, semplice, sintetica e rapida delle informazioni genetiche.

Qualora dovesse emergere l'esistenza di un'eventuale patologia diventa necessario passare ad una fase di un corretto inquadramento diagnostico, per ottenere il quale è sempre necessaria una accurata visita del soggetto o dei soggetti affetti ed eventualmente dei familiari a rischio.

In questo compito, il genetista dovrà sempre essere coadiuvato da esperti in diverse discipline (neurologo, dermatologo, oculista, endocrinologo, etc) e dovrà avvalersi di indagini biochimiche, citogenetiche, molecolari ed indagini strumentali (radiografie, ecografie, biopsie, etc).

La diagnosi clinica e genetica sono sicuramente indispensabili ai fini della formulazione di un'accurata stima dei rischi di ricorrenza della malattia genetica in argomento.

Le moderne conoscenze della genetica ci consentono sempre più spesso di basarci su fatti accertati dovendo quindi ricorrere sempre meno ad un

calcolo di rischio probabilistico (rischio empirico), grazie all'utilizzo di nuovi e più accurati strumenti di indagine. Tre sono pertanto gli aspetti principali di una consulenza genetica: Diagnosi, Calcolo del rischio, Comunicazione.

Per rischio genetico si intende la possibilità o, più esattamente, la probabilità che una condizione a base genetica si presenti in un individuo o nella sua famiglia. Il rischio di ricorrenza è la probabilità che una condizione presente in una famiglia si ripresenti nuovamente.

Il calcolo del rischio si basa sull'accertamento della modalità di trasmissione di una certa patologia, sulla posizione del soggetto in studio nell'albero genealogico e sulla possibilità che dati strumentali o di laboratorio possano modificare il rischio.

Il calcolo del rischio dovrà sempre essere comparato con il rischio di una certa patologia nella popolazione in studio, oltre alla esatta conoscenza dell'origine e dell'etnia del consultando per la valutazione di particolari patologie (malattia di Tay Sachs tra gli ebrei askenaziti; talassemia nelle popolazioni del Mediterraneo).

Negli ultimi anni il genetista si trova a scontrarsi con diverse patologie che, pur essendo legate ad alterazioni dei geni, non seguono le leggi di Mendel e queste fanno parte dei complessi capitoli delle malattie da espansione nucleotidica (sindrome dell'X fragile), delle sindromi da imprinting (sindrome di Prader Willi, sindrome di Angelmann), delle malattie ad eredità mitocondriale, oltre che alla trasmissione di tratti complessi a base multigenica o multifattoriale.

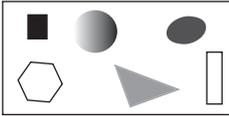
REGIONE  
TOSCANA



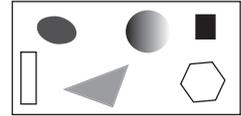
Notiziario R.T.D.C. a cura della Regione Toscana Giunta regionale  
Direzione Generale del Diritto alla Salute e delle Politiche di Solidarietà  
Hanno collaborato a questo numero: Renato Scarinci, Anna Pierini, Ivette Baldini,  
Federica Viti - Edizioni Regione Toscana CNR  
I contributi da pubblicare vanno inviati a: segreteria Registro Toscano Difetti Congeniti  
Regione Toscana - Via T. Alderotti 26/N - 50134 Firenze tel. 055/4383 338/564 fax 0554383120

stampa in 300 copie - Distribuzione gratuita





## LA CONSULENZA GENETICA



La richiesta di una consulenza genetica si basa solitamente sulle seguenti motivazioni:

- presenza di una malattia ereditaria o di una malformazione in un soggetto o nel suo ceppo familiare;
- nascita di un bambino affetto da una sindrome malformativa o da qualsiasi patologia congenita;
- accertamento dello stato di portatore di un gene patologico da parte dei componenti di una coppia;
- problemi riproduttivi quali : abortività, sterilità, natimortalità;
- consanguineità;
- situazioni di rischio riproduttivo quali : età materna avanzata, esposizione ad agenti mutageni e/o teratogeni.

