Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA e SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA

Codice esenzione RNG080 e RNG090

Definizione
Il presente PDTA è applicabile a tutti i soggetti portatori di un'alterazione numerica o strutturale che causi perdita/acquisizione di sequenze di DNA, associata od associabile ad un quadro clinico patologico.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)
Pazienti con le seguenti manifestazioni, non evocative di quadri sindromici noti o già contemplati in specifici

PDTA , presenti nel probando:

- Ritardo mentale e/o dello sviluppo psicomotorio
- Disordini dello spettro autistico
- Disturbi psichiatrici
- Anomalie congenite maggiori
- Anomalie dell'accrescimento clinicamente significative (es. bassa statura patologica, iperaccrescimento, asimmetria)
- Micro-/macro-cefalia associate a dismorfismi
- Ambiguità dei genitali/ anomalie dello sviluppo sessuale

Criteri diagnostici
Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Ritardo mentale: definizione e criteri di valutazione
Il termine 'ritardo mentale' è stato sostituito nel DSM-5 da 'disabilità intellettiva'.

Si pone la diagnosi di Disabilità intellettiva o di Disturbo dello sviluppo intellettivo se sono soddisfatti contemporaneamente i seguenti 3 criteri:

A. Deficit delle funzioni intellettive, come il ragionamento, la soluzione di problemi, la pianificazione, il pensiero astratto, il giudizio, l'apprendimento scolastico o l'apprendimento dall'esperienza, confermato sia da valutazione clinica che da prove d'intelligenza individualizzate e standardizzate.
B. Deficit del funzionamento adattivo che si manifesti col mancato raggiungimento degli standard di sviluppo e socio-culturali per l'indipendenza personale e la responsabilità sociale. Senza supporto continuativo i deficit adattivi limitano il funzionamento in una o più attività della vita quotidiana, quali la comunicazione, la partecipazione sociale e la vita indipendente, in più ambiti diversi, come la casa, la scuola, il lavoro e la comunità.
C. Insorgenza dei deficit intellettivi e adattivi nell'età evolutiva.
I livelli di gravità rimangono gli stessi del DSM-IV e IV-TR (lieve, moderato, grave e gravissimo), ma i criteri sono diversi dai precedenti.
In particolare, è il funzionamento adattivo e non il quoziente intellettivo (QI) che definisce il livello di gravità. Ciò è dovuto al fatto che la compromissione del funzionamento adattivo, secondo la logica dell'International Classification of Functioning (ICF), correla con il livello di supporto necessario.
La disabilità intellettiva è collocata nel DSM-5 all'interno del raggruppamento dei 'disturbi del neurosviluppo', che include condizioni con insorgenza in età evolutiva, tipicamente precoci, spesso in epoca prescolare e caratterizzate da deficit di sviluppo che producono compromissioni del funzionamento personale, sociale, scolastico o occupazionale. La gamma del deficit varia da limitazioni molto specifiche dell'apprendimento e del controllo delle funzioni esecutive ad una compromissione globale delle abilità sociali o dell'intelligenza. I disturbi del neurosviluppo sono spesso presenti in comorbidità (Esempi: autismo e disabilità intellettiva, disturbo da deficit d'attenzione e iperattività e disturbo specifico dell'apprendimento).

