GDL GENETICA CLINICA

VERBALE RIUNIONE 4 LUGLIO 2014

Proposta di elaborazione del documento

"Linee guida per la diagnosi genetica della disabilità intellettiva"

SCOPO DEL DOCUMENTO:

- Condividere un percorso diagnostico che consideri
- Sia le tecniche già acquisite nella realtà diagnostica sia le tecniche NGS.
- Delle varie tecniche si vuole sottolineare

  Sensibilità diagnostica

  Rapporto costo-beneficio

Per espressione della società scientifica presso gli organi sanitari

TECNICHE DI ANALISI GENOMICA PRESE IN CONSIDERAZIONE

- Citogenetica convenzionale (bandeggio R o G)
- FISH locus-specifica/MLPA
- MLPA metilazione-sensibile
- FISH dei telomeri
- Array-CGH (o SNP-array)
- Sequenziamento Sanger per geni target
- NGS (pannelli per geni selezionati o sequenziamento esomico)

1° STEP

Consulenza genetica e valutazione clinica del paziente (anamnesi gravidica, familiare e personale):

- esclusione di causa ambientale di DI
- forme sindromi che o non sindromi che di ID

2° STEP

Suggerimento del test diagnostico più appropriato. Si propongono e si discutono le seguenti categorie di priorità della tecnica rispetto al fenotipo:

A) ESAME CROMOSOMICO CONVENZIONALE (N.B. si rimanda a linee-guida specifiche)

Di elezione in

- Trisomia 21
- Trisomia 13
- Trisomia 18
- S. Klinefelter
- S. di Turner (N.B. per la s. di Turner si procederà alla discussione riguardo all'indagine per mosaicismo con derivati Y)

Secondario ad altre tecniche per

- Verifica strutturale di CNVs diagnosticate tramite tecniche di CMA
- Indagine per traslocazione bilanciata "gene-dysrupting"

B) MLPA METILAZIONE-SENSIBILE delle regioni 15q11q13, 11p15, 14q32

Di elezione in

- Sindromi Prader-Willi/Angelman
- Sindrome di Beckwith- Wiedemann
- UPD (14)

Possibile esplorazione delle regioni 15q11q13 e 11p15 (giudizio medico) in

- Eccesso/difetto di crescita inspiegabile (dopo fecondazione assistita?)

C) SINDROMI DA MICRODELEZIONE/APLOINSUFFICIENZA
(Oggetto di ulteriore discussione nella prossima riunione)

Gli orientamenti generali già discussi, che saranno oggetto della prossima riunione del 19 sett 2014 sono i seguenti:

C.1 FENOTIPO CLINICO ALTAMENTE CARATTERISTICO:

- **Array-CGH** se è nota eterogeneità dell'ampiezza del riarrangiamento (es. s. di Wolf-Hirschhorn, s. da delezione 1p36, s. cri du chat)
- **FISH/MLPA locus-specifica** in condizioni in cui prevale l'evento delezione. Esempi:
  S. di Williams
  S. da delezione 17q21.31
  S. da microdelezione 22q11
- S**equenziamento diretto/MLPA del gene target** in condizioni in cui prevale l'evento "mutazione intragenica" rispetto all'evento "delezione". Esempi:
  S. di Alagille
  S. di Rubinstein-Taybi
  S. di Mowat-Wilson
  S. di Pitt-Hopkins

C.2 FENOTIPO CLINICO PARZIALMENTE CARATTERISTICO O ASPECIFICO

- Array-CGH (in genere tecniche di CMA)

D) CONDIZIONI MENDELIANE DA MUTAZIONE INTRAGENICA

- Sequenziamento del gene target (giudizio del medico osservatore)

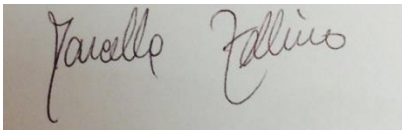
N.B. Proposto di non analizzare oltre 3 (o 2?) geni target con sequenziamento tradizionale, ma se negativi i primi 3 (o 2?) test , è opportuno procedere con NGS

E) ANALISI GENE *FMR1* (N.B. si rimanda a linee-guida specifiche e oggetto di discussione nella prossima riunione)

- Di routine? Guidata dal fenotipo nei maschi? Di routine solo nelle femmine?

F) ANALISI TRAMITE NGS
- Pannelli genici (es RASopatie)
- Esoma
(Anche questo aspetto sarà approfondito nella prossima riunione)

(Il coordinatore)



Prof.ssa Marcella Zollino

Genetica Medica UCSC, Policlinico A. Gemelli, Roma