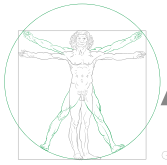


AMES Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA

RELAZIONE TECNICA BABY EXOME®
TEST PER LA DIAGNOSI DI MALATTIE GENETICHE IN EPOCA NEONATALE

Che cos'è il Baby Exome®?

Il **Baby Exome®** rappresenta uno degli strumenti più avanzati della pediatria preventiva. La letteratura scientifica riporta una moltitudine di malattie rare che possono affliggere i bambini con una manifestazione precoce, già dai primi mesi di vita.

Tali patologie, se non diagnosticate precocemente, possono manifestarsi in forme gravi, progressivamente invalidanti e provocare notevoli ed irreparabili handicap fisici e/o mentali.

Il **Baby Exome®** consente di estendere lo screening neonatale obbligatorio (che riguarda Fibrosi Cistica, Ipotiroidismo congenito e Fenilchetonuria) a gravi patologie metaboliche, cardiache, scheletriche, siano esse sindromiche o non, che possono verificarsi precocemente nel periodo neonatale, o più tardivamente durante l'infanzia.

La diagnosi precoce di queste malattie è di fondamentale importanza per il benessere del bambino, poiché permette di intraprendere immediatamente una terapia appropriata.

Tale terapia, talvolta, consiste nell'adozione di uno specifico regime alimentare tendente a limitare o evitare l'assunzione di alcuni alimenti che possono provocare, per il soggetto affetto, disturbi neurologici permanenti o disabilità gravi.

Come può il Baby Exome® cambiare la vita di un neonato?

I disordini (errori) congeniti del metabolismo (ECM) considerati singolarmente sono piuttosto rari, ma nel loro insieme hanno un'incidenza relativamente alta e **attualmente si ritiene che circa 1 neonato ogni 1.000 ne sia affetto.**

Le potenziali applicazioni sono numerosissime, di seguito alcuni esempi:

• Nei soggetti affetti da ipotiroidismo, se la diagnosi avviene nei primi mesi di vita del bambino, è possibile somministrare una terapia sostitutiva a base di tiroxina ai soggetti affetti per permettere uno sviluppo funzionale e normale dell'ipofisi anteriore, di quello fisico e puberale.

• Il deficit Mcad (una malattia metabolica causata da difetti di ossidazione degli acidi grassi) provoca ritardo mentale ed epilessia nel 50-60% dei casi.
Per chi ne soffre, un evento lieve, come l'influenza stagionale, una gastroenterite o un prolungato digiuno, può provocare gravi crisi ipoglicemiche con immediati danni a carico del sistema nervoso.
Grazie al **Baby Exome®** *è possibile evitare questi episodi acuti e gestire al meglio la malattia, prevenendo il rischio di ritardo mentale;*

• La tirosinemia è una malattia metabolica congenita che, diagnosticata in maniera precoce grazie al **Baby Exome®***, evita gravi alterazioni della funzionalità epatica, renale e lo sviluppo di ritardo mentale;*

• La leucinosi e le organico-acidurie, possono dar luogo a intossicazioni acute mettendo in pericolo la vita del bambino, predirle grazie al **Baby Exome®***, permette di intervenire prima che si manifestino i sintomi, evitando così che insorgano dei danni cerebrali permanenti.*

• La malattia di Wilson, caratterizzata da un accumulo tossico del rame soprattutto nel fegato e nel sistema nervoso centrale, causa una sintomatologia neurologica che è raramente presente in età pediatrica, manifestandosi solitamente nella seconda decade di vita mentre il coinvolgimento epatico è più precoce e spesso scoperto per un casuale riscontro di ipertransaminasemia.

La diagnosi precoce grazie al **Baby Exome®** consente l'adozione di un trattamento farmacologico e di un'appropriata dieta efficace nell'attenuare e ritardare l'insorgere della sintomatologia.

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Manifestazioni Neurologiche dei Disordini Congeniti del Metabolismo

Le manifestazioni neurologiche conseguenti a ECM possono coinvolgere sia il Sistema Nervoso Centrale (SNC), sia il Sistema Nervoso Periferico (ad esempio nella leucodistrofia metacromatica) e possono riguardare il cervelletto e/o il tronco cerebrale e/o i nuclei della base (il 25% dei casi di sindrome di Leigh inizia nel 2° anno di vita).

