

X Congresso Nazionale  
Associazione di Volontariato S.di Cornelia de Lange  
Gabicce 2-4 novembre 2012

**La consulenza genetica**

**e**

**la diagnosi prenatale**

**Dr Angelo Selicorni**

**U.O.S. Genetica Clinica Pediatrica**



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CLINICA PEDIATRICA**

*Direttore: Prof. Andrea Biondi*



# Consulenza genetica

Atto medico attraverso il quale una coppia o una persona vengono informati del loro rischio di ricorrenza (o di quello dei loro figli/familiari) in relazione ad una condizione genetica evidente all'interno della famiglia stessa

Le condizioni genetiche hanno sempre una rilevanza familiare

# Cosa sappiamo della CdLS ?

- **Epoca pre genomica**

⇒ **Basso ma non nullo rischio di ricorrenza in una coppia di genitori “sani”**

⇒ **Nella assoluta maggioranza dei casi la persona con CdLS è l'unica ad essere affetta all'interno della famiglia**

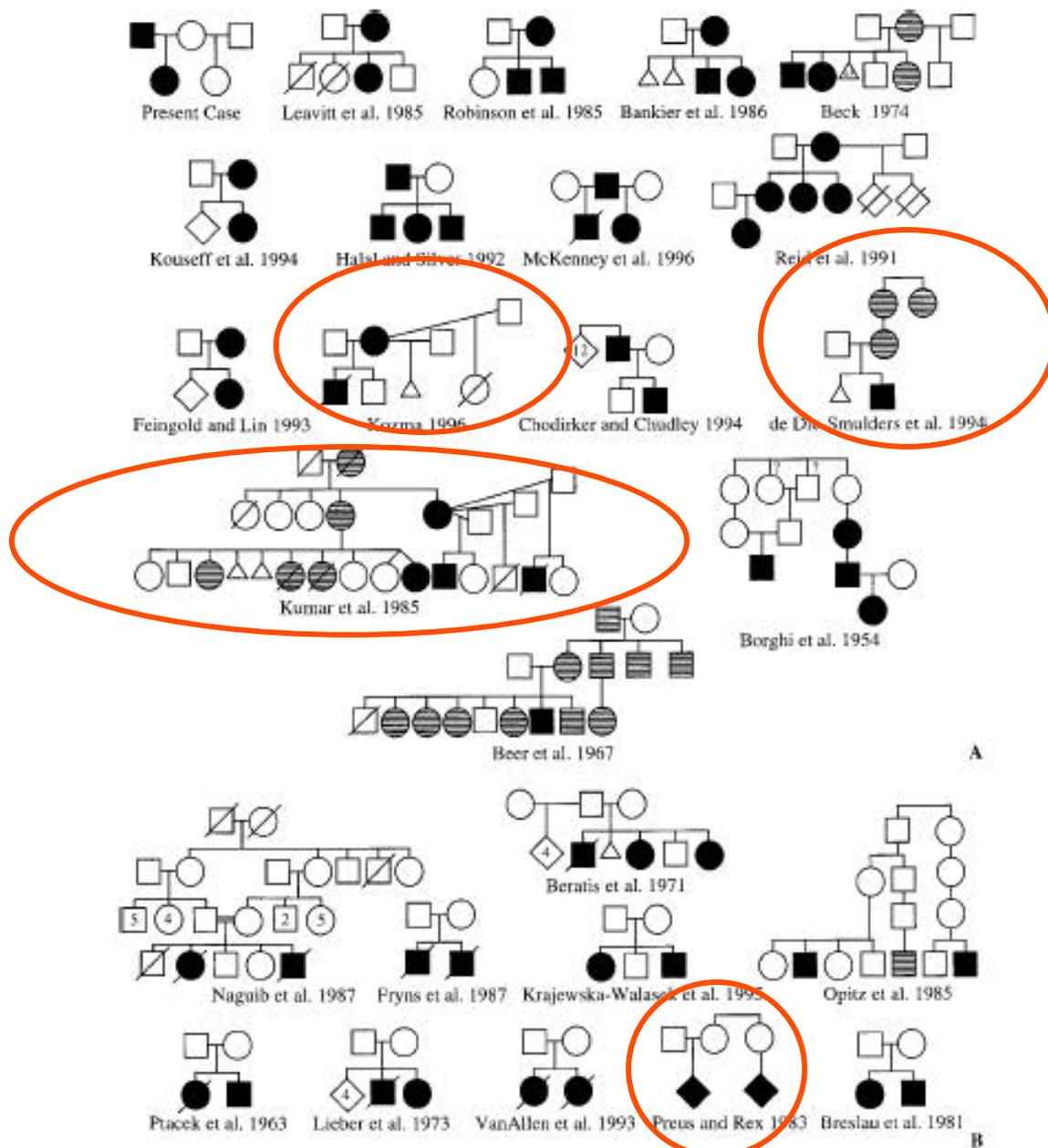


Fig. 4. Pedigrees of reported familial cases of Cornelia de Lange syndrome. A: Pedigrees demonstrating apparent dominant transmission of the trait. B: Pedigrees demonstrating apparent recessive transmission of the trait. Shaded circles and squares indicate affected individuals; in circles and squares indicate mildly affected individuals, or individuals with partial phenotypes (i.e., facial features).

# Cosa sappiamo della CdLS ?

- Epoca genomica = grande eterogenetità genetica:

NIPBL => A.D.

