

Maurizio Romano, PhD  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste  
Via A. Valerio, 28  
Tel: 040-3757316  
e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

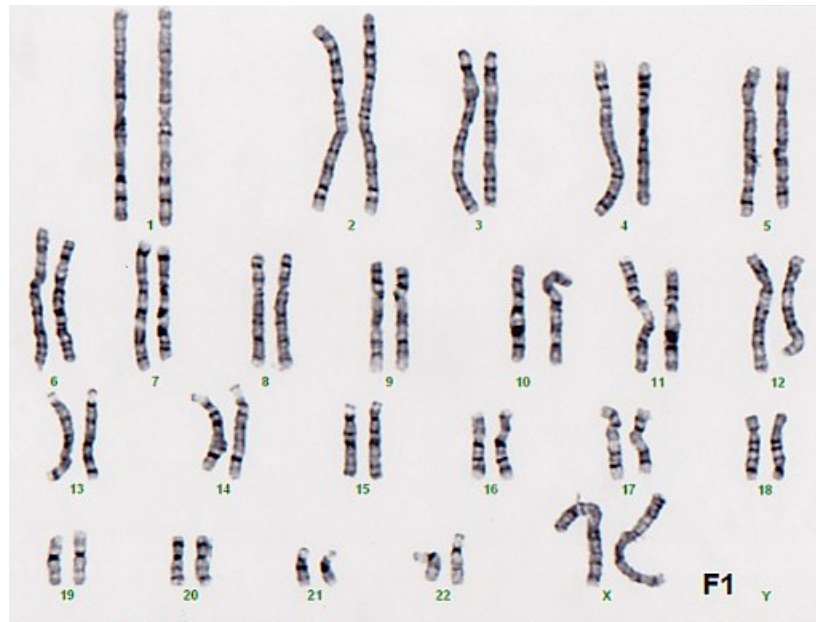
## Anomalie genetiche ereditabili

### Anomalie genomiche e cromosomiche

### Malattie “Mendeliane”

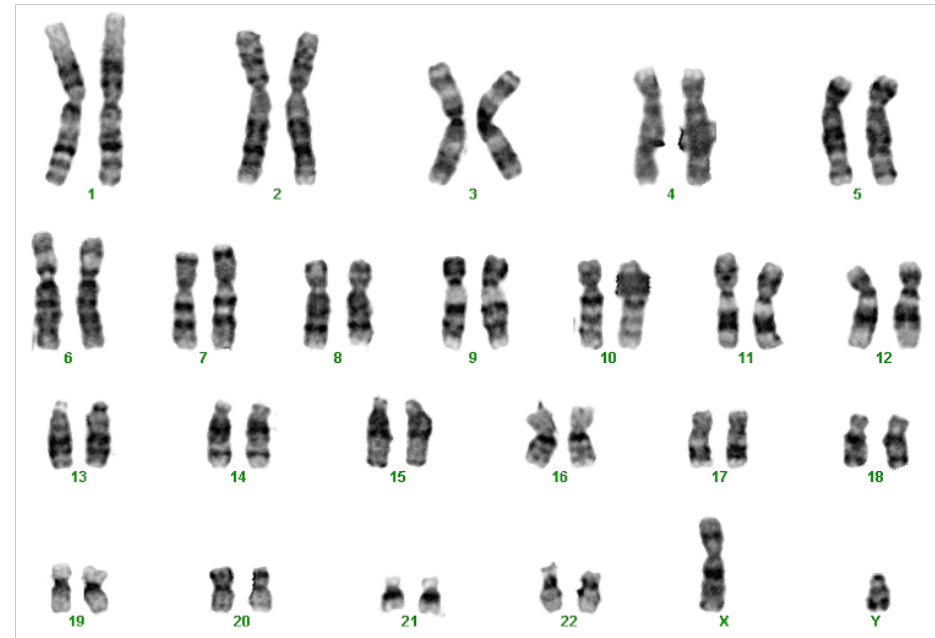
### Malattie “Non-Mendeliane”

### Cariotipo femminile 46,XX

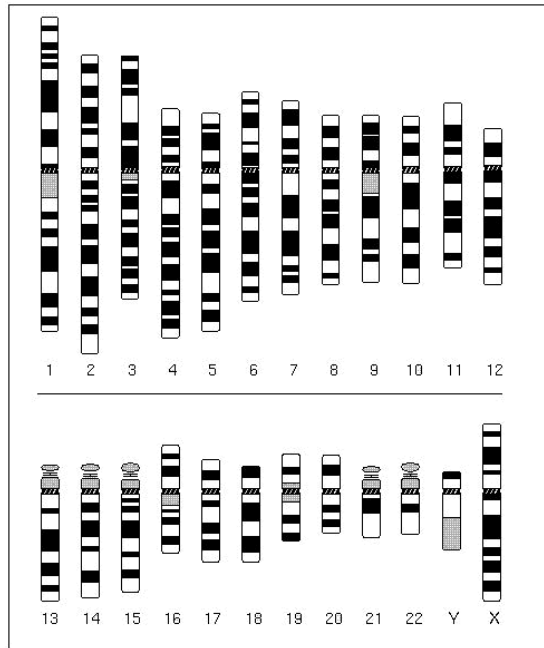


Case: STANDARD Slide: alfa Cell: 1 Patient:

### Cariotipo maschile 46,XY



# Pannello Cromosomi



p arm →

heterochromatin →

q arm →

9q34.1 →

← telomere

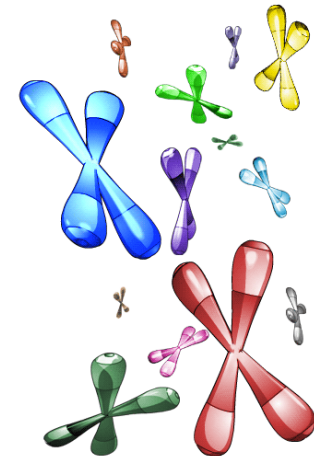
← centromere

← telomere

- **Aploide:** dotato di un'unica serie di cromosomi (n), contrariamente a diploide (2n)
- **Caratteristica dei gameti eucarioti**