I mezzi più idonei e corretti per coinvolgere un soggetto od una coppia in un'adeguata consulenza genetica consistono in:

- 1) effettuare la consulenza in un luogo tranquillo e possibilmente isolato;
- 2) dedicare tempo sufficiente, senza fretta di avere informazioni e mostrando interesse per ogni tipo di informazione che viene fornita;
- 3) postulare le domande con parole semplici, evitando termini tecnici, ripeterle sempre più volte se necessario, spiegando sempre lo scopo di ogni domanda;
- 4) rivolgere sempre le stesse domande ai due componenti la coppia;
- 5) formulare esempi per far capire che cosa si intende per normale ed anormale;
- 6) non accontentarsi mai delle diagnosi fornite verbalmente, ma chiedere sempre documentazioni scritte ed essere pronti ad eventuali verifiche personali;
- 7) tenere sempre a mente la possibilità di non paternità o di una diagnosi precedentemente errata.

Le domande che permetteranno al consulente di iniziare una valutazione approfondita del problema in questione, consistono in:

- origini geografiche ed etnia;
- età materna;
- malattie materne croniche;
- esposizione a teratogeni;
- malformazioni in famiglia;
- deficit sensoriali;
- storia riproduttiva;
- cause di morti ricorrenti;
- morti precoci;
- ritardi di crescita;
- ritardi neuromotori.

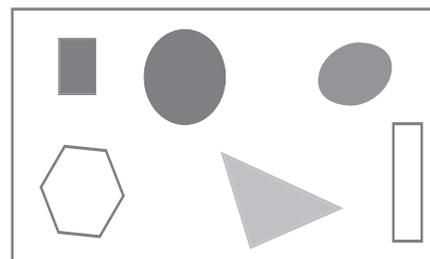
È sempre importante ricordare come una consulenza genetica debba evitare ogni forma di direttività, cercando esclusivamente di fornire il maggior numero di informazioni, evitando il più possibile consigli e raccomandazioni e lasciando il soggetto o la coppia in esame liberi di poter scegliere ogni tipo di opzione, solo sulla base delle loro convinzioni.

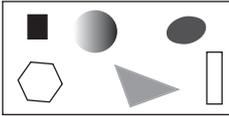
Ogni consulenza genetica deve, in primo luogo, rispondere ad un'esigenza di informazione ed al diritto da parte di un individuo o di una coppia di conoscere la propria costituzione genetica, in ordine a caratteri che possono avere rilevanza per la salute.

L'informazione deve essere scientificamente fondata, completa ed esauriente, in modo da offrire tutti gli elementi necessari per una obiettiva valutazione del rischio di trasmissione dei caratteri patologici alla progenie e per una consapevole scelta riproduttiva.

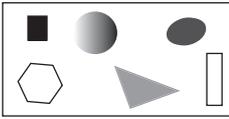
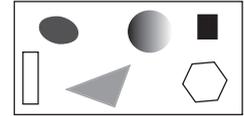
### INFORMAZIONI DA TRASMETTERE:

- 1) dati che riguardano una malattia, la sua storia naturale, la sua gravità, il decorso e le possibilità terapeutiche;
- 2) meccanismi genetici che hanno causato la malattia, la modalità di trasmissione ereditaria, il rischio di ricorrenza familiare;
- 3) informazioni sulle possibili scelte riproduttive per la coppia a rischio, comprese tecniche di diagnosi prenatale invasiva e non;
- 4) notizie che aiutino i richiedenti a scegliere il comportamento più adeguato in rapporto alle loro aspettative nell'ambito della famiglia, ai loro principi etici, morali, religiosi;
- 5) informazioni che aiutino i richiedenti ad accettare l'eventuale malattia in un familiare affetto.