SMC1 => XL

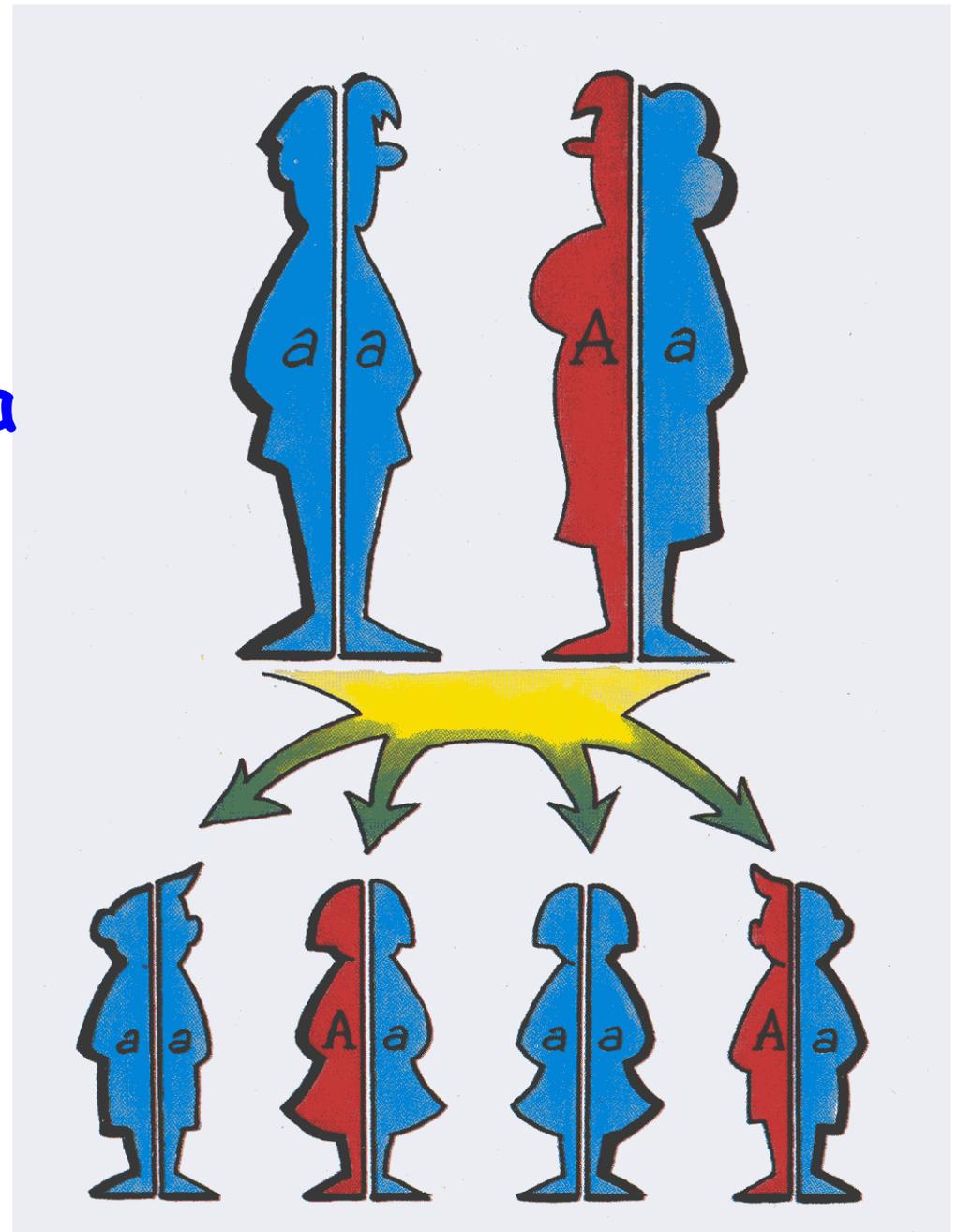
HDAC8 => A.D.

RAD 21 => A.D.