Disordini dello spettro autistico: definizione

I Disordini dello Spettro Autistico sono caratterizzati dal DSM-V come difetti della comunicazione sociale e dell'interazione sociale persistenti in più contesti (Criterio A) e per la presenza di pattern di comportamento, interessi o attività ristretti e ripetitivi (Criterio B). Per entrambi questi criteri sono definiti degli specificatori di gravità (da lieve a grave), che definiscono il grado di supporto di cui il soggetto necessita. Tali deficit devono essere presenti nella fase precoce dello sviluppo (Criterio C) e generalmente sono diagnosticabili prima dei 24 mesi di età. Tuttavia il DSM V non stabilisce dei limiti temporali alla diagnosi, specificando che nelle forme "lievi", i sintomi possono essere non identificati prima dell'età scolare. I sintomi devono cauasare una compromissione clinicamente significativa del funzionamento adattivo in ambito sociale e lavorativo (Criterio D). . . Caratteristiche tipiche sono quindi anomalie qualitative e quantitative della comunicazione verbale e non verbale, intensa chiusura relazionale, con apparente disinteresse o mancanza di consapevolezza della esistenza delle altre persone, incapacità di gioco immaginativo o simbolico, preferenza per le attività solitarie e scarsa condivisione emotiva.
Al deficit di interazione sociale si associa la compromissione della comunicazione verbale e non verbale, con linguaggio che può essere assente o caratterizzato da ecolalia, inversione pronominale e disturbo nell'area della pragmatica. I pazienti autistici mostrano difficoltà nel comprendere il linguaggio figurato, le espressioni ironiche e nell'iniziare o continuare una conversazione. La terza area di compromissione riguarda la presenza di interessi ristretti e comportamenti ripetitivi e stereotipati. Può essere presente una preoccupazione pervasiva per uno o più interessi, anormali nel contenuto o nella intensità, o per parti di oggetti o materiali di gioco. Questi soggetti possono essere disturbati dalla presenza di manierismi motori stereotipati

e ripetitivi, localizzati o generalizzati a tutto il corpo. Circa il 60% dei soggetti con DSA sono affetti da ritardo mentale.

Anomalia congenita maggiore
Viene definita anomalia congenita maggiore, un difetto dello sviluppo di un organo o di un apparato che abbia la sua origine nel periodo dello sviluppo embrionale (es. cardiopatia congenita, palatoschisi, ecc.); assai frequentemente l'anomalia congenita assume un significato clinico patologico di rilievo per la salute del paziente.

Anomalie dell'accrescimento (Scarsa Crescita/Iperaccrescimento):
Altezza inferiore al 3°centile/superiore al 97° centile per età e sesso, facendo riferimento ove possibile, a centili popolazione specifici (per la popolazione italiana vedi Cacciari E. et al. 2006). La presenza di alterazioni dell'accrescimento deve indurre a eseguire accertamenti in presenza di altri segni maggiori.

Ambiguità dei genitali/anomalie dello sviluppo sessuale
Genitali ambigui:
Definiti come la presenza di genitali non corrispondenti al sesso citogenetico. In genere la definizione riguarda il quadro genitale presente in epoca neonatale, dove si possono includere i seguenti quadri clinici:
- Ipospadia (ad eccezione di ipospadia balanica isolata)
- Micropene (lunghezza del pene < 2,5 cm nel neonato a termine; < 2 cm nel neonato pretermine alla 34° settimana di gestazione; < 1,5 cm in neonati pretermine alla 30° settimana di gestazione) - Criptorchidismo bilaterale
- Aspetto fenotipicamente femminile con masse palpabili (con o senza ernia inguinale)
- Clitoridomegalia (lunghezza del clitoride > 1 cm)
- Fusione delle grandi labbra con aspetto similscrotale e microfallo
- Genitali esterni di aspetto femminile con ernia inguinale o masse palpabili a livello labiale/inguinal
- Genitali esterni fenotipicamente normali ma non corrispondenti al sesso citogenetico eseguito in epoca fetale

* DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DATI LABORATORISTICI
Riscontro di un'alterazione citogenetica patogenetica che comporti perdita/acquisizione di DNA, diagnosticata attraverso: cariotipo, Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA), Array-Comparative Genomic Hybridization (array-CGH), Single Nucleotide Polymorphism-array (SNP-array) o da una combinazione dei suddetti test.

ELEMENTI TESTALI E STRUMENTALI
Valutazioni testali per la disabilità mentale
Valutazioni testali psicometriche per il ritardo psicomotorio e il ritardo mentale/disabilità intellettiva La valutazione del quoziente intellettivo del bambino è possibile grazie all'uso di scale appositamente strutturate che vanno a valutare ogni aspetto, dalle capacità motorie a quelle di performance, verbali o di comprensione.