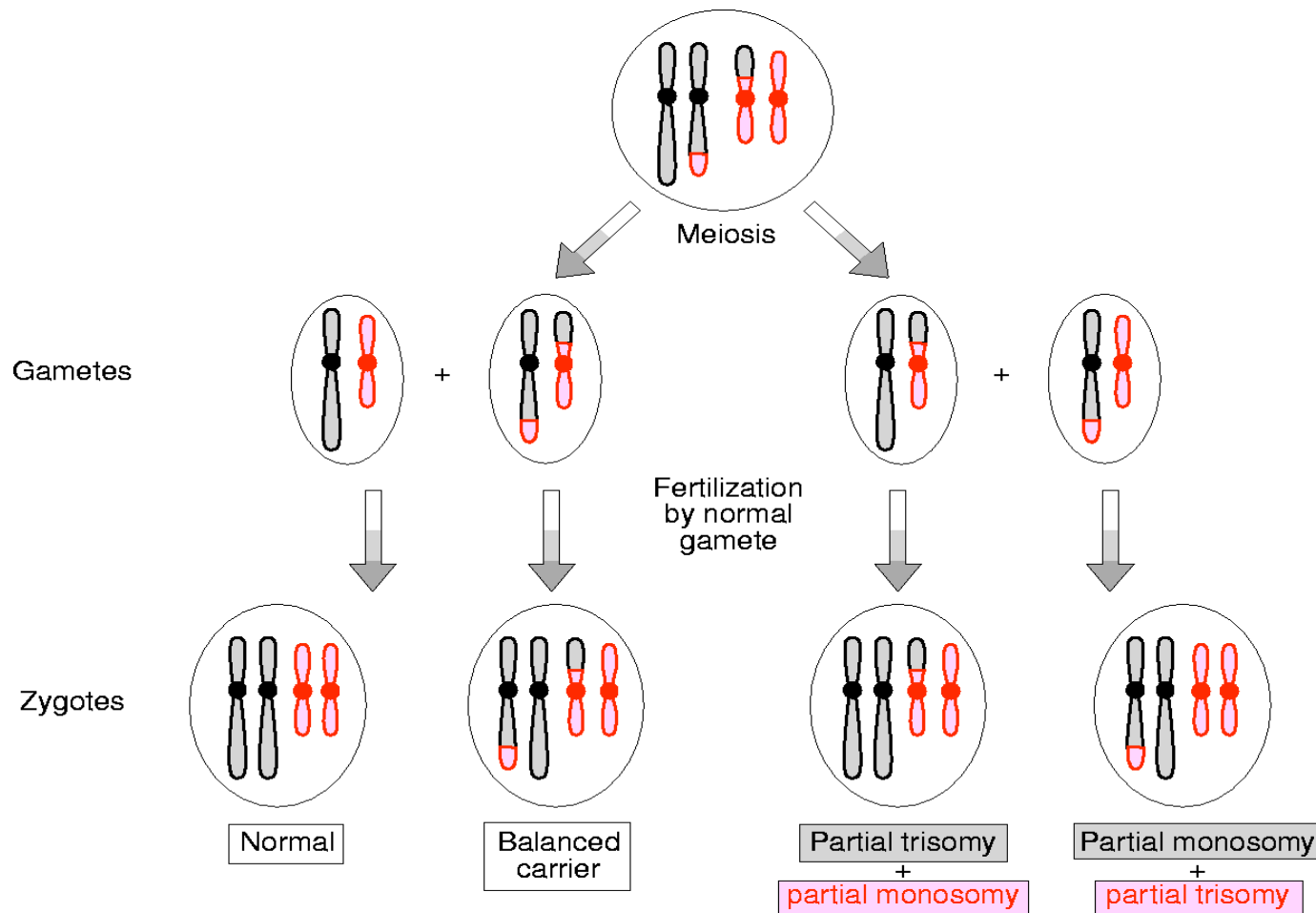
# Potenziali portatori di alterazioni cromosomiche

- **Alla nascita, circa 1 neonato su 180 è portatore di una anomalia cromosomica.**
- **il 95% delle anomalie cromosomiche non riesce ad arrivare al termine della gravidanza perchè viene eliminata con l'aborto spontaneo per un meccanismo di selezione naturale.**
- **Le cause delle anomalie cromosomiche sono ignote.**
- **Relazione con età della madre al momento del concepimento.**
- **Vari agenti (radiazioni ionizzanti, sostanze chimiche, infezioni virali) possono determinare rotture dei cromosomi, predisponendo ad anomalie strutturali.**



# Anomalie cromosomiche bilanciate e sbilanciate

- **Bilanciate:** generalmente non sono correlate ad un fenotipo anomalo (problemi per la discendenza)
- **Sbilanciate:** sono correlate ad un fenotipo anomalo (malformazioni e/o ritardo mentale)
- **Gravità** correlata al numero di geni interessati
- **Correlazione** tra livello di sbilanciamento cromosomico e precocità di interruzione di gravidanza



# Tipi di Anomalie Cromosomiche

Tutte le alterazioni che riguardano il numero o la struttura dei cromosomi

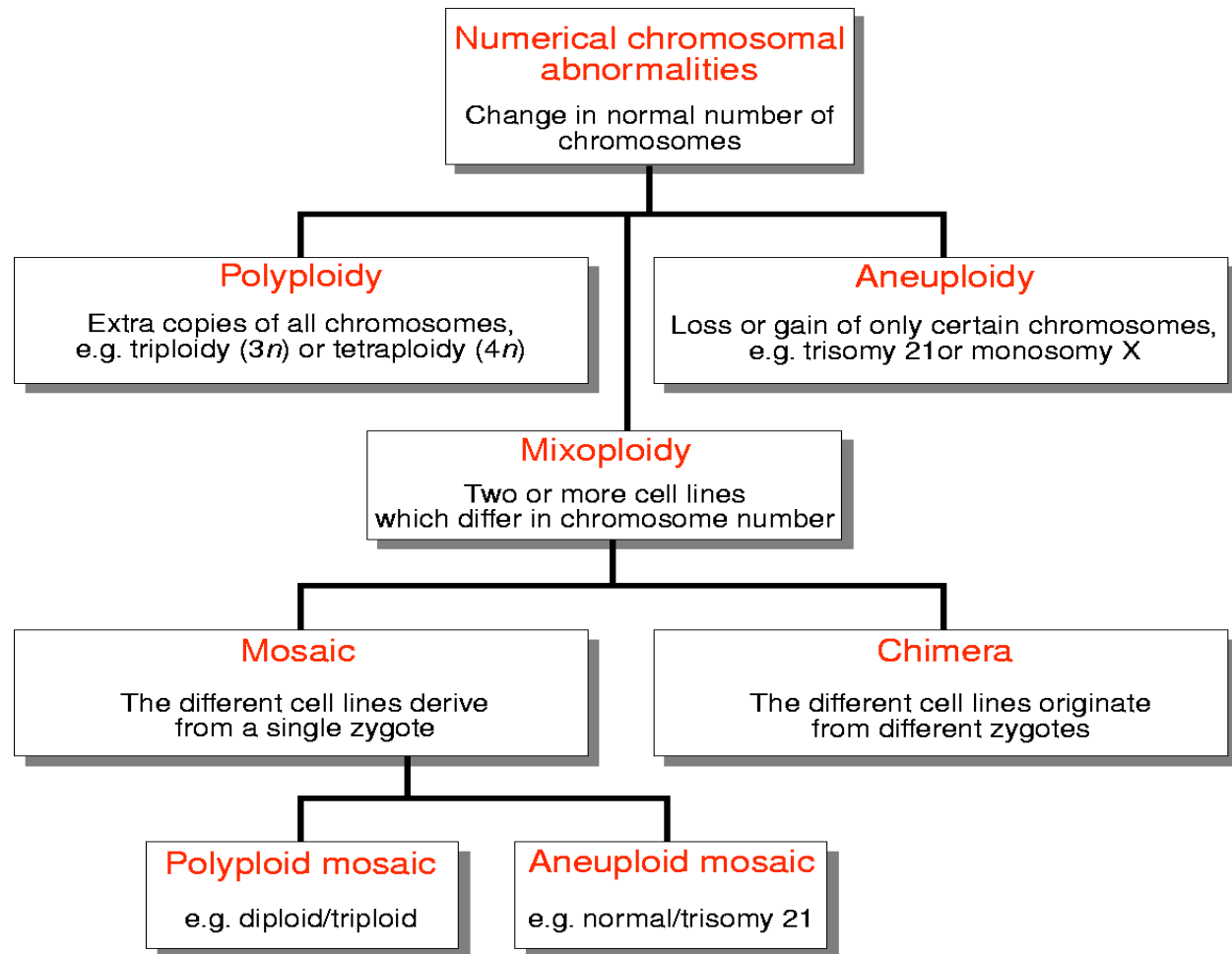
Anomalie cromosomiche sono responsabili di  
~50% degli aborti spontanei e sono causa di malformazioni