+ altri geni ignoti

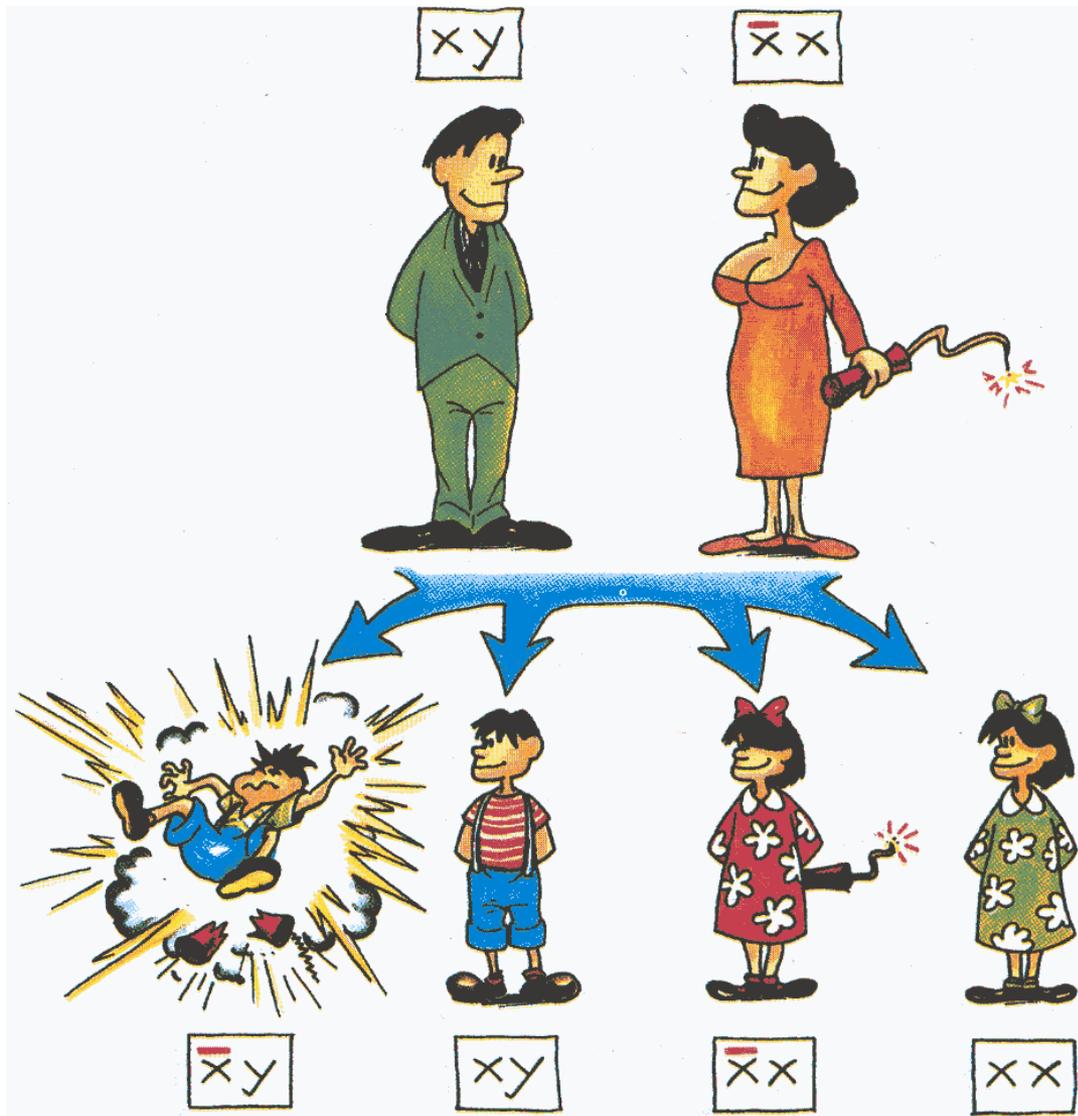
# Malattia autosomica dominante

Per lo sviluppo della  
condizione è  
necessario  
e sufficiente che  
una  
delle 2 copie del  
gene  
sia alterata



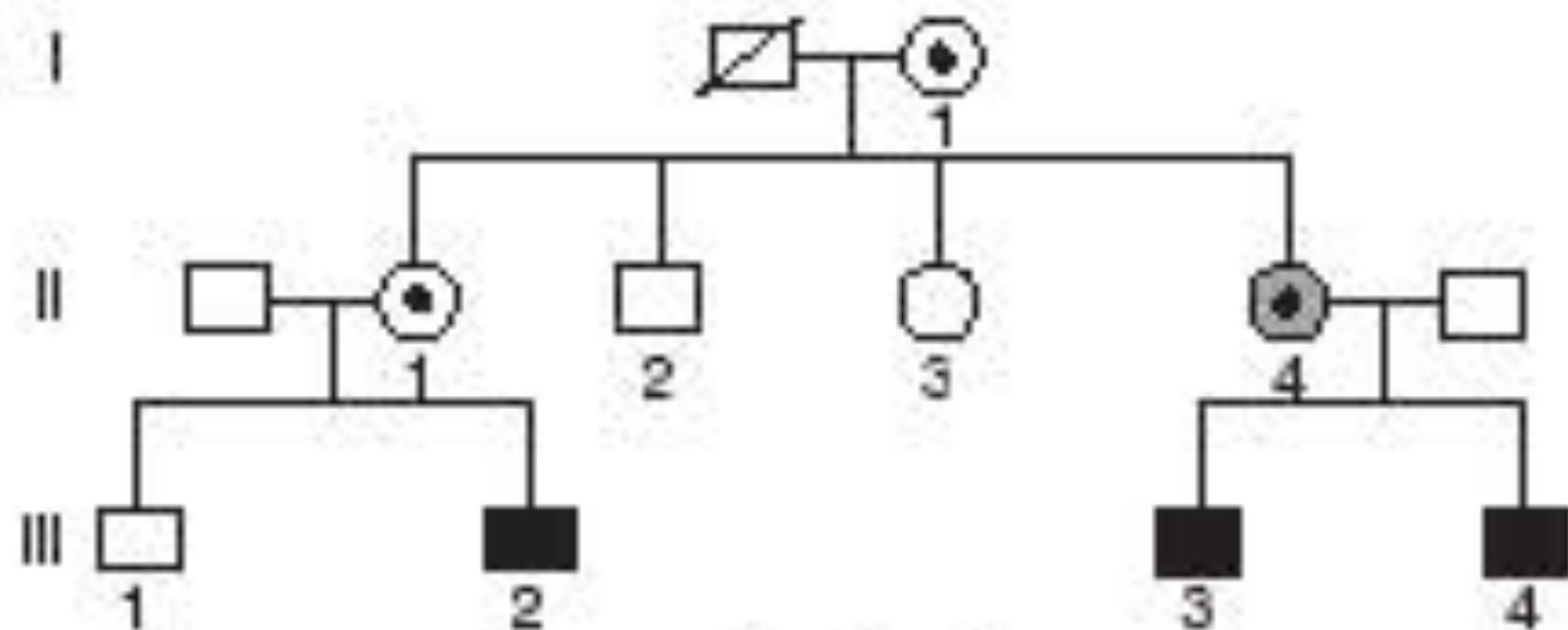
# Malattia recessiva legate all' X

CdLS situazione  
atipica  
perché possono  
essere  
affetti sia  
maschi  
che femmine

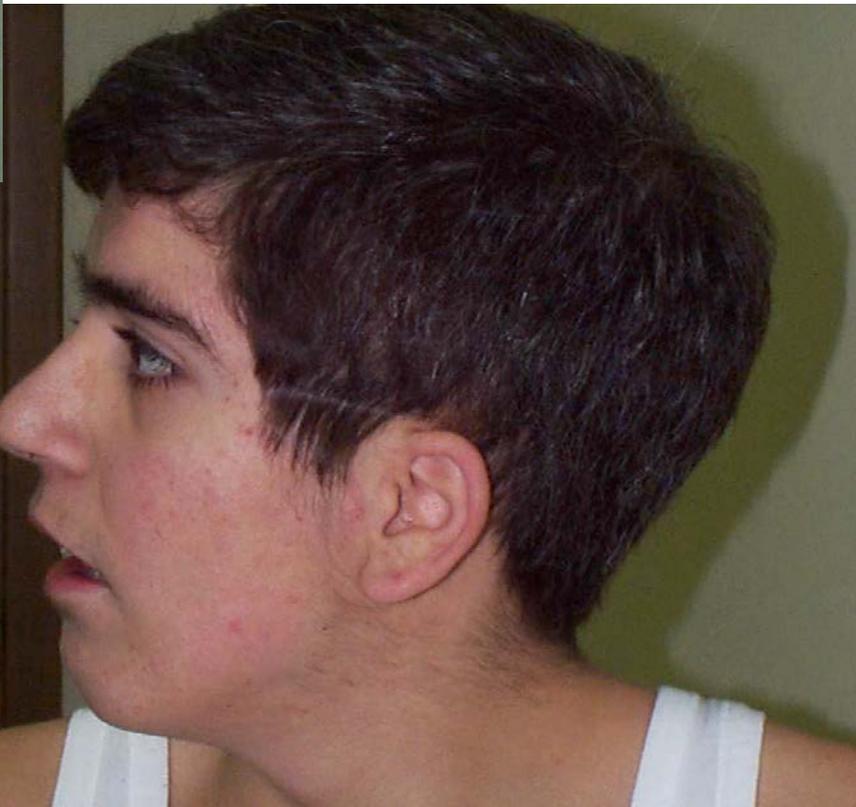




a



Family 1









# Attenzione !!!

- Non necessariamente una condizione genetica è ereditaria
- L'anomalia genetica può insorgere come mutazione spontanea nel patrimonio genetico di qualsiasi persona