REGIONE SICILIANA Assessorato Regione

Per quanto riguarda i bambini di età inferiore a 4 anni, vengono utilizzate scale di sviluppo, di cui una fra le più usate è la Griffiths Mental Developmental Scale, distinta in due set: la prima viene proposta ai soggetti con età compresa tra gli 0 ed i 2 anni, la seconda per i bambini tra i 2 e gli 8 anni. Per valutare bambini in età pre–scolare e scolare, vengono utilizzate le scale Weschler (WIPPSI tra i 4 ed i 6 anni, WISC-R, WAIS-R dai 6 ai 17 anni).
Un ulteriore test, adatto soprattutto per bambini con gravi deficit cognitivi o disturbi verbali, è il Leiter International Performance Scale-revised (LEITER-R).
L'International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth Version (ICF-CY) rappresenta un utile strumento di valutazione del funzionamento individuale.
Questionari indiretti somministrabili ai caregiver o ad altri operatori del contesto di vita del soggetto, sono validi ausili al completamento e precisazione della diagnosi: la scala Vineland è uno dei più utilizzati.

Valutazioni testali per i disordini dello spettro autistico
La diagnosi dei disordini dello spettro autistico è una diagnosi clinica e richiede che siano soddisfatti i criteri presentati nel DSM-V. Sono disponibili anche un certo numero di checklist tra le quali la Childhood Autism Rating Scale (CARS), l'Autism Behaviour Checklist (ABC)e la Gilliam Autism Rating Scale (GARS). Altre scale più strutturate utilizzate per la diagnosi sono l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), un'intervista clinica standardizzata e semi-strutturata e l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), una valutazione semi-strutturata del comportamento del soggetto che permette di definire un punteggio relativo ad un cut-off per soggetti con autismo nell'area della comunicazione, dell'interazione sociale e dei comportamenti ristretti e ripetitivi.

Imaging radiologico (TAC, risonanza, ecografico, ecc) esami elettrofisiologici (EEG,ECG, ecc).
Indagini atte a documentare la presenza di anomalie congenite strutturali o funzionali nei soggetti con anomalie congenite multiple; anomalie dell'accrescimento clinicamente significative (es. bassa statura patologica, iperaccrescimento, asimmetria, micro-/macro-cefalia) associate a dismorfismi; ambiguità dei genitali/anomalie dello sviluppo sessuale.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE
L'analisi del cariotipo consente l'identificazione di una anomalia cromosomica sbilanciata, che viene considerata la causa di un fenotipo patologico associato, per lo più caratterizzato da ritardo mentale e dalla presenza di anomalie congenite.
Ne sono esempio le aneuploidie, cioè le alterazioni del numero dei cromosomi (trisomie, monosomie) ed i riarrangiamenti cromosomici sbilanciati (aneuploidie parziali) che possono coesistere con linee cellulari a differente corredo cromosomico (condizione definita mosaicismo).
L'analisi del cariotipo con tecniche tradizionali, eventualmente integrata da FISH, costituisce ancora oggi l'indagine cromosomica più diffusa. Tuttavia altre indagini di citogenetica molecolare, oggi rappresentate da array-CGH e SNP-array (Chromosomal Microarrays – CMAs) stanno progressivamente sostituendo l'analisi del cariotipo, modificando sensibilmente l'approccio diagnostico.
Nei casi che richiedono una rapida conferma alla diagnosi clinica, ad esempio nelle condizioni di neonati con ambiguità dei genitali, il test di primo livello può essere rappresentato dall'analisi del cariotipo, specie se le tecniche di citogenetica molecolare non sono facilmente e

REGIONE SICILIANA Ass. to Reg.le

rapidamente fruibili. Invece per tutte le altre condizioni sopra elencate, si ritiene che il test di primo livello possa essere rappresentato dal cariotipo molecolare (SNPs/CGH-array).