## Numeriche

- trisomie
- monosomie
- triploidie
- tetraploidie

## Strutturali

- traslocazioni
- inversioni
- delezioni
- duplicazioni



# Alterazioni Strutturali e Numeriche

## Euploidie & Aneuploidie

### •EUPLOIDIE

- aumento del numero di cromosomi **multiplo** del numero aploide.

### •Triploidie

- ✓ Presenza di un set di cromosomi in più ( $3n$ )
- ✓ Causate generalmente da polispermia, fertilizzazione di un uovo da più di uno spermatozoo.
- ✓ Tali embrioni vanno incontro ad aborti spontanei.

### •Tetraploidia

- ✓ Causate generalmente dalla mancata prima divisione zigotica.
- ✓ Letale per gli embrioni.
- ✓ Ogni altra divisione cellulare fallisce e per questo solo una piccola proporzione di cellule tetraploidi puo' talvolta essere trovata in individui adulti.

# Aneuploidie: generalità

## ANEUPLOIDIA:

- anomalia numerica che interessa singole coppie di cromosomi (quindi il loro numero è di poco superiore o inferiore a quello diploide).

✓ **TRISOMIE** (1 Cromosoma in più)

✓ **MONOSOMIE** (1 Cromosoma in meno)

## ✓ CAUSE DI ANEUPLOIDIA:

### ✓ NON-DISGIUNZIONE:

- Incapacità di appaiarsi dei cromosomi durante la prima divisione meiotica
- Incapacità di appaiarsi dei cromatidi fratelli appaiati di separarsi nella seconda divisione meiotica.
- I due cromosomi o cromatidi migrano insieme verso un polo e vengono inclusi in una sola cellula figlia (l'altra avrà un cromosoma in meno)

### ✓ RITARDO ANAFASICO:

- Migrazione ritardata del cromosoma durante l'anafase con conseguente perdita del cromosoma nel nucleo di una delle cellule figlie.

# Aneuploidie

- ✓ **Alcune aneuploidie sono incompatibili con la vita e non si trovano mai, neanche in prodotti abortivi:**
  - Assenza di entrambi i cromosomi di una coppia;
  - Monosomia di qualunque autosoma;
  - Polisomia di qualunque autosoma per un numero superiore a 3
  - Condizione YO.
- ✓ **Trisomie dei cromosomi medi e piccoli sono compatibili con la vita (13, 18, 21).**
- ✓ **Aneuploidie più compatibili con la vita:**

Patologia	Anomalia cromosomica	Frequenza alla nascita
Sindrome di Down	47,XX(oppure XY),+ 21	1:700
Sindrome di Edwards	47,XX(oppure XY),+ 18	1: 6000- 8000
Sindrome di Patau	47,XX(oppure XY),+ 13	1:10000
Sindrome di Turner	45,X	1: 5000 femmine
Sindrome di Klinefelter	47,XXY	1: 1000 maschi



# Sindrome di Down (47,21+)



# Sindrome di Down

- ✓ Nel 90% dei casi la non disgiunzione si è verificata nella meiosi I. Nel 95% dei casi il cr. 21 in più è di origine materna.
- ✓ Stretto rapporto tra frequenza della sindrome ed età della madre.
- ✓ 3-4% dei casi sono MOSAICI (non disgiunzione mitotica del cromosoma 21 durante le prime fasi dell'embriogenesi)
- ✓ 1% Traslocazione sbilanciata

<u>Età materna</u>	<u>Incidenza della S. di Down tra i bambini nati vivi</u>	<u>Incidenza di tutte le malattie cromosomiche</u>
21	1 su 1500	1 su 500
27	1 su 1000	1 su 450
33	1 su 600	1 su 300
34	1 su 450	1 su 250
35	1 su 400	1 su 200
36	1 su 300	1 su 150
37	1 su 220	1 su 125
38	1 su 175	1 su 100
39	1 su 140	1 su 80
40	1 su 100	1 su 60
41	1 su 80	1 su 50
42	1 su 60	1 su 40
43	1 su 50	1 su 30
44	1 su 40	1 su 25
45	1 su 30	1 su 20

- ✓ Non c'è familiarità: il rischio che la coppia con figlio affetto possa generarne un altro è dello stesso ordine di grandezza che nella popolazione generale

# Sindrome di Down: fenotipo

- ✓ **Morfologia facciale caratteristica e QI ~ 50.**
- ✓ **La S. di Down è responsabile di ~ 1/3 di tutti i casi di ritardo mentale**
- ✓ **40% dei pazienti ha malformazioni cardiache congenite.** I problemi cardiaci sono responsabili della maggior parte delle morti nelle prime fasi di vita
- ✓ **I bambini affetti hanno un rischio 10-20 volte maggiore di ammalarsi di leucemia acuta (linfoblastiche o mieloblastiche)**
- ✓ **Il sistema immunitario dei pazienti è alterato.** Possibili infezioni ai polmoni e tiroiditi autoimmuni
- ✓ **Quasi tutti i pazienti sopra i 40 anni sviluppano alterazioni neurologiche caratteristiche del morbo di Alzheimer**

