



Relazione tecnica

Cariotipo Molecolare (Array-CGH)

GENOMA Group S.r.l. Unipersonale

Sede legale
00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
C.F. e P. Iva: 05402921000
REA: 883.955
Iscr. Reg. Impr. 369761/1997

Laboratori e Studi Medici Roma
00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
Tel.: +39 06 881 1270 (12 linee PBX) - Fax: +39 06 6449 2025
Web: www.laboratorioigenoma.eu
E-mail: info@laboratorioigenoma.eu

Laboratori e Studi Medici Milano
20161 Milano - Affori Centre, Via Enrico Cialdini, 16
Tel.: +39 02 3929 7626 - Fax: +39 02 3929 76261
Web: www.genomamilano.it
E-mail: info@genomamilano.it

CHIAMATA GRATUITA
NUMEROVERDE
800-501651



PROSPETTO DELL'ANALISI

Paziente	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Tipo Campione	Liquido Amniotico
Codice Campione	H3069
Metodo	Ibridizzazione Genomica Comparativa (Array-CGH)
Analisi	Cariotipo molecolare Array-CGH

Conclusioni

arr(1-22)x2,(XY)x1

Cariotipo maschile NORMALE.

Non si sono evidenziati sbilanciamenti cromosomici ad effetto patogenico noto.

Descrizione tecnica dell'analisi

Il Cariotipo Molecolare (Array-CGH)

Finalità dell'esame

L'indagine citogenetica fetale (o cariotipo) viene eseguita su coltura di cellule fetali presenti nel liquido amniotico, e prelevate mediante amniocentesi, oppure nei villi coriali, prelevate mediante villocentesi. La sua finalità è lo studio dell'assetto cromosomico fetale, al fine di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, sia numeriche (quali trisomie, monosomie e presenza di un marcatore), che strutturali (traslocazioni, delezioni ed inversioni). Le malattie provocate dalle anomalie cromosomiche sono tra le più importanti cause di abortività, di morte fetale o malformazioni congenite.

Le anomalie Cromosomiche

In seguito a mutazioni il cariotipo può modificarsi nel numero o nella morfologia dei cromosomi che lo costituiscono, dando così origine rispettivamente alle anomalie numeriche dei cromosomi (aneuploidie) e alle



anomalie strutturali dei cromosomi. Le aneuploidie numeriche più frequenti osservate nell'uomo sono la monosomia (assenza di un elemento nella coppia di cromosomi omologhi) e la trisomia (presenza di un elemento addizionale in una coppia di cromosomi omologhi). In questi casi si parla di monosomia e trisomia completa, ma si possono verificare anche monosomie/trisomie parziali, per assenza o presenza in triplice copia di singoli segmenti di cromosoma.

Le monosomie complete sono incompatibili con la vita postnatale, l'eccezione è rappresentata dalla monosomia del cromosoma X, associata alla sindrome di Turner (45,X).

Le trisomie complete di alcuni cromosomi, come la trisomia 21 o sindrome di Down (47,XX,+21), trisomia 18 o sindrome di Edwards (47,XX,+18), trisomia 13 o sindrome di Patau (47,XX,+13) sono invece compatibili con la vita postnatale e sono associate a ritardo mentale e, talora, a malformazioni e difetti di crescita. Anche i cromosomi del sesso possono andare incontro a difetti sia numerici (polisomie, 47,XXY;47,XXX; 47,XYY) compatibili con la vita postnatale, ma spesso sono causa di una sintomatologia più lieve. Le più frequenti alterazioni dei cromosomi sessuali sono la sindrome di Turner, dovuta alla mancanza di un cromosoma X nelle femmine e la sindrome di Klinefelter dovuta alla presenza di un cromosoma X in più nei maschi.

L'aneuploidia è causata, nella maggior parte dei casi, da errori di non-disgiunzione alla meiosi che causano la formazione di due cellule (gameti) che contengono rispettivamente un cromosoma in più ed uno in meno. La causa della non-disgiunzione si verifica con maggior frequenza nella meiosi femminile ed aumenta con l'età. Da ciò deriva un aumentato rischio di patologia cromosomica fetale in madri di età superiore o uguale a 35 anni.