L'iter diagnostico proposto (vedi flow-chart in Appendice I) è quello suggerito dalla recente letteratura e si applica a pazienti con ritardo dello sviluppo psicomotorio, ritardo mentale, difetti di accrescimento, malformazioni congenite multiple, a causa non nota e variamente combinati (Manning M et al, 2010; Miller DT et al, 2010; Vermeesch et al, 2012). Non si applica a pazienti con caratteristiche cliniche associate a sindromi note o a malattie metaboliche, a meno che i test genetici specifici abbiano dato esito negativo. In un percorso diagnostico ideale, il test di primo livello è quindi l'array-citogenetico (o CMAs) (Manning M et al, 2010; Miller DT et al, 2010).
Il livello di risoluzione, sempre altamente superiore al cariotipo standard, dipende dalla piattaforma diagnostica utilizzata. Attualmente, l'aumento della sensibilità porta inevitabilmente con sé, la diminuzione della specificità: pertanto la scelta della risoluzione da utilizzare in ambito clinico deve tenere conto del sottile equilibrio tra le due variabili. Piattaforme ad elevate risoluzioni possono identificare CNVs (varianti nel numero di copie) patogenetiche di dimensioni inferiori a poche kb, ma aumentano anche considerevolmente la probabilità di identificare CNVs benigne. Un buon compromesso per scopi diagnostici è rappresentato da piattaforme che permettano di identificare CNVs con un limite di risoluzione tale da consentire di identificare perdite o acquisizione > = 100 kb lungo l'intero genoma (circa 40 volte la risoluzione del cariotipo convenzionale), che peraltro spesso sono disegnate in modo da arrivare a circa 20-50kb in regioni «target», come ad esempio in regioni contenenti geni Mendeliani noti (Miller DT et al, 2010; Kearney HM et al, 2011a; Vermeesch et al, 2012). Qualora, durante l'esecuzione del test sul probando, vengano riscontrate CNVs patogenetiche (perché già note in letteratura o perché contengono geni noti dosaggio-sensibili oppure considerate tali sulla base delle dimensioni e del loro contenuto genico) possono rendersi necessari approfondimenti diagnostici mediante ulteriori test genetici (FISH e/o cariotipo standard) sul probando e/o sui genitori, per determinare la natura dell'alterazione genetica, il soggiacente meccanismo ed il relativo rischio di ricorrenza. Ulteriori test genetici sui genitori sono inoltre necessari quando vengano diagnosticate varianti a significato clinico incerto (VOUS, da Variant of Uncertain Clinical Significance). Per l'interpretazione delle CNVs si fa riferimento alla più recente letteratura (Kearney HM et al, 2011b; Riggs ER et al, 2011; de Leeuw N et al, 2012) ed alle considerazioni che seguono.
La scoperta che CNVs sono comuni nella popolazione umana, rende problematico stabilire se un dato riarrangiamento è responsabile di malattia. Nel caso di CNVs identificate mediante array-CGH, per sospettarne il ruolo patogenetico è necessario verificare che esse non siano presenti nella popolazione di controllo almeno con una frequenza uguale o superiore a quella minima che caratterizza un polimorfismo. In generale, CNVs che sono presenti "de novo" e ricche di geni, hanno maggiori probabilità di essere causative. Tuttavia vi sono eccezioni, essendo state riportate CNVs estese e contenenti numerosi geni, associate ad un fenotipo apparentemente normale. Mentre, d'altro canto, CNVs "de novo" sono anche presenti nella popolazione generale. Lo sviluppo di database che catalogano le CNVs benigne (Database of Genomic Variants) sono un importante ausilio per l'interpretazione di CNVs riscontrate in ambito diagnostico. Tuttavia va considerato che CNVs classificate come benigne, possono smascherare mutazioni recessive presenti sull'altro allele e che determinate CNVs possono risultare patogeniche se associate ad altre varianti genomiche e/o genetiche. (CNVs o SNPs). Sembra inoltre probabile, anche se non ancora provato, che almeno una porzione delle CNVs classificate come benigne, possano avere un fenotipo minimo. Infine, alcune CNVs classificate come

benigne, possono in effetti essere associate a malattie con ridotta penetranza o con esordio tardivo.
Inoltre in alcune situazioni, specie in caso di CNVs sconosciute e/o non segnalate nè in individui affetti, nè in individui sani, la correlazione tra il risultato dell'analisi di citogenetica molecolare ed il fenotipo, rimane incerta. Risulta chiaro quindi come non esista un criterio univoco che consenta di attribuire un significato biologico ad una determinata CNV. Per queste ragioni ogni CNV che non sia chiaramente polimorfica nella popolazione di controllo deve venire studiata a fondo ed un'analisi in silico, in collaborazione tra il genetista di laboratorio ed il genetista clinico, rappresenta l'aspetto fondamentale. Per tutti questi motivi, si sottolinea che l'iter diagnostico di laboratorio deve essere assolutamente integrato in un percorso diagnostico clinico multidisciplinare ed affidato a laboratori con comprovata esperienza nell'interpretazione dei risultati di analisi array.