Ritardo della crescita

Ritardo mentale

Fronte o testa appiattita

Orecchi piccoli

Solco trasversale unico

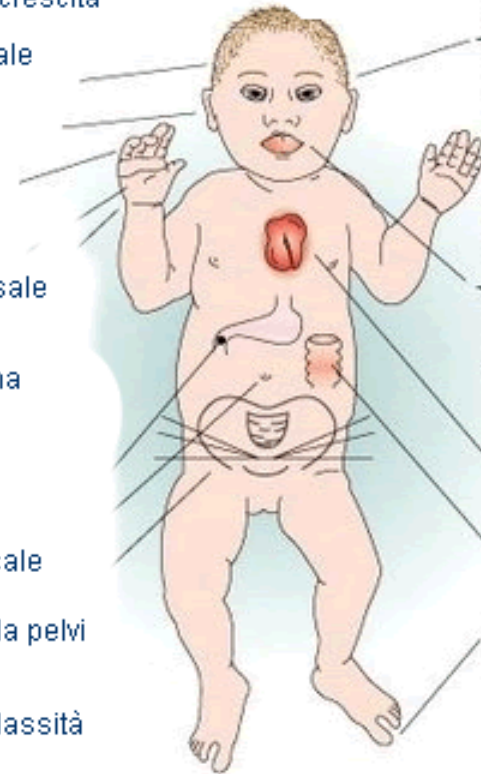
Assenza di una costa

Ostruzione intestinale

Ernia ombelicale

Anomalie della pelvi

Calo del tono muscolare e lassità ligamentosa



Viso appiattito

Occhi obliqui

Epicantero

Naso corto

Mani corte e larghe

Palato piccolo ed ogivale

Lingua ingrossata e rugosa

Anomalie dentali

Malattie cardiache congenite

Colon allargato

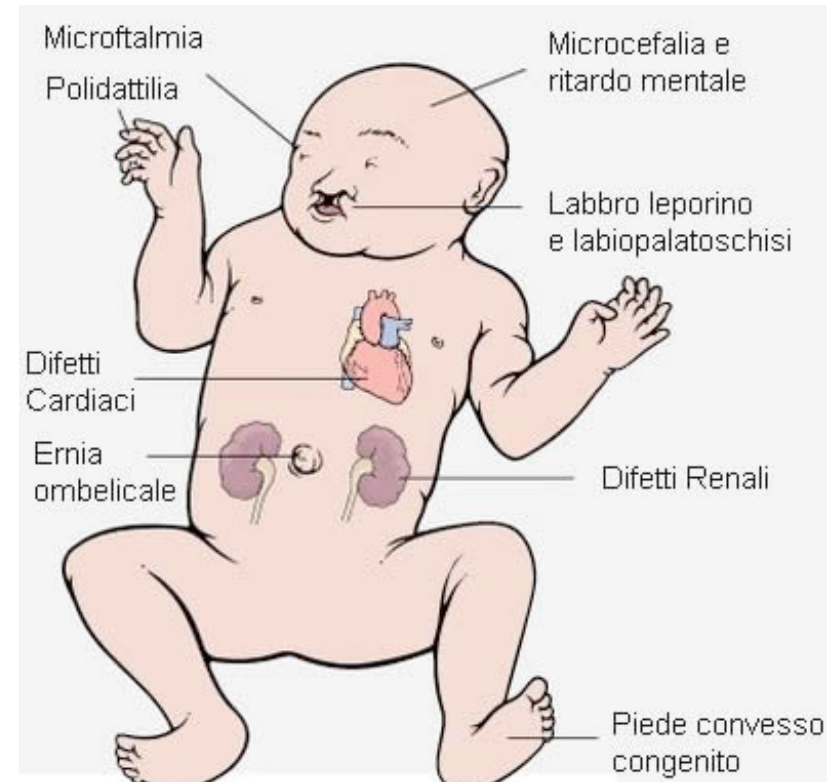
Grosse dita

separate da ampi spazi

- ✓ **Aspettativa di vita (soprattutto grazie ai progressi della cardiocirurgia): negli anni '40 l'aspettativa era di appena 12 anni, e solo negli anni '80 di 33, oggi in Italia e nell'Ue siamo a una media di 62, con un buon 80% di pazienti che raggiunge i 50 anni.**

# Trisomia 13 (Sindrome di Patau)

- ✓ **Incidenza di circa 1 caso ogni 5000 nati vivi**
- ✓ **50% dei bambini affetti muore entro il primo mese. Pochi sopravvivono oltre il primo anno.**
- ✓ **Nella maggior parte dei casi la causa è la non disgiunzione del cr.13 nella madre.**
- ✓ **Modesta o nulla dipendenza dall'età materna**
- ✓ **Una parte dei casi dipende da traslocazione bilanciate in uno dei genitori**



- **Malformazioni cardiache 64%**
- **Labbro leporino 39%**
- **Palatoschisi 42%**
- **Piede equino 9%**
- **Polidattilia 67%**
- **Difetti al cuoio capelluto 42%**

- **Difetti agli occhi 64%**
- **Problemi di Vista 46%**
- **Attacchi epilettici 42%**
- **Problemi renali 6%**
- **Infezioni urinarie 21%**
- **Spina bifida 3%**
- **Difetti cerebrali 18%**

# Trisomia 18 (T. D o Sindrome di Edwards)

- ✓ Incidenza ~1 in 3000 (0.3/1000 nati vivi)
- ✓ Dopo la sindrome di Down, la sindrome di Edwards è la seconda sindrome più comune con malformazioni multiple congenite dovute ad un'anomalia autosomica.
- ✓ Attualmente in Italia - in media - ogni anno nascono circa 200 bambini affetti dalla sindrome di Edwards. Prevalenza femminile (~ 4 : 1).
- ✓ La maggior parte dei bambini muore nel primo anno di vita
- ✓ >85 % dei feti affetti va incontro ad aborti spontanei
- ✓ Associazione significativa con età materna
- ✓ Caratteristiche: Occipite prominente, orecchie malformate a impianto basso, sterno breve, bacino piccolo, malformazioni organi interni.



