

INDAGINI GENETICHE AGGIUNTIVE CONSIGLIATE ALLA COPPIA

Nel nostro Centro è possibile avere informazioni ed eventualmente eseguire indagini genetiche sulla coppia circa le più frequenti patologie genetiche diffuse nella popolazione caucasica. Troverete qui di seguito il dettaglio delle patologie oggetto d'esame con alcune informazioni cliniche e sulle differenti probabilità di trasmissione.

La **fibrosi cistica (FC)** è una malattia genetica da sudorazione ad alto contenuto di sali e secrezioni mucose fortemente viscosi. È la più frequente malattia genetica tra i bambini Caucasici. L'incidenza è variabile: è estremamente meno comune tra le popolazioni Asiatiche e Africane, rispetto a quelle dell'Europa e del Nord America, con differenze tra i vari paesi. La malattia è cronica e in genere progressiva, con insorgenza di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio). Si tratta di una malattia monogenica, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene CFTR (sul cromosoma 7). La diagnosi prenatale è possibile dopo aver verificato l'eventuale stato di portatore/portatrice a carico dei coniugi, mediante l'analisi molecolare sui villi coriali, dopo l'undicesima settimana di gravidanza.

Nei paesi industrializzati, il 60-70% dei casi di **ipoacusia** è dovuto a cause genetiche, mentre la rimanente parte è dovuta a cause di natura ambientale quali infezioni congenite, traumi, farmaci, etc. Tra le forme di natura genetica, il 30% fa parte di una condizione sindromica, ossia si accompagna ad altre manifestazioni cliniche, mentre il 70% si presenta in forma isolata. Le forme non sindromiche si trasmettono nel 75% dei casi con modalità autosomica recessiva. Le sordità non sindromiche presentano un'elevata eterogeneità genetica (difetti di geni diversi possono dare lo stesso quadro clinico). Tuttavia, è stato dimostrato che il gene CX26, localizzato sul cromosoma 13 e codificante per la proteina connessina 26, rappresenta il locus più frequentemente coinvolto nelle forme recessive provenienti dal bacino del Mediterraneo, dove è responsabile di circa il 70% dei casi e dove spesso ricorre la stessa mutazione (35delG). Mutazioni del gene CX26 sono state inoltre dimostrate in un 37% circa di casi sporadici.

L'**atrofia muscolare spinale (SMA)** è una patologia neuromuscolare caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni, le cellule nervose del midollo spinale che impartiscono ai muscoli il comando di movimento. La SMA colpisce circa 1 neonato ogni 10.000 e costituisce la più comune causa genetica di morte infantile. Ne esistono tre forme, di cui la I è la più grave e interessa circa la metà dei pazienti. In questo caso, i bambini mostrano segni della malattia già alla nascita o nei primi mesi; si tratta di segni gravi e progressivi di insufficienza respiratoria. I bambini affetti dalla forma II, detta anche forma intermedia, acquisiscono la capacità di stare seduti ma non di camminare autonomamente. La forma III è la meno grave; spesso esordisce dopo i primi anni di vita. La malattia è causata da un difetto in uno dei due geni - SMN1 e SMN2 - che porta alla produzione di livelli insufficienti di una proteina chiamata SMN.

Queste tre condizioni presentano una modalità di trasmissione autosomica recessiva. Ognuno di noi possiede due copie di ogni singola informazione genetica ("gene") localizzata sui cromosomi numerati da 1 a 22; coloro che sono affetti da una condizione autosomica recessiva hanno due copie difettose del gene responsabile della specifica patologia, ereditate da ciascun genitore.

La **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)** è una malattia neuromuscolare caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida, da degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMD colpisce prevalentemente gli uomini con un'incidenza stimata in 1/3.300 nati maschi. Le femmine di solito sono asintomatiche, anche se una piccola parte delle portatrici presenta forme leggere della malattia. L'esordio avviene nella prima infanzia e i bambini affetti possono presentare ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio o ritardo globale. La DMD è una malattia recessiva legata all'X, nella quale il danno muscolare è dovuto all'assenza completa della distrofina, secondaria a mutazioni del gene DMD (Xp21.2). La DMD ha una prognosi sfavorevole e l'aspettativa di vita è significativamente ridotta.

La **sindrome dell'X fragile (FXS)** è una malattia genetica caratterizzata da ritardo mentale lieve-grave, che può associarsi a disturbi comportamentali e segni fisici tipici. La prevalenza è circa 1/2.500 (mutazione allelica completa) e 1/4.000 (casi sintomatici) nei due sessi. Il quadro clinico è variabile. Nei maschi esordisce nell'infanzia con ritardo dello sviluppo (motorio e/o del linguaggio). Nei maschi e nel 50% delle femmine sono presenti deficit cognitivi con disturbi del comportamento e/o dismorfismi. La FXS è dovuta ad alterazioni del gene *FMR1* (Xp27.3), da espansione progressiva e conseguente metilazione delle ripetizioni trinucleotidiche polimeriche (CGG)_n all'interno della regione non tradotta al 5' del gene. Queste mutazioni complete originano da alleli instabili o premutazioni (ripetizioni CGG da 55 a 200). Le premutazioni si associano a fenotipi diversi da quello della FXS, come il rischio di insufficienza ovarica prematura nelle donne e la sindrome da atassia/tremore associata all'X fragile. In rari casi, la FXS è dovuta a mutazioni puntiformi di *FMR1* piuttosto che all'espansione delle ripetizioni CGG.

Nella maggior parte dei casi, una malattia legata al cromosoma X, come le ultime due condizioni descritte, può essere trasmessa, con una probabilità del 50%, da madri portatrici sane ai figli maschi: ogni individuo di sesso femminile possiede due cromosomi X, mentre i maschi ne hanno solo uno; pertanto, se un gene mutato è sul cromosoma X, le femmine sono generalmente "protette" dalla copia normale, mentre i maschi sviluppano la malattia.

Test genetico a portatore uomo :	
CX26	Sordità ereditaria non sindromica: sequenziamento completo GJB2 (CX26)
CX30	Sordità ereditaria: ricerca delezione nel gene GJB6 (CX30)
FC63	Diagnosi molecolare di Fibrosi Cistica (62 mutazioni e 8 delezioni)
SMA	Gene SMN1: Ricerca di delezioni responsabili di atrofia muscolare spinale (SMA)

Test genetico a portatore donna :	
CX26	Sordità ereditaria non sindromica: sequenziamento completo GJB2 (CX26)
CX30	Sordità ereditaria: ricerca delezione nel gene GJB6 (CX30)
FC63	Diagnosi molecolare di Fibrosi Cistica (62 mutazioni e 8 delezioni)
SMA	Gene SMN1: Ricerca di delezioni responsabili di atrofia muscolare spinale (SMA)
DMD	Gene DMD: Ricerca di delezioni nel gene DMD (Distrofia muscolare di Duchenne)
FRAX-a	Sindrome dell'X-fragile

Qualora la coppia fosse interessata, è possibile eseguire la consulenza genetica per acquisire maggiori dettagli sulle patologie sopracitate ed in tale occasione eventualmente eseguire un prelievo di sangue nei coniugi per l'esecuzione delle indagini concordate previa firma del consenso.