## AGGIORNAMENTI



### **IPOTIROIDISMO E GRAVIDANZA**

L'ipotiroidismo in gravidanza si può accompagnare a deficit dello sviluppo cognitivo e ad aumentata mortalità fetale.

Durante la gravidanza aumenta il fabbisogno di ormoni tiroidei nella madre, pertanto nelle donne affette da ipotiroidismo deve essere aumentata progressivamente la quota di levotiroxina che assumono solitamente.

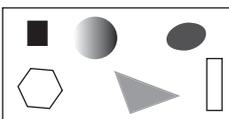
Un gruppo di ricercatori di Boston ha seguito donne con ipotiroidismo che volevano iniziare una gravidanza.

I controlli prevedevano la valutazione della funzionalità tiroidea e le misurazioni della gonadotropina corionica e dell'estradiolo, iniziando prima del concepimento, ogni 2 settimane nel primo trimestre e mensilmente dopo, aumentando le dosi di levotiroxina, in modo da mantenere durante tutta la gravidanza la tireotropina ai valori riscontrati prima della gravidanza.

Tra le 19 pazienti reclutate si sono avute 20 gravidanze (1 gemellare), 17 delle quali giunte a termine, 2 con parto prematuro ed 1 esitata in aborto.

Tutte le 17 donne hanno avuto bisogno di un incremento nelle dosi di levotiroxina. In media, tra l'8ª settimana e la fine del sesto mese, il fabbisogno è cresciuto del 47%, raggiungendo un plateau intorno alla 16ª settimana.

La somministrazione di dosi incrementate è stata necessaria fino a termine di gravidanza.

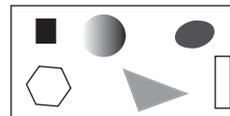


### **ABORTO SPONTANEO**

Il 10-15% di tutte le gravidanze riconosciute a livello clinico, esita in aborto, anche a fronte dell'assenza di difetti genetici e di difetti cromosomici. Secondo un gruppo di ricercatori australiani, la colpa potrebbe essere di una proteina chiamata MIC 1, una citochina che inibisce i macrofagi.

Esaminando i campioni di sangue di un gruppo di 100 gravide che in seguito hanno abortito e confrontandoli con quelli di 200 donne la cui gravidanza è giunta a termine, sono stati trovati valori di MIC 1 significativamente più bassi nel gruppo con aborto e questo già con anticipo rispetto al momento dell'interruzione di gravidanza.

La proteina è prodotta dalla placenta ed è possibile che la sua produzione sia mirata specificatamente a smorzare l'attività del sistema immunitario materno nel corso della gravidanza. Non si esclude così che la misurazione dei livelli del MIC 1 possa determinare la probabilità di aborto e, se ciò fosse confermato, si potrebbe cercare di innalzare i suoi livelli nel sangue per la prevenzione dell'aborto precoce.



### **LA SINDROME DI ADAMS-OLIVER**

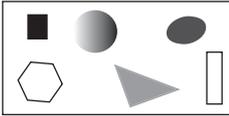
È caratterizzata da una aplasia cutanea sulla linea mediana, in corrispondenza del vertice o in regione occipitale, spesso associata a lacuna della teca cranica sottostante. Può essere associata a malformazioni del sistema nervoso centrale quali dilatazione asimmetrica dei ventricoli e cisti poroencefalica. L'estensione del difetto può variare da 2-3 mm ad interessare l'intera volta cranica.

A livello degli arti si possono rilevare difetti in riduzione degli arti di tipo trasverso, interessando in gran parte le falangi distali delle mani e dei piedi. Viene descritta anche la presenza di cutis marmorata.

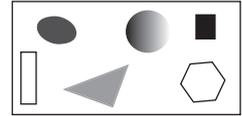
La sindrome è dovuta ad una mutazione genica autosomica dominante ad espressività variabile e penetranza incompleta.