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: 6.000- 8.000
Sindrome di Patau	47,XX(oppure XY),+ 13	1: 10.000
Sindrome di Turner	45,X	1: 5.000 femmine
Sindrome di Klinefelter	47,XXY	1: 1.000 maschi

Con il cariotipo è inoltre possibile individuare anche alterazioni di struttura dei cromosomi. Le anomalie strutturali originano dalla rottura di uno o più cromosomi e, poiché queste rotture possono teoricamente avvenire ovunque nel genoma, il numero di potenziali riarrangiamenti è praticamente infinito.

I riarrangiamenti strutturali si dividono in due grandi gruppi : bilanciati e sbilanciati.

Le alterazioni cromosomiche strutturali bilanciate non danno luogo né a perdita né ad guadagno di materiale genetico e le persone portatrici sono generalmente fenotipicamente normali. Possono essere sia ereditate da un genitore (portatore sano) o possono verificarsi “de novo” e quindi essere riscontrate solo nelle cellule fetali.

Le anomalie sbilanciate, invece, provocano perdita/guadano di materiale genetico, perciò vengono identificate in soggetti con fenotipo clinico. I principali tipi di anomalie strutturali sono:

- 1) Le delezioni, che consistono nella perdita di un segmento di un cromosoma, che può essere terminale o interstiziale. Di solito le sindromi da delezione interessano segmenti relativamente grandi di cromosoma (> 10 Mb = Megabasi). Delezioni di queste dimensioni possono essere identificate con tecniche di citogenetica tradizionale. Delezioni di dimensione inferiore, definite “microdelezioni” possono essere identificate solo con le più moderne tecniche di citogenetica molecolare (FISH) o di biologia molecolare (array-CGH).
- 2) Le duplicazioni consistono nella presenza di due copie di un segmento di cromosoma, e pertanto costituiscono delle trisomie parziali.
- 3) Le inversioni originano da 2 rotture che avvengono sullo stesso cromosoma e dalla successiva rotazione di 180° del segmento compreso tra i punti di rottura. Le inversioni producono un nuovo allineamento dei geni lungo l'asse di un cromosoma e di solito non si associano ad alterazioni cliniche. Le traslocazioni reciproche, originano dalla rottura di due o, raramente, di più cromosomi e dallo scambio reciproco dei segmenti, senza perdita o acquisizione di materiale cromosomico, nel caso in cui sono bilanciate.
- 5) Le traslocazioni Robertsoniane, originano dalla fusione di due cromosomi acrocentrici, che si sono rotti al centromero od in prossimità di questo, senza perdita o acquisizione di materiale cromosomico, nel caso in cui sono bilanciate.
- 6) I cromosomi ad anello, detti anche ring, sono originati dalla rottura di entrambe le braccia di un cromosoma, perdita delle regioni distali alle rotture e riunione delle due estremità in una struttura ad anello, appunto. I ring possono essere soprannumerari, ed in tal caso il portatore avrà 47 cromosomi e sarà trisomico per le regioni comprese nel ring, oppure possono aver sostituito un cromosoma normale, ed in tal caso il portatore avrà 46 cromosomi ma sarà parzialmente monosomico, per la perdita delle regioni distali alle rotture. Poiché il segmento di cromosoma deletato di solito contiene numerosi geni, le conseguenze cliniche sono generalmente gravi.
- 7) I Markers o cromosomi marcatori, sono anomalie cromosomiche particolari di cui non si conosce l'espressività



fenotipica, caratterizzate dalla presenza piccoli porzioni cromosomiche soprannumerarie di cui non si conosce l'origine, e cioè da quali cromosomi queste porzioni derivino.