# Anormalità dei cromosomi sessuali:

## fenotipi femminili

## fenotipi maschili

Anomalie dei cromosomi sessuali nella specie umana:

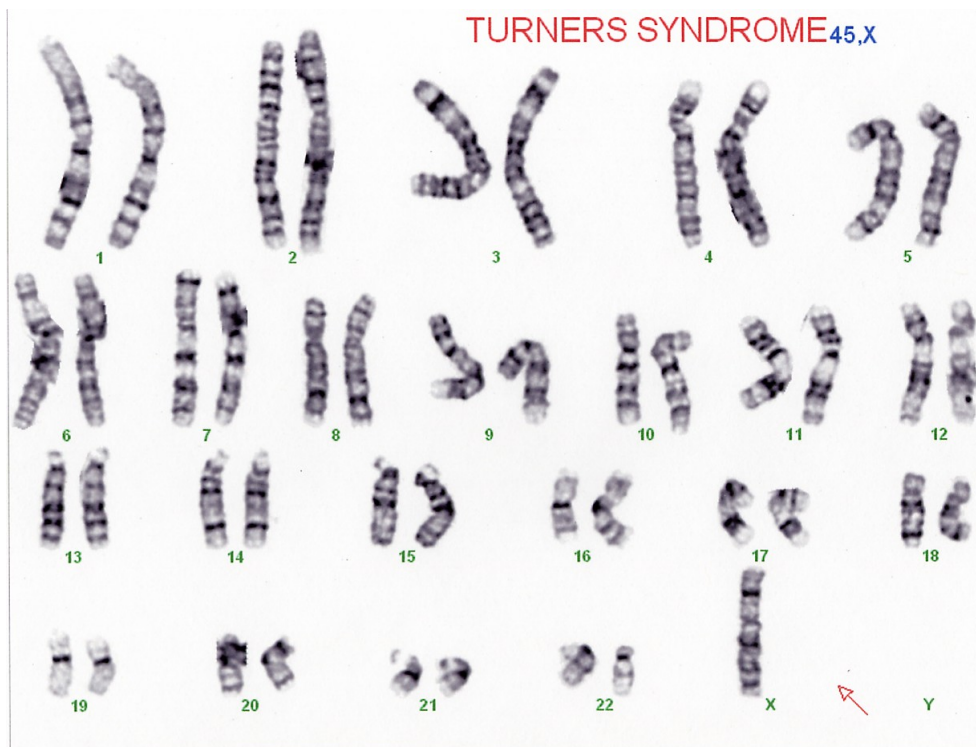
Tipo di cromosomi sessuali presenti	Sindrome	Origine della non-disgiunzione	Frequenza nella popolazione
XXY	Klinefelter (maschio)	Meiosi, nella formazione dei gameti di entrambi i sessi	1/2000
XYY	Nessuna (maschio normale)	Meiosi, nella formazione degli spermatozoi	1/2000
XXX	Nessuna (femmina normale)	Meiosi, nella formazione delle cellule uovo	1/1000
X0	Turner (femmina)	Meiosi, nella formazione degli spermatozoi	1/5000

## Sindrome di Turner (45, X0)

- ✓ Incidenza compresa tra 1 su 1200 e 1 su 5000
- ✓ Causa: monosomia parziale o completa del cr. X
  - ~45% dei casi manca intero cr.X;
  - ~20% ha anomalie strutturali del cr.X (parziale monosomia)
  - ~ 35% sono mosaici (45 X0-46,XX; 45X0 -46 XY; 45 X0 -47, XXX.)

- Nel 75% dei casi l'unico cr. X è di derivazione materna, con assenza di corpuscolo di Barr.
- Sembra che il fenotipo Turner dipenda dal difetto di materiale genetico contenuto nel braccio corto del cromosoma X (locus per determinazione della statura)

## Fenotipo Femminile



Case: Abnormalities Slide: Numerical Cell: 45,X Patient:

Malattia genetica non ereditaria (le donne con sindrome di Turner sono quasi sempre sterili)

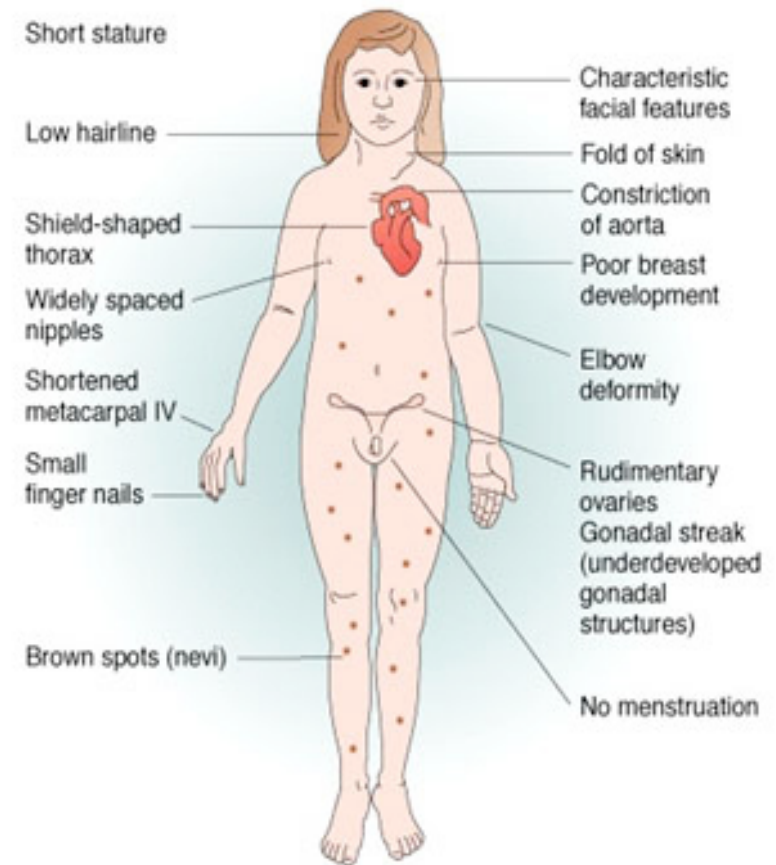
Non esistono evidenze che dimostrino una correlazione con età materna

# Fenotipo Femminile

## Sindrome di Turner (45, X0)

### Fenotipo:

1. Anomalie fisiche
  2. Anomalie sessuali
  3. Anomalie cardiache
  4. Anomalie renali
  5. Anomalie del sistema immunitario
  6. Disturbi psicologici o dell'intelletto
  7. Anomalie varie
- In nessun caso coesistono contemporaneamente o si manifestano in maniera marcata.
  - Nella maggior parte dei pazienti i sintomi sono blandi e la sindrome non viene diagnosticata se non dopo analisi cromosomica.
  - **Unici elementi comuni a 9 donne su 10: bassa statura e il malfunzionamento delle ovaie.**
    - Intelligenza ed aspettativa di vita sono normali
  - Qualità della vita è strettamente correlata all'entità dei sintomi manifesti. L'organo più a rischio, il cuore, va tenuto sotto controllo, ma mediamente non si presentano disordini letali.