In presenza di un grosso difetto dello scalpo e della teca cranica si possono verificare fenomeni di spasticità, emiparesi, epilessia e ritardo mentale.

Nel primo anno di vita, se il difetto non viene riparato chirurgicamente, si assiste a sanguinamento spontaneo e granulazione; in seguito la lesione viene ricoperta da cute atrofica.



## RECENSIONE



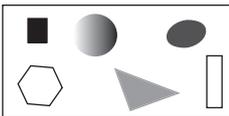
### **Malattie genetiche, molecole e geni Diagnosi, prevenzione e terapia.**

**Cao, Dallapiccola, Notarangelo**

Ed. Piccin, Nuova Libreria Spa- Padova  
Febbraio 2004.

È un libro di genetica molecolare e medica, che tratta numerose malattie genetiche, tra le più frequenti, favorendo il necessario trasferimento delle recenti conoscenze della genetica molecolare, nella pratica clinica. I primi capitoli trattano delle basi molecolari delle malattie ereditarie, la

consulenza genetica e la diagnosi prenatale. Seguono una ventina di capitoli sulle malattie metaboliche, mitocondriali, dei perossisomi, autoinfiammatorie, sindromi malformative, malattie intestinali, fibrosi cistica, malattie respiratorie, cardiopatie congenite, diverse malattie del sistema ematopoietico, immunodeficienza, nefropatie, malattie endocrine e del differenziamento sessuale, malattie del sistema nervoso, dell'occhio, sordità, genodermatosi, malattie dell'osso e del connettivo. I capitoli sono stati scritti da 80 autori italiani.



## CONGRESSI



### ***Molecular Reproductive Endocrinology***

1st Course on Molecular Biology for Reproductive  
Medicine Specialists  
Siena, 25-27 settembre 2005

Argomenti trattati: Hormonal induction of genetic  
programs in reproductive tissue,  
Molecular aspects of pituitary-gonadal axis,  
Molecular aspects of reproductive medicina.  
Collegio S.Chiera - Via Valdimontone 1 – Siena  
Tel: 0577 235945 Fax: 0577 235942  
[www.unisi.it/santachiara](http://www.unisi.it/santachiara)

### **IV Corso di Aggiornamento**

**Malformazioni congenite:  
dalla diagnosi prenatale alla terapia postnatale.**  
Montecatini Terme, 17-18 novembre 2005

### **Giovedì 17 ore 14.30**

Introduzione (*Savino, Sani*)  
Presentazione attività RTDC (*Bianchi, Pierini*)  
Registro Toscano Malattie Rare (*Garuglieri*)

### **Sessione “Le basse stature”:**

Diagnosi prenatale (*Strigini*)  
Genetica (*Lapi*)  
Clinica e terapia (*Berardi*)  
Diagnosi per immagini (*Fonda*)

### **Venerdì 18 ore 9.00**

#### **Sessione “Difetti dei genitali esterni”:**

Epidemiologia (*Bianchi, Pierini*)  
Ruolo degli interferenti endocrini nella  
differenziazione sessuale (*Smorlesi*)  
Diagnosi prenatale (*Centini*)  
Genetica (*Anichini*)  
L'approccio clinico ai difetti dei genitali  
esterni (*Dei*)  
Terapia chirurgica (*Domini*)

### **Venerdì 18 ore 14.00**

#### **Sessione “Le Microcefalie”:**

Presentazione critica di una casistica (*Bianca*)  
Diagnosi prenatale (*Cariati*)  
Forme genetiche (*Pavone, Rizzo*)  
Diagnosi per immagini (*Bernardi*)  
Alterazioni della morfologia cranica di pertinenza  
neurochirurgica (*Iannelli*)

*Per informazioni:*

Anna Pierini c/o CNR Pisa  
Tel: 050 3152102 Fax: 050 3152095  
E-mail: [apier@ifc.cnr.it](mailto:apier@ifc.cnr.it)