# Come insorge una mutazione spontanea ?

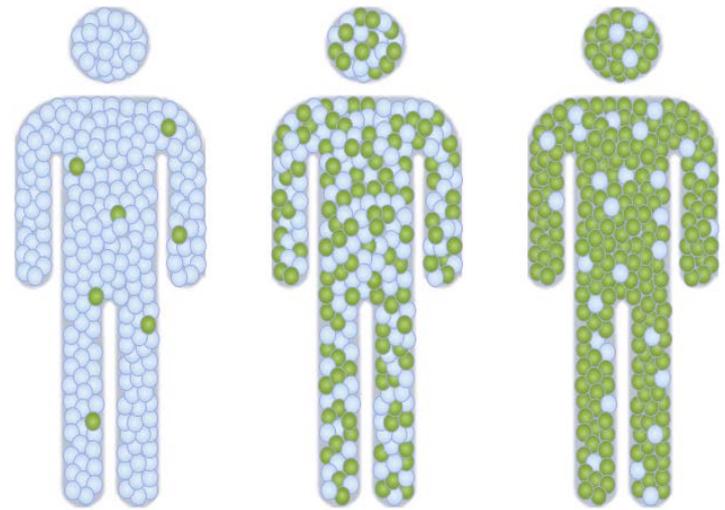
- Errore casuale di duplicazione/ copiatura del DNA nelle fasi di preparazione delle cellule germinali (spermatozoi, cellule uovo)
- Tale errore NON ha alcun fattore predisponente specifico ( malattia, farmaci, comportamenti scorretti)

# Come orientarsi ?

- **Valutazione clinica accurata dei genitori** per escludere che uno di essi abbia una forma sfumata della patologia
- **Ove possibile esecuzione di test genetico** per “caratterizzare geneticamente” la persona affetta ed escludere che la stessa mutazione della persona affetta sia presente in uno dei genitori

# Dove può annidarsi (raramente) la fregatura?

- Fenomeno del mosaicismo
- Somatico persona apparentemente sana, mutazione in una piccola % delle sue cellule
- Germinale persona sana, mutazione solo a livello gonadico



low-level  
mosaicism

1/2 abnormal  
cells

high-level  
mosaicism

© Clinical Tools, Inc.

● abnormal karyotype  
● normal karyotype

## Short Report

# Somatic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome: a further contributor to the wide clinical expressivity?

Castronovo P, Delahaye-Duriez A, Gervasini C, Azzollini J, Minier F, Russo S, Masciadri M, Selicorni A, Verloes A, Larizza L. Somatic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome: a further contributor to the wide clinical expressivity?

*Clin Genet* 2010; 78: 560–564. © John Wiley & Sons A/S, 2010

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare congenital syndrome

**P Castronovo<sup>a,b</sup>,  
A Delahaye-Duriez<sup>c,d</sup>,  
C Gervasini<sup>a</sup>, J Azzollini<sup>a</sup>,  
F Minier<sup>d,e</sup>, S Russo<sup>f</sup>,  
M Masciadri<sup>f</sup>, A Selicorni<sup>b</sup>,  
A Verloes<sup>g</sup> and L Larizza<sup>a,f</sup>**

## Germline Mosaicism in Cornelia de Lange Syndrome

Thomas P. Slavin,<sup>1\*</sup> Noam Lazechnik,<sup>1,2</sup> Dinah M. Clark,<sup>3</sup> Jaime Vengoechea,<sup>1</sup> Leslie Cohen,<sup>1</sup> Maninder Kaur,<sup>3</sup> Laura Konczal,<sup>1</sup> Carol A. Crowe,<sup>4</sup> Jane E. Corteville,<sup>1,2</sup> Malgorzata J. Nowaczyk,<sup>5</sup> Janice L. Byrne,<sup>6</sup> Laird G. Jackson,<sup>7</sup> and Ian D. Krantz<sup>3,8</sup>

- USA 12 esempi familiari in 351 probandi
- Interessati sia il gene NIPBL che SMC1
- Rischio di ricorrenza conseguente tra 3,4 => 5,4%
- BIAS DI SELEZIONE ALTISSIMO !!!

# I dati italiani

- Circa 130 pazienti noti e seguiti
- In base a stima USA attesi 5-6 casi familiari a genitori normali
- In realtà un solo caso di evidente familiarità per segregazione del gene mutato (e non per mosaicismo germinale)

# Sintesi

- Il fenomeno del mosaicismo germinale è certamente da considerare nel counselling genetico di una famiglia di un pz con CdLS
- La reale prevalenza di questo meccanismo biologico potrebbe non essere così elevata
- Rischio di ricorrenza conseguente lievemente superiore alla popolazione generale (1% circa ?)