NOTA:
Occorre porre attenzione ad un possibile equivoco sul termine "de novo":
nel referto Array CGH, o SNP Array la definizione "de novo" indica che lo sbilanciamento diagnosticato nel propositus non è presente in nessuno dei genitori, ciò non esclude che uno di essi possa essere portatore di un riarrangiamento bilanciato. Quest'ultimo, deve essere accertato o escluso, con altre tecniche in quanto l'alterazione bilanciata può segregare in forma sbilanciata nella prole e costituisce un elevato rischio di ricorrenza.

Nel referto del cariotipo il termine "de novo" indica, invece, che i genitori non presentano alcuna anomalia bilanciata o sbilanciata e la mutazione è avvenuta nel propositus. In questo caso il rischio di ricorrenza è molto basso. Vanno tenuti presenti i limiti dovuti alla capacità risolutiva del test.

Alla luce di queste considerazioni è indicato che i soggetti affetti o i relativi familiari, eseguano una consulenza genetica in epoca preconcezionale dove possano essere spiegate gli aspetti genetici, il rischio riproduttivo e le eventuali opzioni di diagnosi prenatale.
In Appendice II è riportata una nota relativa all'attività di consulenza genetica finalizzata all'inquadramento diagnostico.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE
Condizioni cliniche che associno ritardo di sviluppo psicomotorio/disabilità intellettiva e difetti congeniti che prevedono uno specifico codice di esenzione.

Criteri terapeutici
TERAPIE MEDICHE
Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e riguardano sia l'ambito internistico che quello neurologico. I trattamenti farmacologici da mettere in atto deriveranno da un'accurata valutazione di eventuali complicanze mediche. Particolare attenzione dovrà essere posta, soprattutto (ma non esclusivamente) in età pediatrica, alle problematiche nutrizionali, gastro-intestinali, respiratorie, cardio-vascolari, ortopediche, endocrinologiche, neurologiche, psichiatriche.
I trattamenti di cui sopra vanno intesi nella loro accezione più ampia e cioè estesa a tutte quelle necessità di attivazione di presidi di sostegno, indispensabili al mantenimento di una adeguata qualità di vita (cateteri centrali, device gastrostomici, apparecchi necessari al sostegno ed alla

fisiochinesiterapia respiratoria, tracheostomie, cateterismi vescicali periodici, ausili informatici per disabili: Comunicatori, ecc.).

INTERVENTI CHIRURGICI

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente evidenziate nella valutazione funzionale generale.

PIANO RIABILITATIVO

Una buona riabilitazione è strettamente dipendente ad un'accurata valutazione. Ci troviamo di fronte a pazienti e famiglie ad alta complessità e la riabilitazione prevede multidisciplinarietà, assessment mirati, coinvolgimento della famiglia e definizione di un case manager per il coordinamento della programmazione degli interventi. Di seguito vengono elencati gli interventi riabilitativi normalmente in uso, che andranno via via scelti e modulati a seconda delle caratteristiche specifiche del soggetto, integrati tra loro nell'ottica di una presa in carico globale e in un'ottica di transizione verso l'età adulta.

Il raccordo stabile e costante tra Presidi di riferimento e servizi territoriali è fondamentale per garantire l'adeguatezza degli interventi. L'obiettivo evolutivo non deve infatti essere la normalizzazione dei deficit esistenti, ma la qualità di vita del soggetto e dei familiari, la partecipazione e l'inclusione scolastica e sociale. E se in età evolutiva sono il Neuropsichiatra Infantile e lo Psicologo Clinico dell'età evolutiva le figure che più facilmente possono svolgere questo ruolo, nell'età adulta spesso le famiglie faticano a trovare competenti punti di riferimento.