Linda Hunt, attrice (attualmente impegnata nella serie tv NCIS: Los Angeles) con la sindrome di Turner



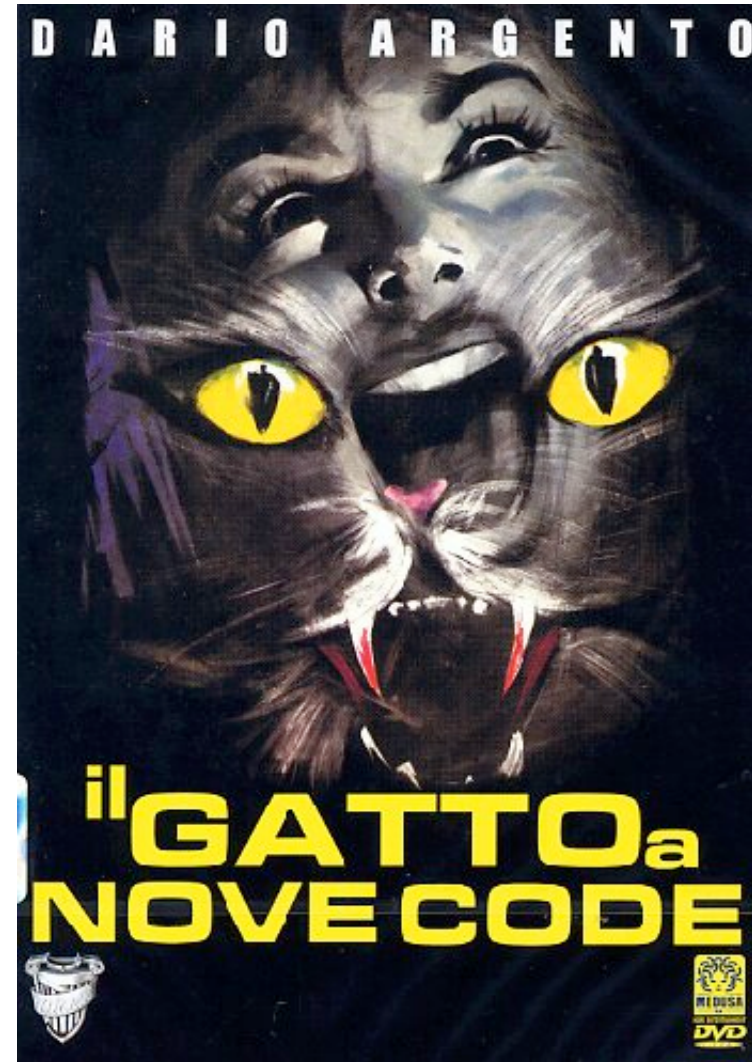
# Fenotipo Femminile

- ✓ **Polisomie X (47, XXX; 48, XXXX; 49, XXXXX). Mosaici**
- ✓ **Frequenza di 1 su 1200 delle neonate**
- ✓ **La maggior parte delle donne con trisomia X sono normali e feconde. Solo un modesto numero presenta leggero ritardo mentale.**
- ✓ **Teoricamente: oogoni XXX dovrebbero originare in egual misura oociti maturi X e XX, da cui dovrebbero derivare femmine 47, XXX e maschi klinefelter 47, XXY. Causa: non-disgiunzione mitotica con eliminazione di quelli sbilanciati o che la prima divisione meiotica porti alla segregazione di 2 dei 3 cr. X nel primo corpo polare**
- ✓ **I rari casi 48, XXXX e 49, XXXXX mostrano fenotipo normale con aspetti più marcati di ritardo mentale.**

# Fenotipo maschile

Disomia Y (47, XYY) -  
Sindrome di Jacobs

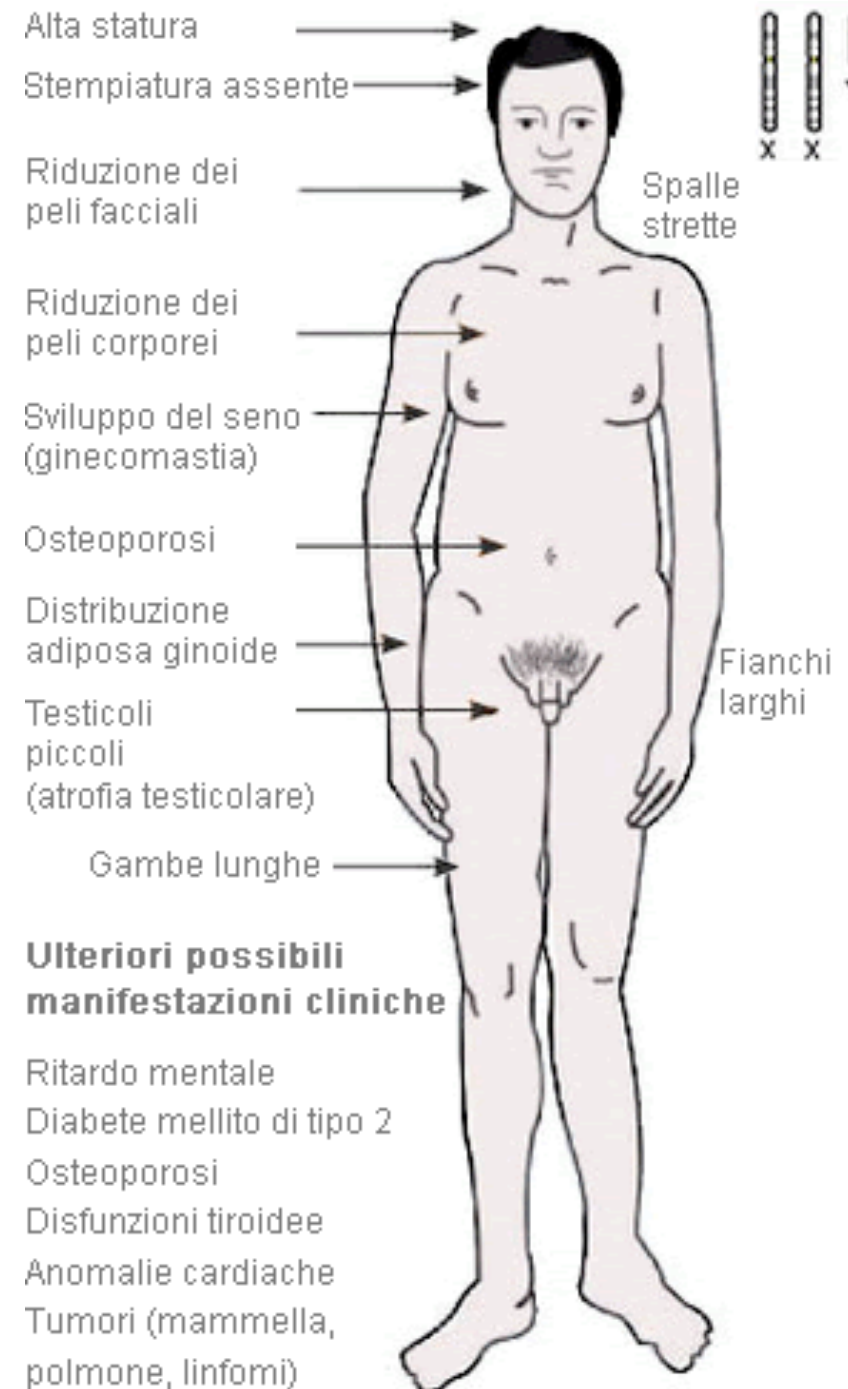
- ✓ Frequenza di 1.1 per 1000.
- ✓ Fenotipo normale, eventualmente statura alta, asimmetria del viso, scapole alate e debolezza muscolare. Ipo fertilità, Maggiore aggressività  
???????
- ✓ Caratteristiche analoghe presenta il fenotipo dei rari casi 48, XXYY.