Cariotipo Tradizionale

L'analisi citogenetica tradizionale comporta la coltura delle cellule fetali presenti nel liquido amniotico o nei villi coriali e la determinazione del cariotipo tramite l'analisi al microscopio dei cromosomi in metafase. Tale esame è caratterizzato da difficoltà tecniche e limiti diagnostici:

- Tempi di attesa dei risultati: Le colture cellulari impongono lunghi tempi di attesa (15-20 giorni), necessari per lo sviluppo delle colonie di cellule fetali.
- Sebbene il nostro Centro offra la possibilità di ottenere una risposta rapida (24/48 ore) dalle aneuploidie cromosomiche più comuni (cromosomi 13, 18, 21, X e Y), mediante la tecnica molecolare avanzata di amplificazione genica Quantitative Fluorescent - Polimerase Chain Reaction o QF-PCR, i risultati sono parziali e comunque necessitano di una conferma dal cariotipo.
- Rischio di mancanza di crescita della coltura: A volte è possibile che le cellule poste in coltura non crescano adeguatamente, con conseguente necessità di ripetizione del prelievo al fine di allestire nuove colture cellulari. Questo problema è ben conosciuto, sebbene non sia molto frequente; avviene infatti 1 volta su 500 in caso di cariotipo da liquido amniotico e 1 volta su 100 in caso di cariotipo da villi coriali.
- Limiti di risoluzione: l'esame standard non riesce ad evidenziare le anomalie strutturali inferiori a 10-15 Mb. Quindi, le patologie derivanti da alterazioni cromosomiche submicroscopiche (microdelezioni o microduplicazioni), il più delle volte sfuggono alla diagnosi.
- Necessità di approfondimenti diagnostici di 2° livello: in alcuni casi si riscontrano anomalie cromosomiche particolari di cui non si conosce l'espressività fenotipica. Si tratta il più delle volte di piccoli porzioni cromosomiche soprannumerarie (markers), oppure anomalie cromosomiche strutturali come inversioni o traslocazioni, apparentemente bilanciate. In tali casi si richiede l'indagine sui genitori al fine di accertare se in uno di loro sia presente la stessa anomalia. Qualora ci si trovasse di fronte ad una mutazione "de novo" avvenuta nel feto, non si riuscirebbe a stabilire se nelle suddette anomalie strutturali vi sia stata perdita (delezione) o guadagno (duplicazione) di materiale genetico.



- Possibilità di artefatti "in vitro": il più delle volte riferibili a pseudomosaicismi. Questo può avvenire nel 2-3% delle colture.

Cariotipo Molecolare: Procedura

Il cariotipo da liquido amniotico viene effettuato mediante il prelievo di 15-20 ml di liquido amniotico per via trans-addominale, sotto controllo ecografico, tra la 15[°] e la 18[°] settimana di gestazione. Il liquido prelevato viene centrifugato per separare la parte liquida (che verrà utilizzata per il dosaggio dell'alfafetoproteina - AFP) dalla frazione corpuscolata, costituita dalle cellule fetali che sono in sospensione nel liquido amniotico. Tali cellule, definite amniociti, sono sottoposte ad estrazione del DNA.

Il cariotipo da Villi Coriali viene effettuato mediante il prelievo di 20 mg circa di villi coriali per via trans-addominale sotto controllo ecografico, tra la 11[°] e la 13[°] settimana di gestazione. Il materiale prelevato viene prima lavato ed osservato al microscopio per separare il tessuto materno dal tessuto fetale, e successivamente sottoposto ad estrazione del DNA, che verrà analizzato mediante tecnica array-CGH.

La tecnica array-CGH: Grazie ai recenti progressi della citogenetica molecolare è adesso possibile esaminare i cromosomi in maniera più approfondita ed accurata rispetto all'analisi citogenetica tradizionale, utilizzando il cosiddetto Cariotipo Molecolare, procedura diagnostica che impiega una tecnica molecolare innovativa conosciuta come array-CGH.

L'ibridazione genomica comparativa su microarray (Array - Comparative Genomic Hybridization o Array-CGH) è una tecnica sviluppata per identificare anomalie cromosomiche di tipo numerico (aneuploidie) a carico dei 22 autosomi (cromosomi dal nr. 1 al nr. 22) e dei cromosomi sessuali (X e Y), o anche variazioni (Variazioni del numero di copie – CNV) del contenuto di piccole porzioni cromosomiche, come duplicazioni/amplificazioni (presenza di copie in eccesso di segmenti di DNA), o delezioni (perdite di porzioni di genoma). Queste anomalie del DNA possono essere la causa di diverse patologie quali, ad esempio, sindromi malformative, ritardo mentale, autismo, epilessia e tumori.