Schematicamente si possono individuare due tipologie di intervento:

1. Interventi volti ad accompagnare lo sviluppo neuropsichico del soggetto

Trattamenti normalmente in uso
- Terapia neuropsicomotoria
- Interventi sulla comunicazione (logopedia, comunicazione aumentativa, uso di comunicatori)
- Riabilitazione neuropsicocognitiva (ad esempio metodo Feuerstein)
- Ludoterapia e terapia occupazionale
- Terapia comportamentale (ad esempio Token Economy)

Interventi di sostegno al contesto
- Interventi di sostegno per genitori
- Sostegno per i fratelli
- "Spazi sollievo"
- Interventi educativi domiciliari
- Interventi educativi extra domiciliari (ad esempio sostegno alla didattica)

2. Interventi volti al monitoraggio e alla cura delle problematiche medico-internistiche

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

REGIONE SICILIANA Assessorato della Sanità

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO
Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base. Il monitoraggio andrà diversificato in base all'età del paziente, alla presenza o meno di sintomatologia clinica, alle patologie associate. In ogni caso, il percorso di follow-up clinico dovrà sempre tener presente e verificare periodicamente, l'eventuale comparsa delle problematiche cliniche trasversali generali in ambito di diagnosi funzionale individuale. Solo mediante un'accurata valutazione clinico-laboratoristica-strumentale potranno essere indicati i trattamenti più idonei al singolo paziente.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE
Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base. L'equipe di riferimento di base per la fase di follow-up internistico è costituita da: neonatologo/pediatra, neuropsichiatra infantile, internista e neurologo per l'età adulta. A questi specialisti si assoceranno, a seconda delle problematiche cliniche presenti, i diversi specialisti necessari (genetista medico, ortopedico, neurologo, psichiatra, fisiatra, endocrinologo, cardiologo, pneumologo, audiologo, otorinolaringoiatra, oculista, ematologo, infettivologo, nefrologo, radiologo, ecc). In particolari situazioni cliniche il loro ruolo e la loro responsabilità potranno diventare prioritarie e non esclusivamente consulenziali. Per gli aspetti riabilitativi, il ruolo centrale del coordinamento degli interventi sarà svolto dal neuropsichiatra infantile, che si avvarrà dell'interazione con fisiatra, fisioterapista, neuropsicomotricista, logopedista, terapista occupazionale. Date le strette interrelazioni tra gli aspetti internistici e riabilitativi, le figure mediche di riferimento centrali dovranno operare in stretta sinergia e contatto tra loro e con gli specialisti necessari.
L'equipe di riferimento deve garantire un coordinamento interdisciplinare e multi-professionale. Le competenze descritte andranno reclutate con tempistica e modalità differenti in funzione alle esigenze del singolo caso clinico. Il paziente anche in età adulta necessita di un approccio multidisciplinare, che viene garantito da una equipe specializzata comprendente figure professionali differenti e prevalenti a seconda dell'età e della sintomatologia clinica del paziente. Il follow-up del paziente si deve avvalere di un percorso integrato tra famiglia (comprendendo in ciò anche le Associazioni di pazienti/genitori), l'Ospedale e le strutture territoriali (medico di base).