# Fenotipo Maschile

## Sindrome di Klinefelter (47, XXY)

- ✓ 1 su 850-1000 neonati maschi.
- ✓ Meccanismo patogenetico: **non disgiunzione gametica nella prima divisione meiotica**
  - 40% dei casi: Fecondazione di un normale ovulo X da parte di uno spermatozoo XY
  - 60% dei casi: Fecondazione di un ovulo XX da parte di uno spermatozoo Y
- ✓ Frequenza delle varie forme:
  - ✓ 47, XXY (82%)
  - ✓ Meno frequenti 48, XXYY; 49, XXXXY.
  - ✓ Rarissimi 48, XXXY; 49, XXXYY.
- ✓ Caratteristiche generali sono: ipogonadismo, bassi livelli di testosterone, mancata produzione di spermatozoi (azoospermia); possono essere presenti una sproporzione tra lunghezza degli arti e lunghezza del tronco e statura superiore alla media.
- ✓ Spesso la diagnosi viene posta solo in età adulta, nel corso di analisi eseguite per infertilità di coppia: è stato evidenziato che il 10% dei maschi azoospermici (con liquido seminale privo di spermatozoi) presenta sindrome di Klinefelter.
- ✓ L' 80 % dei casi sono cromatino-positivi (corpo di Barr).



## Markers di anomalie cromosomiche

- ✓ Sono stati proposti numerosi marcatori ecografici, biometrici e morfologici, rilevabili negli esami ultrasonografici standard del I e del II trimestre.
- ✓ Loro utilizzo in programmi di screening è ostacolato da alcune problematiche:
  - la maggioranza di essi non è facilmente rilevabile negli esami standard, richiedendo scansioni ad hoc;
  - molti di essi non compaiono con elevata frequenza nei feti affetti, ma solo in percentuali limitate;
  - molti di essi sono presenti in percentuali significative anche in feti privi di anomalie cromosomiche.
- ✓ Indagini biochimiche su sangue materno (alfa-fetoproteina, tri-test, ecc.)
- ✓ Indici ultrasonografici nel I e nel II trimestre.
- ✓ Tri-test (correla il dosaggio plasmatico materno di alfa-fetoproteina, estriolo non coniugato ed HCG con l'età materna) esprime la probabilità che il feto sia affetto da sindrome di Down;

**Markers ecografici ritenuti più suggestivi di anomalie cromosomiche sono:**

**I trimestre**      **Traslucenza nucale;**

**II trimestre**      **Edema della nuca, cisti dei plessi corioidei, la pielectasia renale, l'iperecogenicità intestinale, l'iperecogenicità dei muscoli papillari, l'arteria ombelicale unica, le alterazioni biometriche delle ossa lunghe prossimali degli arti (femore ed omero) e del cranio fetale (brachicefalia).**

# TECNICHE di DIAGNOSI PRENATALE

## Tecniche non invasive:

- Ecografia (valutazione traslucenza nucale)
- Test sierologici su sangue materno (tri- e bi-test)
- Cellule fetali nel sangue materno



Queste tecniche di indagine consentono di effettuare quasi esclusivamente una **valutazione probabilistica**, cioè, non permettono di identificare o di escludere direttamente le anomalie cromosomiche ma di selezionare pazienti a basso e ad alto rischio

## Tecniche invasive:

- Amniocentesi
- Villocentesi
- Funicolocentesi
- Fetoscopia



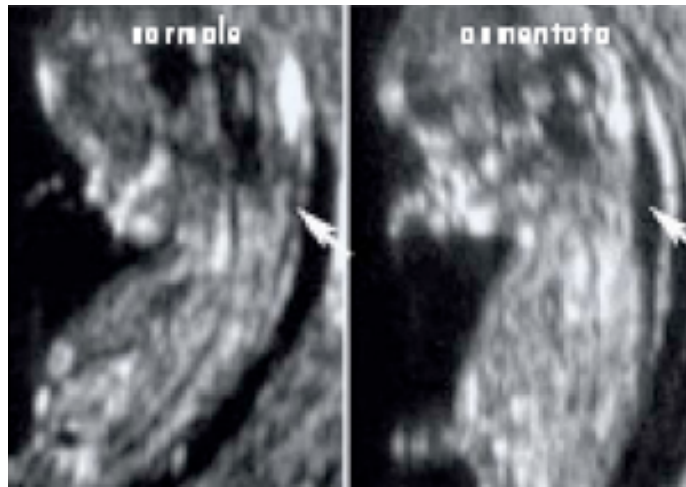
## LE TECNICHE DI ANALISI

TECNICHE DI  
INDAGINE  
MOLECOLARE

TECNICHE  
CITOGENETICHE

# Translucenza fetale

- ✓ Rilievo ecografico di una raccolta di liquido che è presente nella regione della nuca del feto. Nella gravidanza, **tra 11 e 13 settimane** questa raccolta aumenta nei feti che hanno delle malattie cromosomiche o malformazioni fetali.
  - **Malattia cromosomica:** anomalia nel corredo cromosomico del feto, che potrebbe anche non manifestarsi con evidenti malformazioni fetali.
  - **Malformazione fetale:** errore nella fase di montaggio o di formazione degli organi (amniocentesi non aiuta: studia solo i cromosomi)