Il principio su cui si basa la tecnica dell'Array CGH è la comparazione quantitativa del DNA in esame o DNA test (estratto dalle cellule fetali, in caso di diagnosi prenatale, o dal prelievo ematico del paziente, in caso di diagnosi post-natale) e del DNA genomico di riferimento proveniente da un soggetto sano (reference DNA).

Durante il processo analitico questi DNA sono marcati in maniera differenziale con molecole fluorescenti

GENOMA Group S.r.l. Unipersonale

Sede legale
00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
C.F. e P. Iva: 05402921000
REA: 883.955
Iscr. Reg. Impr. 369761/1997

Laboratori e Studi Medici Roma
00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
Tel.: +39 06 881 1270 (12 linee PBX) - Fax: +39 06 6449 2025
Web: www.laboratorioigenoma.eu
E-mail: info@laboratorioigenoma.eu

Laboratori e Studi Medici Milano
20161 Milano - Affori Centre, Via Enrico Cialdini, 16
Tel.: +39 02 3929 7626 - Fax: +39 02 3929 76261
Web: www.genomamilano.it
E-mail: info@genomamilano.it

CHIAMATA GRATUITA
NUMEROVERDE
800-501651



(generalmente si utilizza un fluorocromo rosso il DNA test ed un fluorocromo verde per il reference DNA) e, successivamente, vengono mescolati in parti uguali e fatti incubare (Ibridazione) su un microarray, costituito da un supporto di vetro la cui superficie è coperta di frammenti di DNA, noti come sonde o cloni. Ognuno di questi cloni rappresenta una specifica regione del genoma umano, fino a ricomprendere l'intero assetto cromosomico umano. Tanto più è elevato il numero di cloni maggiore è l'efficacia dell'array nell'identificazione delle variazioni del numero di copie corrispondenti a piccole porzioni di ciascun cromosoma. Il potere risolutivo della piattaforma utilizzata può variare in funzione della densità e della tipologia delle sonde utilizzate; attualmente per scopi diagnostici vengono impiegati array tra 1 Mb e 100 kb.

Al termine della suddetta incubazione, sia il DNA in esame che quello di controllo si legheranno ai cloni presenti sull'array. Il risultato sarà l'emissione di due distinti segnali fluorescenti le cui intensità saranno misurate a seguito di lettura degli arrays mediante un apposito strumento (scanner). Sull'immagine ottenuta verrà poi effettuata l'analisi comparativa tra le intensità di fluorescenza emesse dai due DNA e la relativa elaborazione dei dati mediante un apposito software, al fine evidenziare eventuali variazioni del numero di copie del DNA test.

In caso di assetto cromosomico normale, il rapporto tra le due emissioni è bilanciato (1:1). Qualora vi siano nel DNA in esame (fetale) delle delezioni (assenza di un cromosoma o parte di esso), il rapporto tra quest'ultimo ed il DNA di controllo sarà di 1:2 (monosomia completa o parziale). Nel caso di duplicazioni (presenza di un cromosoma soprannumerario o parte di esso) il rapporto tra il DNA embrionale e quello di controllo sarà di 2:1 (trisomia completa o parziale).

Risoluzione del cariotipo molecolare

Rispetto all'esame del cariotipo tradizionale, l'analisi molecolare dei cromosomi ha una risoluzione molto più elevata (?100 volte). Ciò consente di identificare anche patologie derivanti da alterazioni cromosomiche submicroscopiche, non evidenziabili tramite il cariotipo tradizionale, aumentando sensibilmente l'accuratezza dell'esame.

Il cariotipo molecolare, infatti, consente di studiare un gruppo di 100 patologie causate da microdelezione / microduplicazione cromosomica (es. Sindrome di DiGeorge, la Sindrome di Williams, la Sindrome di Prader-Willi/Angelman) ed oltre 150 geni descritti nel database OMIM (vedi relazione tecnica).