# Abbiamo qualche modalità di escludere queste situazioni ?

- Mosaicismo somatico => il test genetico potrebbe evidenziarlo
- Mosaicismo germinale => **nessuna** chance, solo la ricorrenza familiare in genitori sani né è indicativa

# Definizione del rischio di ricorrenza familiare

Un genitore affetto anche in forma sfumata =>

rischio del **50%** indipendentemente dal sesso del nascituro

# Un figlio affetto genitori clinicamente sani

- Genetica definita (NIPBL) => rischio empirico basso in relazione al “possibile” mosaicismo (3,4-5,4% ??)
- Genetica non definita => escludere il coinvolgimento di SMC1 !!! A quel punto idem come sopra

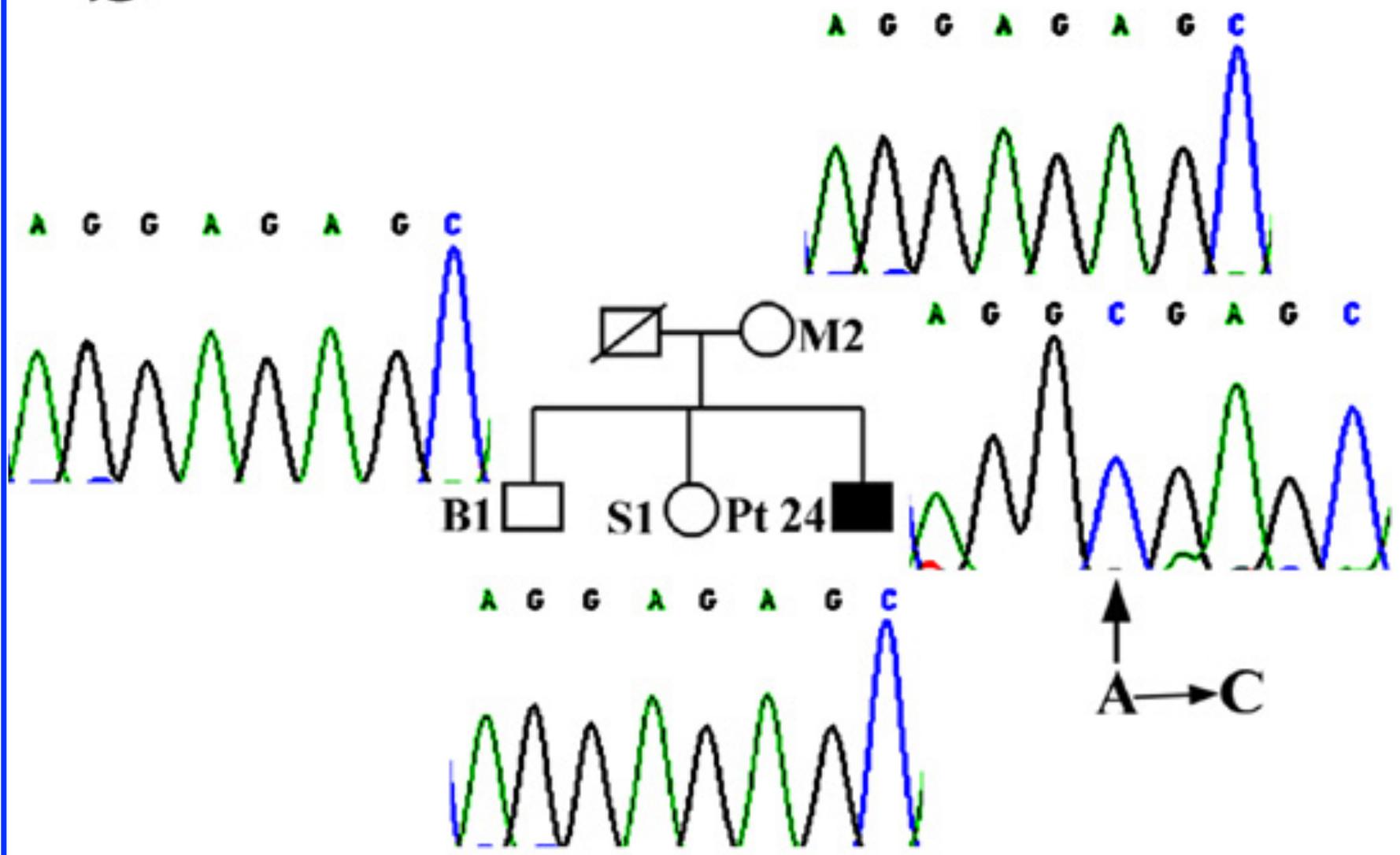
# Un fratello/sorella affetto o un nipote affetto

- **Genetica non definita** => esclusione di clinica di familiarità => rischio identico a quello della popolazione generale !!!
- **Genetica definita** => esclusione di familiarità => rischio identico a quello della popolazione generale !!!