Translucenza nucale	Difetti cromosomici	Cariotipo normale		Vivo e in buona salute
		Morte fetale	Anomalie fetali maggiori	
<95° centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95°-99° centile	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

95 centile = 2.5 mm ; 99 centile = 3.4 mm

- ✓ **Spessore della NT fetale (range normalità: 1-2.5 mm) aumenta non solo per le anomalie cromosomiche, ma anche quando vi sono malformazioni congenite del feto.**
- ✓ **Malformazione congenite sono più diffuse di quelle cromosomiche.**
- ✓ **Principale malformazione congenita è quella cardiaca.**

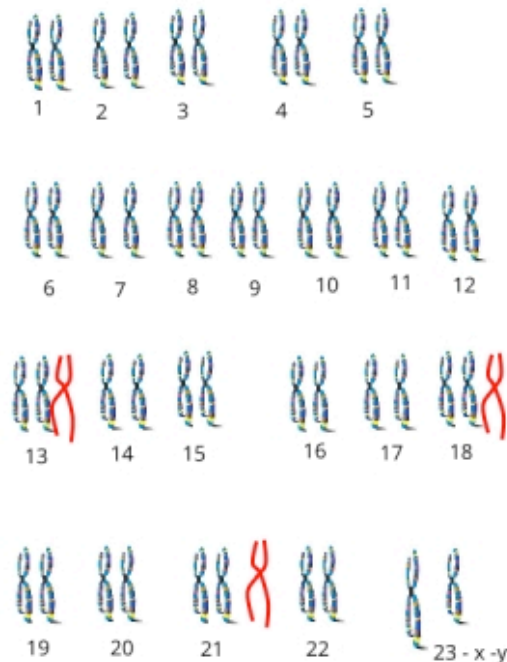
# Bi-test

- ✓ Test di screening biochimico per dosare due sostanze di origine placentare.
  - $\beta$ -HCG (frazione beta libera della gonadotropina corionica)
  - PAPP-A (proteina plasmatica A associata alla gravidanza).
- ✓ **NO finalità diagnostiche: "semplice" screening**
- ✓ Individua le gestanti con un "alto" rischio di portare in grembo un feto interessato dalla sindrome di Down o da altre anomalie cromosomiche (trisomia 18).
- ✓ Se rischio alto => per escludere o confermare il sospetto di anomalia cromosomica => villocentesi o l'amniocentesi.
- ✓ Permette di individuare solo 80% dei feti interessati da sindrome di Down
- ✓ Le indagini invasive riescono a riconoscere la presenza di anomalie praticamente nella totalità (>99%) dei feti esaminati.
- ✓ Rischio di abortività accompagna le procedure invasive: le probabilità di perdere il feto a seguito delle manovre diagnostiche invasive sono contenute, ma non trascurabili (0.5-1%).
- ✓ Il duo test e gli altri esami di screening, non essendo invasivi, non comportano rischi per la madre o per il feto.

**Duo test:** rapporto tra valori ed anomalie cromosomiche.

Valori normali di riferimento (I TRIM):  $\beta$ HCG 0 e 150 ng/ml - PAPP-A (0,3 e 10 mUI/ml)

Se la **proteina  $\beta$ HCG** è più alta del normale e la **PAPP-A** più bassa del normale: rischio di anomalia cromosomica relativa alla trisomia 21 (**Sindrome di Down**).



Se i livelli di  **$\beta$ HCG** e di **PAPP-A** sono inferiori alla norma l'anomalia sospettata, potrebbe essere una trisomia 18 o 13 (**Sindrome di Edwards - Sindrome di Patau**).

**Effettuato tra la 10a e la 14° settimana di gravidanza**

## Rischio di avere un figlio affetto da anomalia genetica

- ✓ Donna di 20 anni ha un rischio **molto basso**: 1:1527
- ✓ Donna di 30 anni ha un rischio **mediamente basso**: 1:895
- ✓ Donna di 35 anni ha un rischio **intermedio**: 1:356
- ✓ Donna di 40 anni ha un rischio **alto**: 1:97
- ✓ Donna di 45 anni ha un rischio **molto alto**: 1:23

Dopo aver eseguito il duo test queste probabilità vengono ricalcolate in base all'esito che ha dato l'esame.

## Bi-test

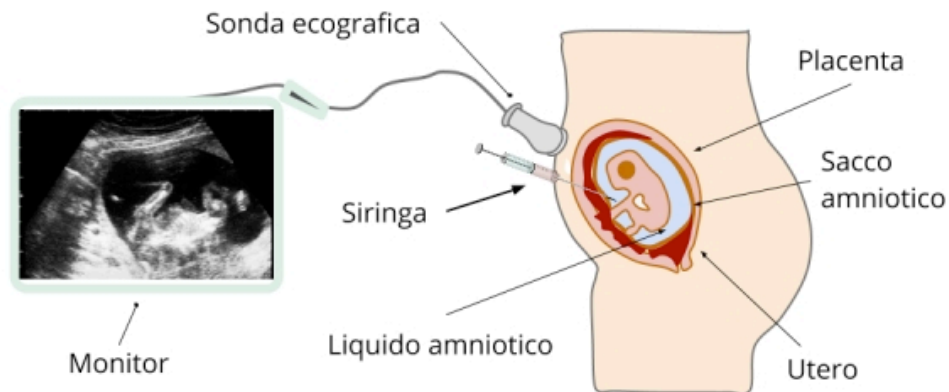
- ✓ **Duo test da solo ha un'attendibilità (stimata per la sindrome di Down ma valida anche per altre anomalie) del 65%.**

- ✓ **Rischio falsi positivi (5%)**
- ✓ **Rischio falsi negativi (10%).**

- ✓ **Attendibilità del test aumenta associandolo ad altre metodiche, in questo caso può aumentare dal 90% al 100% in base all'esame che viene associato.**

## Come si esegue l' **amniocentesi**?

Con un ago, sotto la guida della sonda ecografica, si raggiunge il sacco amniotico dal quale viene prelevato una piccola quantità di **liquido** (20 dl circa).



- ✓ **TRI-TEST: sono dosati AFP+Estriolo non coniugato+ gonadotropina corionica.**
- ✓ **Bi-test + Translucenza Nucale**
- ✓ **Quadruplo test (Tri-test + dosaggio di inibina A, ormone che partecipa alla regolazione del ciclo mestruale)**