Inoltre, grazie alla sofisticata analisi bioinformatica, che costituisce la fase terminale del processo analitico, si ha la possibilità di definire esattamente la regione genomica alterata, e quindi anche i geni in essa contenuti, permettendo di stabilire le conseguenze prodotte dall'anomalia cromosomica riscontrata.

GENOMA Group S.r.l. Unipersonale

Sede legale
 00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
 C.F. e P. Iva: 05402921000
 REA: 883.955
 Iscr. Reg. Impr. 369761/1997

Laboratori e Studi Medici Roma
 00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
 Tel.: +39 06 881 1270 (12 linee PBX) - Fax: +39 06 6449 2025
 Web: www.laboratorioigenoma.eu
 E-mail: info@laboratorioigenoma.eu

Laboratori e Studi Medici Milano
 20161 Milano - Affori Centre, Via Enrico Cialdini, 16
 Tel.: +39 02 3929 7626 - Fax: +39 02 3929 76261
 Web: www.genomamilano.it
 E-mail: info@genomamilano.it

CHIAMATA GRATUITA
NUMEROVERDE
800-501651



Il cariotipo molecolare rappresenta anche la tecnica ideale di approfondimento diagnostico di 2° livello, eseguita per integrare l'analisi citogenetica prenatale, particolarmente indicato nei casi di:

- o difetti dello sviluppo fetale evidenziati tramite ecografia, riconducibili ad una patologia cromosomica, il cui cariotipo tradizionale è però risultato normale;
- o feto con anomalie cromosomiche individuate attraverso l'analisi citogenetica tradizionale (riarrangiamenti sbilanciati, riarrangiamenti de novo apparentemente bilanciati e markers).

Limiti del cariotipo molecolare

I limiti di tale tecnica in ambito prenatale sono rappresentati dall'impossibilità di identificare riarrangiamenti cromosomici bilanciati (non patologici) e i mosaicismi (cioè la presenza cioè di due linee cellulari con differente assetto cromosomico) con una linea cellulare scarsamente rappresentata (inferiore al 10% circa).

Diagnosi Citogenetica

- L'impossibilità di pervenire ad una diagnosi può verificarsi in rarissimi casi, per motivi generalmente correlati alla massiva presenza di sangue o meconio.
- Esiste la possibilità di errore diagnostico, limitata a rarissimi casi, dovuto a discordanza fra l'esito della diagnosi citogenetica prenatale ed il cariotipo riscontrato alla nascita. Tale discordanza può essere imputata a cause diverse: contaminazione del campione con cellule di origine materna, mosaici a bassa percentuale o presenza di anomalie cromosomiche di struttura di dimensioni inferiori ai limiti di risoluzione della tecnica.
- Qualora si riscontrasse una anomalia cromosomica fetale verranno comunque valutate le possibili implicazioni e gli effetti sul feto. In quelle situazioni in cui tale valutazione è estremamente complessa, potrà essere formulata soltanto sulla base di stime di rischio empiriche. I chiarimenti del caso saranno forniti in sede di consulenza.
- In caso di esito patologico, la paziente può scegliere direttamente l'interruzione volontaria di gravidanza se la diagnosi è definitiva, oppure, qualora il Genetista lo ritenesse necessario, potrebbero essere richiesti ulteriori approfondimenti. Per la legge italiana che regola l'interruzione volontaria della gravidanza (Legge 194/78), la richiesta di interruzione per la gestante a cui venga fatta diagnosi di grave anomalia fetale, dopo i primi 90 giorni e prima della 22° settimana di gestazione, è subordinata all'accertamento medico della condizione di grave minaccia alla salute psichica della gestante costituita dalla prosecuzione della gestazione.
- Esistono difetti congeniti che, non essendo associati ad anomalie cromosomiche, non possono essere

diagnosticati mediante l'analisi citogenetica prenatale.