De novo A → C  
transversion  
nucleotide 1478  
del cDNA

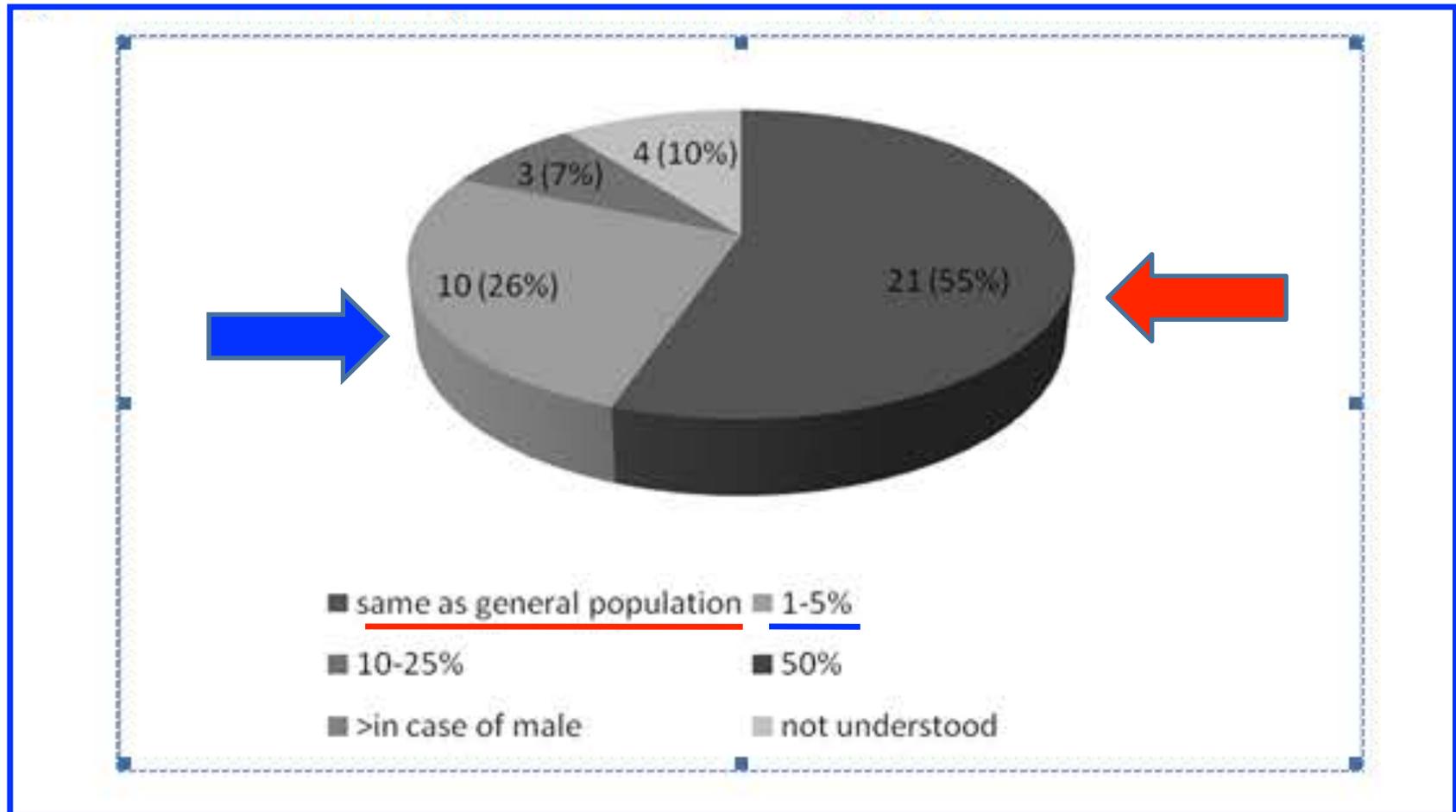


**b**

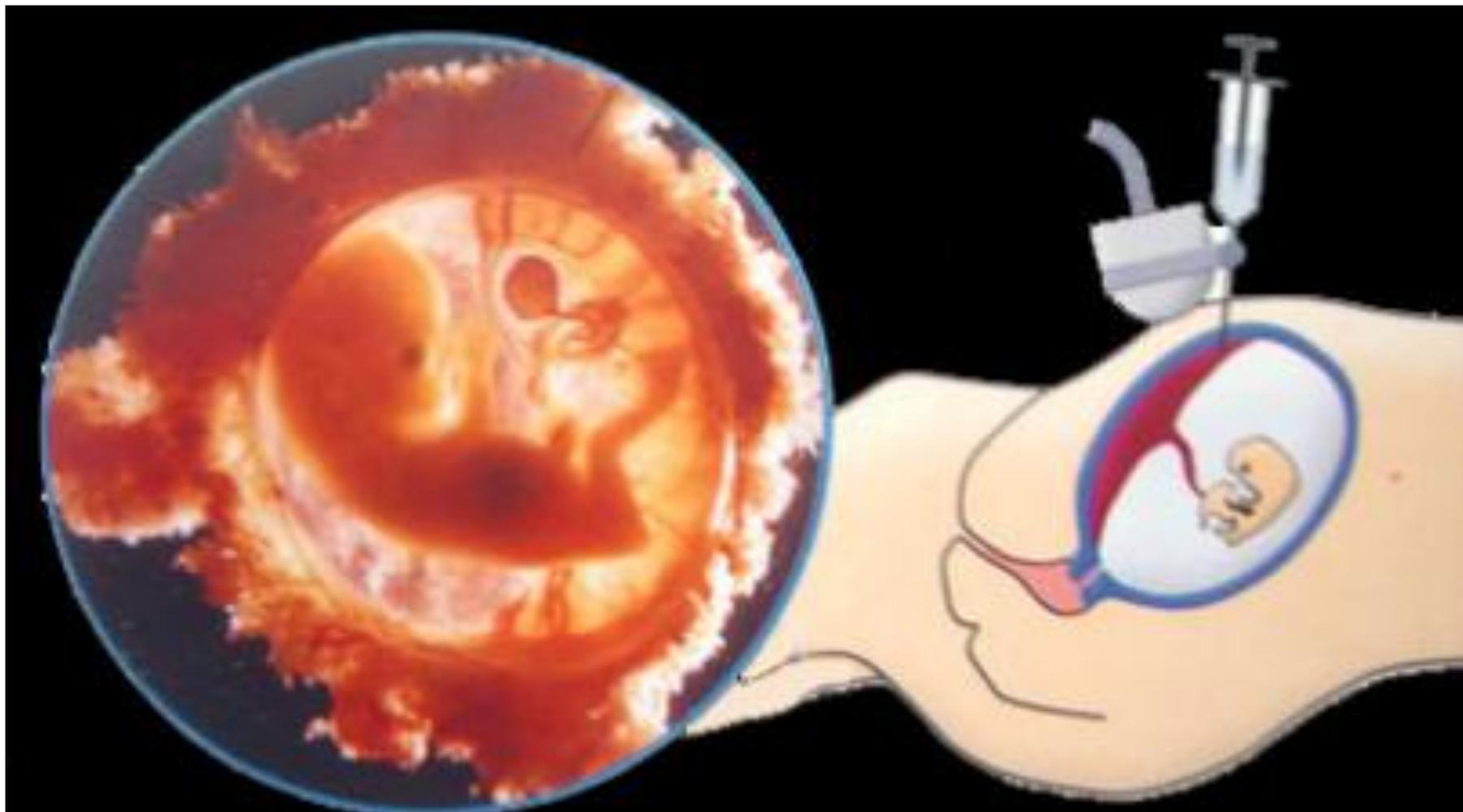


# Percezione del rischio riproduttivo

## 38 famiglie italiane

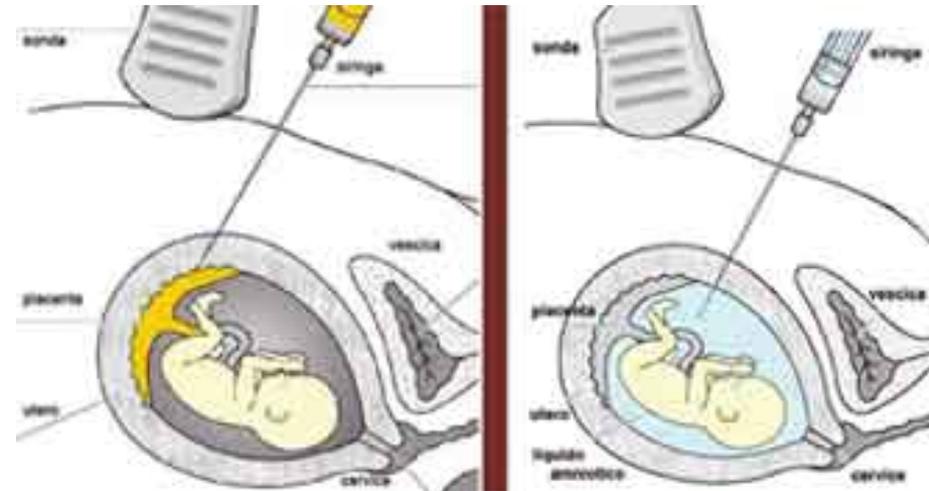
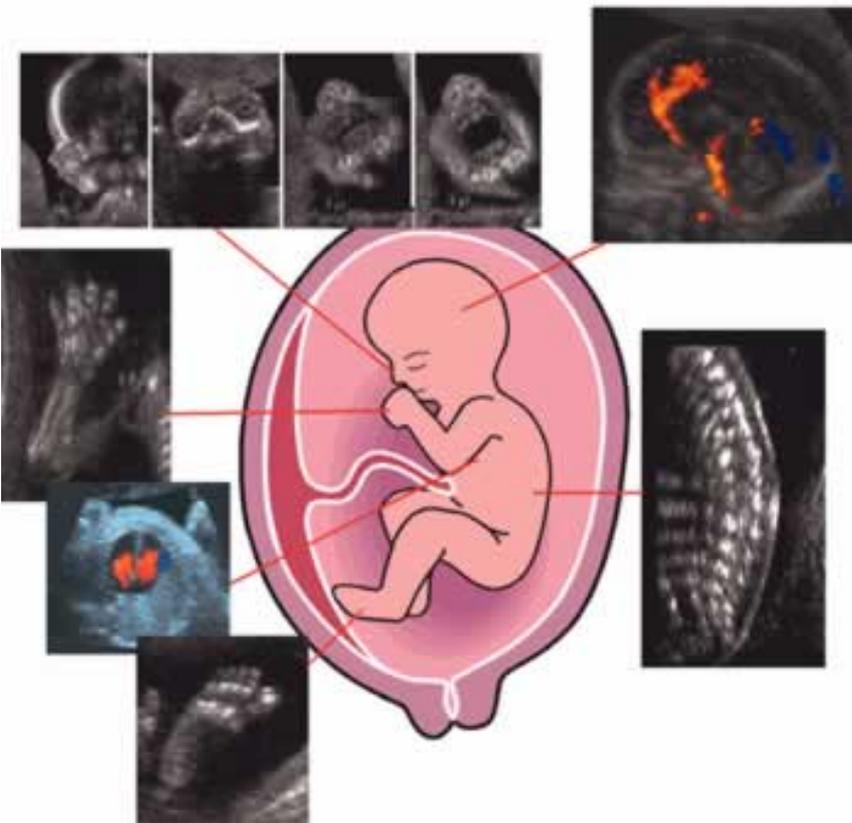


# La diagnosi prenatale



# Situazioni differenti

- Precedente figlio affetto di genitori sani



# Diagnosi prenatale invasiva

- **Conditio sine qua non:** definizione di gene mutato e tipo di mutazione del paziente affetto
- Ricerca su DNA fetale di quella specifica mutazione
- Valutare bilancia rischio ricorrenza versus rischio di abortività post procedura ( CVS, amniocentesi)

# Diagnosi prenatale invasiva

- Questo approccio NON vale per zii, fratelli, sorelle sani di genitori sani di un soggetto affetto
- Il loro rischio è identico a quello della popolazione generale
- La mutazione potenziale facilmente non sarebbe quella del parente affetto

# Diagnosi prenatale invasiva

- Eterogeneità genetica,
- Assenza di detection rate molecolare del 100%
- Mancanza di hot spots mutazionali nei geni noti

Rendono impraticabile uno screening per famiglia allargata sana e popolazione generale

# Identification of a Prenatal Profile of Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): A Review of 53 CdLS Pregnancies

Dinah M. Clark,<sup>1</sup> Ilana Sherer,<sup>2</sup> Matthew A. Deardorff,<sup>1,2</sup> Janice L.B. Byrne,<sup>3</sup> Kathleen M. Loomes,<sup>2,4</sup> Malgorzata J.M. Nowaczyk,<sup>5</sup> Laird G. Jackson,<sup>1,6</sup> and Ian D. Krantz<sup>1,2\*</sup>

retardation is constant and makes this syndrome a severe one. Several cases and series of prenatal diagnosis have been reported, however the prenatal diagnosis of CdLS remains challenging since only 23% of all cases are prenatally detected<sup>5,6</sup>. We report the

# Maniglie diagnostiche

- **IUGR** simmetrico, coinvolge tutte le misure, s.g media 25° (43/53)
- **Anomalie degli arti** : limite=> interessa solo 1/3 pz CdLS, differente gravità (35/53)
- **Cardiopatia congenita/ernia diaframmatica**: (23/53)