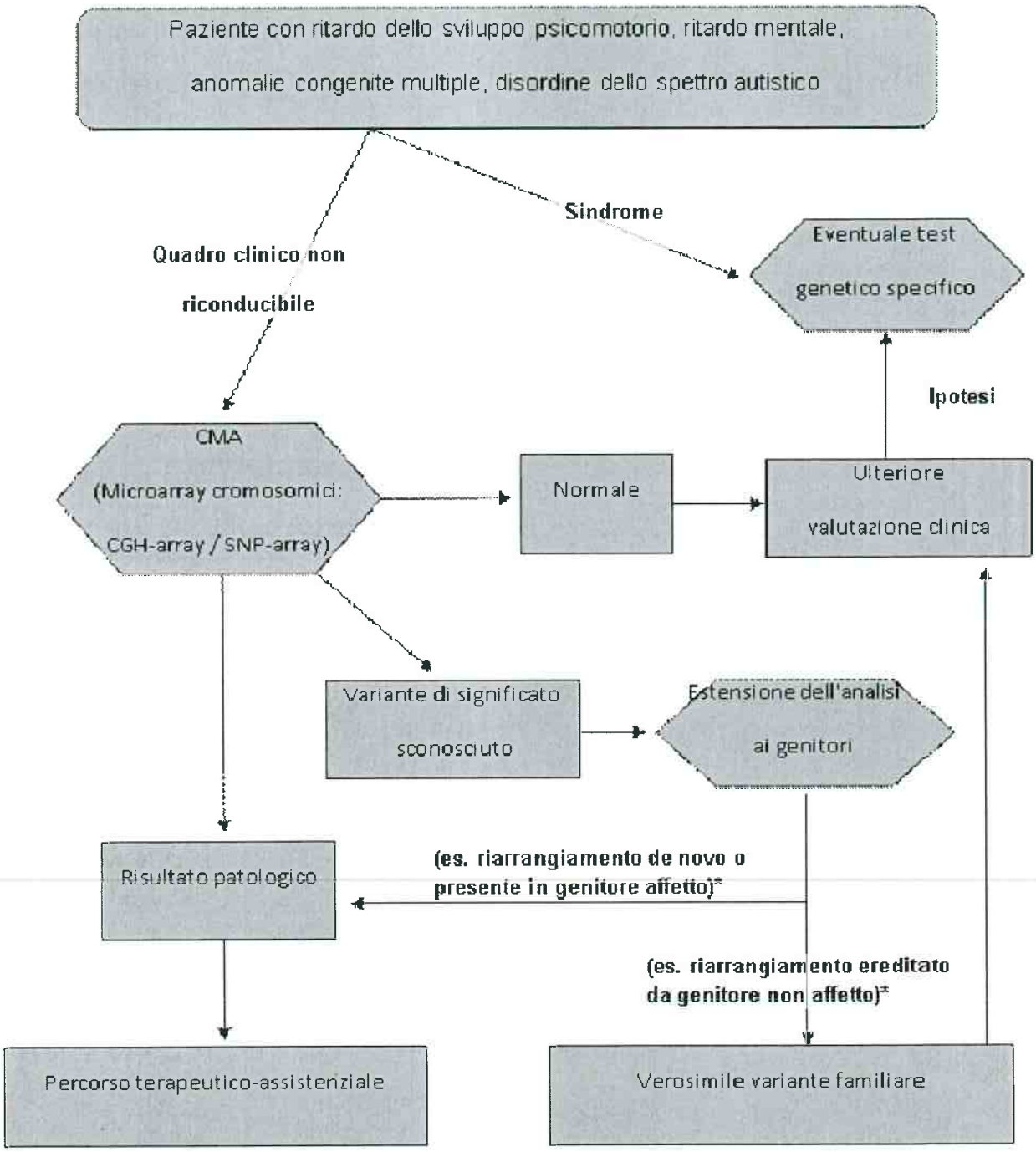
SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Ritardo mentale e/o dello sviluppo psicomotorio
Disordini dello spettro autistico
Disturbi psichiatrici
Anomalie congenite maggiori
Anomalie dell'accrescimento clinicamente significative (ad esempio: bassa statura patologica, iperaccrescimento, asimmetria

REGIONE SICILIANA Assess.to Reg.le Sanità

Micro-/macro-cefalia) associate a dismorfismi
Ambiguità dei genitali/ anomalie dello sviluppo sessuale

APPENDICE I Flow-chart diagnostica



* si vedano i criteri generali di interpretazione delle CNV (variazioni del numero di copie)

Appendice II

CONSULENZA GENETICA

Premessa

La **consulenza genetica** (CG) è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica,** che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un' informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia. Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.
La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista.
- Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).

Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.
Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a

chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)
Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

Per le anomalie cromosomiche evidenziate mediante indagine citogenetica tradizionale, molecolare FISH CGH array, SNP array, la consulenza genetica dovrà includere tutte le informazioni possibili relativamente alle conoscenze disponibili sugli effetti eziopatogenetici della alterazione cromosomica evidenziata ed il quadro clinico del probando, per definire un rischio riproduttivo specifico per i genitori del probando o per la persona stessa portatrice della anomalia cromosomica.
In particolare in caso di:

- Presenza di CNV "de novo"con provato ruolo eziopatogenetico, il rischio di ricorrenza di avere un figlio con la stessa alterazione è basso (opportuno escludere, o comunque tenere in considerazione, una eventuale non paternità).
Va ricordato che per "de novo" qui si deve intendere la condizione in cui nessuno dei genitori presenti l'anomalia in forma sbilanciata, come il propositus, (vedi risultato array CGH, o SNP array) né in forma bilanciata. La presenza di anomalia bilanciata non è evidenziabile mediante CGH array, o SNP array, ma può essere studiata solo con tecniche di citogenetica classica ed eventuale FISH.

- Presenza di CNV potenzialmente patogenetica ereditata da un genitore; in tal caso è opportuno valutare attentamente le condizioni cliniche del genitore carrier e inoltre:

tenere conto e spiegare alla famiglia i possibili meccanismi patogenetici:

- **incompleta penetranza**: la CNV può essere patogenetica, ma non penetrante nel genitore portatore
- **espressività variabile**: il genitore portatore può avere segni clinici sfumati o solo alcune caratteristiche cliniche dello spettro di disordini causati da quella CNV
- **meccanismo di imprinting**: la regione della CNV può essere una regione imprinted, motivo per cui diventa patogenetica solo se ereditata da un genitore di un determinato sesso.
- **presenza di una seconda mutazione non rilevata con il microarray**: il probando può avere una malattia recessiva (ad esempio una delezione ereditata da un genitore portatore sano ed una seconda mutazione al momento non ancora identificabile Alternativamente il probando può avere uno o più geni "modificatori" non presenti nel genitore non affetto.
- **CNV a mosaico nel genitore**: la CNV può non essere presente in tutti i tessuti nel genitore non affetto e perciò non manifesta tutte le caratteristiche cliniche associate alla CNV.
- **CNV nel probando non è di identiche dimensioni** rispetto a quella del genitore in cui è stata riscontrata

- **CNV X-linked**: quando una CNV in un maschio è ereditata dalla madre non affetta bisognerebbe considerare la possibilità di una trasmissione X-linked; a questo proposito potrebbe essere utile lo studio di inattivazione del cromosoma X o studiare altri familiari maschi della linea materna.

Inoltre, data la continua evoluzione della letteratura scientifica e dei dati nei database di riferimento, è opportuno programmare un follow- up periodico del probando con alterazione cromosomica. In caso di CNV ereditata da un genitore, per quanto riguarda il rischio di ricorrenza in caso di futura gravidanza, questo è estremamente difficile da stabilirsi a priori sempre per le medesime motivazioni di cui sopra; è quindi opportuno seguire attentamente la gravidanza in corso con ecografie di II livello.

Bibliografia

Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings RJ. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. Hum Mutat. 2012 Jun;33(6):906-15.

de Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY, Carter NP, Feuk L, Firth HV, et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. Hum Mutat. 2012 Feb 14.

Riggs ER, Church DM, Hanson K, Horner VL, Kaminsky EB, Kuhn RM, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. Clin Genet. 2012 May;81(5):403-12.

Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW, et al. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. Genet Med. 2011 Jul;13(7):676-9.

Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Genet Med. 2011 Jul;13(7):680-5.

Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. ScientificWorldJournal. 2011 Jul 28;11:1462-9.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010 May 14;86(5):749-64.

Manning M, Hudgins L, Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med. 2010 Nov;12(11):742-5.

Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). J Endocrinol Invest. 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.

Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Fiegler Global variation in copy number in the human genome. Nature. 2006 Nov 23;444(7118):444-54.

Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. J Urol. 1994 Jul;152(1):4-14.

REGIONE SICILIANA Asp Ro Sanità

Litwin A, Aitkin I, Merlob P. Clitoral length assessment in newborn infants of 30 to 41 weeks gestational age. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991 Feb 25;38(3):209-12.

Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral size in full-term infants. Am J Perinatol. 1989 Oct;6(4):453-4.

REGIONE SICILIANA
Assessorato della Sanità