Necessità di approfondimenti diagnostici di 2^a livello

E' possibile che il risultato richieda , per una sua più corretta interpretazione, l'estensione dell'esame citogenetico ai genitori.

Analisi integrative

Su specifica richiesta è possibile effettuare, sullo stesso campione fetale, oltre allo studio del cariotipo tradizionale o molecolare, anche uno screening genetico multiplo, diretto alla diagnosi delle gravi malattie le malattie genetiche più frequenti nella popolazione Italiana, quali Fibrosi Cistica, Sindrome del Cromosoma X Fragile (ritardo mentale), Beta Talassemia, Sordità Congenita, Distrofia Muscolare di Duchenne-Becker, Distrofia Miotonica (e tante altre malattie genetiche) e l'analisi rapida delle principali aneuploidie (trisomia 21, 13 e 18) mediante tecnica QF-PCR.

Tempi di attesa per i risultati

Essendo una tecnica molecolare, che non necessita di coltura cellulare, con il Cariotipo Molecolare è possibile ottenere un'analisi cromosomica approfondita (risoluzione 600 Kb) in circa 3 giorni. Tali termini possono comunque prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame o approfondimenti diagnostici (analisi dei genitori) o dubbi interpretativi.

Esperienza del Centro in diagnosi prenatale

Il Gruppo GENOMA può vantare una tra le più vaste esperienze a livello europeo nel settore delle analisi di citogenetica prenatale e post-natale e della biologia molecolare. Grazie alla integrazione delle competenze del Consultorio di Genetica Srl, uno dei primi e più importanti laboratori di citogenetica tradizionale e molecolare del territorio nazionale, il Gruppo Genoma può contare su oltre 30 anni di attività ed esperienza nel settore della diagnosi prenatale.

GENOMA Group S.r.l. Unipersonale

Sede legale
00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
C.F. e P. Iva: 05402921000
REA: 883.955
Iscr. Reg. Impr. 369761/1997

Laboratori e Studi Medici Roma
00138 Roma - Via di Castel Giubileo, 11
Tel.: +39 06 881 1270 (12 linee PBX) - Fax: +39 06 6449 2025
Web: www.laboratorioigenoma.eu
E-mail: info@laboratorioigenoma.eu

Laboratori e Studi Medici Milano
20161 Milano - Affori Centre, Via Enrico Cialdini, 16
Tel.: +39 02 3929 7626 - Fax: +39 02 3929 76261
Web: www.genomamilano.it
E-mail: info@genomamilano.it

CHIAMATA GRATUITA
NUMEROVERDE
800-501651

Nel campo della citogenetica tradizionale (cariotipo) sono oltre 90.000 i casi ad oggi diagnosticati su cellule di liquido amniotico, più di 10.000 quelli su campioni di villi coriali e oltre 40.000 i casi su linfociti di sangue periferico, per un totale di oltre 140.000 determinazioni di cariotipo, mentre per quanto riguarda la diagnostica molecolare, i casi ad oggi eseguiti sono oltre 300.000, che assieme alla casistica di citogenetica superano i 440.000 casi effettuati.

Elenco delle 100 patologie causate da microdelezione/microduplicazione cromosomica e degli oltre 150 geni descritti nel database OMIM, che vengono investigati con il cariotipo molecolare:

Disease	Locus	Cyto band	Disease	Locus	Cyto band
1p36 Deletion Syndrome	P21127-10	1p36.33	Johanson-Blizzard Syndrome; JBS	UBR1	15q15.2
1q21.1 Deletion Syndrome, 1.35-Mb		1q21.1	Joubert Syndrome 4; JBTS4	NPHP1	2q13
3q29 Microdeletion Syndrome	DLG1, PAK2	3q29	Kabuki Syndrome		8p22
15q13.3 Microdeletion Syndrome		15q13.2-q13.3	Kallmann Syndrome 1; KAL1	KAL1	Xp22.31
17q21.31 Microdeletion Syndrome	CRHR1, MAPT	17q21.31	Leri-Weill Dyschondrosteosis; LWD	SHOX	Xp22.33
22q11.2 Deletion Syndrome, Distal		22q11.21-q11.23	Lissencephaly, X-Linked, 1; LISX1	DCX	Xq22.3-q23
22q13.3 Deletion Syndrome	SHANK3	22q13.33	Mental Retardation, X-Linked, With Panhypopituitarism	SOX3	Xq27.1
Adenomatous Polyposis of the Colon; APC	APC	5q22.2	Metachromatic Leukodystrophy	ARSA	22q13.33