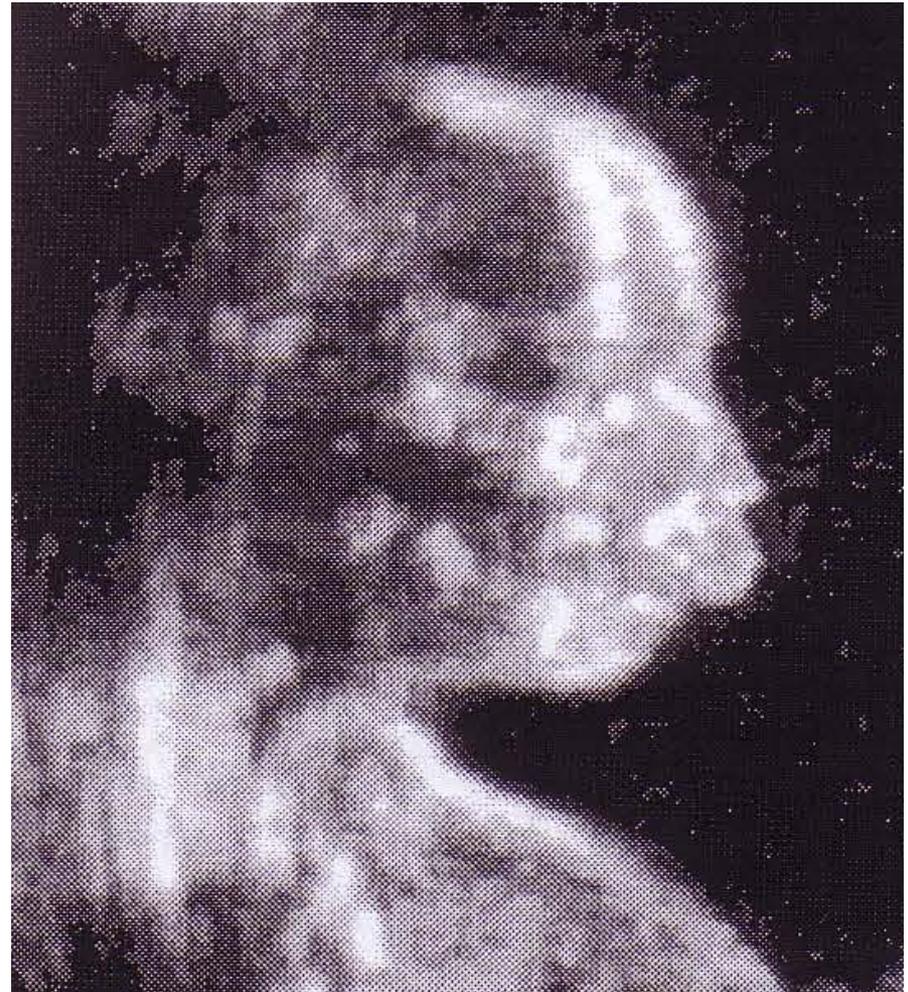
# Maniglie diagnostiche

- Incremento della plica nucale (6/13 casi misurati). Alto livello di normalità
- Basso dosaggio di PAPP-A nel siero materno: utile ma non prima del 2° trimestre



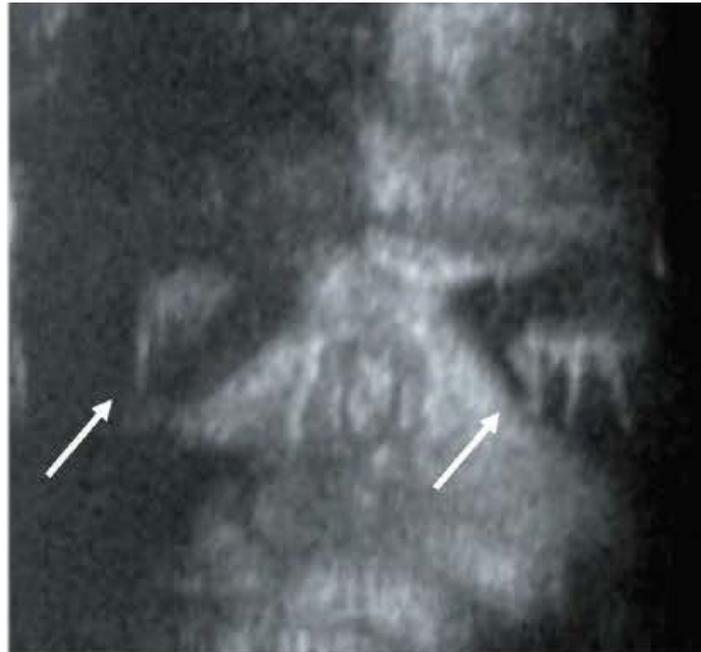
# Maniglie diagnostiche

- Profilo faciale



# Ultrasound Detection of Eyelashes: A Clue for Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome

E. SPAGGIARI<sup>1,4</sup>, E. VUILLARD<sup>2</sup>, S. KHUNG-SAVATOVSKY<sup>1</sup>, F. MULLER<sup>3,5</sup>, J.-  
F. OURY<sup>2,4</sup>, A.-L. DELEZOIDE<sup>1,4</sup>, F. GUIMIOT<sup>1,4</sup>



*Case Report*

**Three-Dimensional Ultrasound Findings in Cornelia de Lange Syndrome: A Case Report**

**Yoichiro Akahori, Hisashi Masuyama, Yumi Masumoto, and Yuji Hiramatsu**



(a)



# Anamnesi familiare del tutto negativa

- Unica chance diagnostica è la diagnosi ecografica prenatale che pure, in assenza di un input specifico, potrebbe non essere così analitica (profilo, ciglia lunghe ecc)

# Take home messages

- E' fondamentale discutere e comprendere il proprio rischio di ricorrenza dopo la nascita di un figlio affetto
- La caratterizzazione genetico-molecolare può essere di grande aiuto sia per la definizione del rischio riproduttivo dell'intera famiglia che per una eventuale diagnosi prenatale

# Take home messages

- La diagnosi prenatale ecografica e/o gli screening biochimici sono, in molti casi, ancora oggi, aspecifici
- Tanto meno il bambino avrà un quadro clinico eclatante e tanto più improbabile sarà porre diagnosi o sospetto diagnostico in epoca prenatale



Associazione  
Nazionale  
*di Volontariato*  
Cornelia  
de Lange

Domande ???



Associazione  
Nazionale  
*di Volontariato*  
Cornelia  
de Lange