Adrenal Hypoplasia, Congenital; AHC	NR0B1	Xp21.2	Microphthalmia, Syndromic 7; MCOPS7	HCCS, ARHGAP6	Xp22.2
Alagille Syndrome 1; ALGS1	JAG1	20p12.2	Miller-Dieker Lissencephaly Syndrome; MDLS	PAFAH1B1, YWHAE, HIC1	17p13.3
Angelman Syndrome; AS	UBE3A ATP10A MECP2	15q11.2 15q12 Xq28	Mitochondrial Complex I Deficiency	NDUFS2 NDUFS1 NDUFS6 NDUFS4 NDUFA12L PTPMT1 NDUFS8, NDUFV1 NDUFV2 NDUFS7	1q23.3 2q33.3 5p15.33 5q11.2 5q12.1 11p11.2 11q13.2 18p11.2 19p13.3
Aniridia; AN	PAX6	11p13	Muscular Dystrophy, Becker Type; BMD	DMD DXS7	Xp21.1-p21.2 Xp11.3
Autism	RPL10	16p11.2 Xq28	Muscular Dystrophy, Duchenne Type; DMD	DMD	Xp21.1-p21.2
Autism, X-Linked, Susceptibility To, 2	NLGN4X	Xp22.31-p22.32	Nail-Patella Syndrome; NPS	LMX1B	9q33.3
Autism, X-Linked, Susceptibility To, 1	NLGN3	Xq13.1	Nephronophthisis 1; NPHP1	NPHP1	2q13
Autism, X-Linked, Susceptibility To, 3	MECP2	Xq28	Neurofibromatosis, Type I; NF1	NF1	17q11.2
Basal Cell Nevus Syndrome; BCNS	PTCH1	9q22.32	Neurofibromatosis, Type II; NF2	NF2	22q12.2
Beckwith-Wiedemann Syndrome; BWS	NSD1 H19, IGF2 KCNQ1 CDKN1C	5q35.2-q35.3 11p15.5 11p15.4-p15.5 11p15.4	Neuropathy, Hereditary, With Liability To Pressure Palsies; HNPP	PMP22	17p12
Brachydactyly-Mental Retardation Syndrome; BDMR	Z51342	2q37.3	Noonan Syndrome 1; NS1	PTPN11	12q24.13



Branchiootorenal Syndrome 1; BOR1	EYA1	8q13.3	Pelizaeus-Merzbacher Disease; PMD	PLP1	Xq22.2
Bruton Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase; Btk	BTK	Xq22.1	Polycystic Kidney Disease, Infantile Severe, With Tuberos Sclerosis; PKDTS	PKD1	16p13.3
Buschke-Ollendorff Syndrome		12q14.2-q15	Potocki-Lupski Syndrome; PTL5	RAI1, MFAP4, FLII	17p11.2
Campomelic Dysplasia	SOX9	17q24.3	Potocki-Shaffer Syndrome	ALX4, EXT2	11p11.2
Cat Eye Syndrome; CES	CECR5, CECR1, CECR6	22q11.1	Prader-Willi Syndrome; PWS	SIM1	6q16.3
Charcot-Marie-Tooth Disease, Demyelinating, Type 1a; CMT1A	PMP22	17p12	Prader-Willi Syndrome; PWS	SNRPN, NDN	15q11.2
Charcot-Marie-Tooth Disease, X-Linked, 1; CMTX1	GJB1	Xq13.1	Retinoblastoma; RB1	RB1	13q14.2
Charge Syndrome	CHD7	8q12.2	Rett Syndrome; RTT	CDKL5 MECP2	Xp22.13 Xq28
Cleidocranial Dysplasia; CCD	RUNX2	6p12.3	Rieger Syndrome, Type 1; RIEG1	PITX2	4q25
Cornelia De Lange Syndrome 1; CDLS1	NIPBL	5p13.2	Rubinstein-Taybi Syndrome; RSTS	CREBBP	16p13.3
Cri-Du-Chat Syndrome	TERT Z23908	5p15.33 5p15.2	Saethre-Chotzen Syndrome; SCS	TWIST1	7p21.1
Dandy-Walker Syndrome; DWS	ZIC1, ZIC4	3q24	Sex-Determining Region Y; SRY	SRY	Yp11.31
Diaphragmatic Hernia, Congenital	CHD2 NR2F2	15q26.1 15q26.2	Smith-Magenis Syndrome; SMS	RAI1, MFAP4, FLII	17p11.2



Digeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome Spectrum Of Malformation 2	D10S293 NEBL	10p14 10p12.31	Sotos Syndrome	NSD1	5q35.2-q35.3
Digeorge Syndrome; DGS	HIRA, TBX1	22q11.21	Spermatogenic Failure, Nonobstructive, Y-Linked	USP9Y, UTY CDY2B JARID1D NR_001537, DAZ3, DAZ1, DAZ2	Yq11.21 Yq11.221 Yq11.222 Yq11.223
Dosage-Sensitive Sex Reversal; DSS	NR0B1	Xp21.2	Split-Hand/Foot Malformation 1; SHFM1	SHFM1	7q21.3
Down Syndrome	DSCR2 GATA1	21q22.2 Xp11.23	Split-Hand/Foot Malformation 3; SHFM3	FBXW4	10q24.32
Feingold Syndrome	MYCN	2p24.3	Split-Hand/Foot Malformation 4; SHFM4	TP63	3q28
Fragile X Mental Retardation Syndrome	FMR1	Xq27.3	Split-Hand/Foot Malformation 5; SHFM5	DLX1, EVX2	2q31.1
Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome; GCPS	GLI3	7p14.1	Synpolydactyly 1; SPD1	HOXD13	2q31.1
Heterotaxy, Visceral, 1, X-Linked; HTX1	ZIC3	Xq26.3	Townes-Brocks Syndrome; TBS	SALL1	16q12.1
Holoprosencephaly	TMEM1	21q22.3	Trichorhinophalangeal Syndrome, Type I; TRPS1	TRPS1	8q23.3
Holoprosencephaly 2; Hpe2	SIX3	2p21	Trichorhinophalangeal Syndrome, Type II; TRPS2	TRPS1 EXT1	8q23.3 8q24.11
Holoprosencephaly 3; Hpe3	SHH	7q36.3	Tuberous Sclerosis; TS	TSC1 TSC2	9q34.13 16p13.3



Holoprosencephaly 4; Hpe4	TGIF1	18p11.31	Velocardiofacial Syndrome	ARVCF, TBX1	22q11.21
Holoprosencephaly 5; Hpe5	ZIC2	13q32.3	Williams-Beuren Region Duplication Syndrome		7q11.23
Hyperglycerolemia	GK3P	Xp21.2	Williams-Beuren Syndrome; WBS	GTF2IRD1, MLXIPL, BAZ1B, ELN, RFC2, WBSCR22, FKBP6, GTF2I, LAT2, BCL7B, TBL2, CLIP2, EIF4H, LIMK1, WBSCR27, WBSCR16, FZD9, WBSCR23	7q11.23
Hypoparathyroidism , Sensorineural Deafness, And Renal Disease	GATA3	10p14	Wilms Tumor 1; WT1	WT1	11p13
Ichthyosis, X- Linked; XLI	STS	Xp22.31	Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary Anomalies, And Mental Retardation	PAX6	11p13
Jacobsen Syndrome; JBS		11q23.1-q24.1	Wolf-Hirschhorn Syndrome; WHS	WHSC1 MSX1	4p16.3 4p16.2

ROMA, 03 aprile 2017

Il Genetista
Dr.ssa Marina Baldi

Il Direttore
Dr. Francesco Fiorentino