In alcuni ECM è preminente il coinvolgimento della sostanza grigia (ceroidolipofuscinosi, sialidosi, sfingolipidosi) con un arresto dello sviluppo intellettivo, deterioramento mentale e alterazioni comportamentali frequenti.

Spesso sono precoci le manifestazioni epilettiche e l'atassia.

In alcune forme di ECM il decorso della patologia presenta una progressione talmente lenta che il quadro clinico di ritardo psicomotorio appare statico e non degenerativo.

Ripetute valutazioni cliniche possono essere utili per distinguere una reale forma statica da una forma progressiva metabolica.

Nelle forme ad esordio tardivo (dal 3°- 4° anno di vita fino all'adolescenza) possono essere inizialmente coinvolti alcuni sistemi neuronali, come ad esempio i tratti corticospinali, il cervelletto, i nuclei della base, i nervi periferici con sintomatologia correlata:

a) paraplegia spastica progressiva (es: Malattia di Krabbe, Leucodistrofia metacromatica);
b) emiplegia;
c) atassia cerebellare;
d) disturbi del movimento;
e) epilessia;
f) neuropatia progressiva;
g) deterioramento cognitivo;
h) modificazioni comportamentali.

In alcuni ECM ad esordio tardivo la prima manifestazione che precede le altre, anche di molti mesi, può essere un deterioramento mentale con progressive difficoltà scolastiche, alterazioni della personalità e del comportamento.

I due più frequenti pattern di comportamento sono caratterizzati da irritabilità, agitazione, azioni violente, impulsive e irrazionali o al contrario da uno stato di calma e indifferenza.

È importante che i neuropsichiatri siano allertati su una possibile causa genetico-metabolica e ricerchino altri segni clinici, neurologici ed extraneurologici, procedendo ad indagini biochimiche-strumentali più specifiche.

Talvolta la manifestazione d'esordio di ECM può mostrare un quadro chiaramente psichiatrico con una sindrome psicotica, depressione o allucinazioni.

L'autismo è raramente associato a ECM ma tratti autistici si possono trovare in alcuni pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), malattia di Sanfilippo, difetto di adenilsuccinatoliasi e nella ceroidolipofuscinosi precoce infantile;

In quest'ultima sono riportati anche movimenti tipo "washinghands" ed altre stereotipie.

Il **Baby Exome®** permette la diagnosi precoce di tutte le centinaia di possibili differenti malattie e sindromi genetiche che causano le suddette problematiche, offrendo la possibilità di instaurare un'appropriata terapia, prima che la loro manifestazione si palesi.

Un'emiplegia spastica progressiva può essere la manifestazione iniziale, isolata anche per alcuni mesi, di forme ad esordio giovanile di leucodistrofia metacromatica e di malattia di Krabbe, di adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) e di malattia di Leigh.

Le manifestazioni epilettiche possono essere occasionalmente presenti in tutte le encefalopatie da ECM e non raramente sono presenti nelle forme evolutive in fase avanzata, solo in alcuni ECM rappresentano una frequente o principale e costante manifestazione.

L'epilessia si manifesta precocemente in molti ECM con polioencefalopatia, mentre sono di solito rare e tardive nelle leucodistrofie.

Quando le convulsioni sono precoci e rappresentano la principale manifestazione di un ECM, i problemi di diagnosi differenziale con le più comuni e frequenti encefalopatie acquisite e con l'epilessia primaria sono rilevanti.

In alcuni ECM con encefalopatia lentamente progressiva, convulsioni generalizzate, rare ed isolate, possono precedere anche di molti mesi altri segni clinici ed in questi casi è quindi difficile ipotizzare una patologia genetico-metabolica specialmente se il pattern EEG è in accordo con un'epilessia generalizzata primaria.

Le manifestazioni epilettiche negli ECM possono essere di vario tipo e comprendono soprattutto spasmi infantili, mentre estremamente rare sono le assenze tipiche come pure la sindrome di Lennox-Gastaut.

Nessun tipo di convulsione è specifico per un ECM ma una epilessia mioclonica, specialmente in un bambino di età inferiore ai 3 anni, deve indirizzare gli accertamenti anche verso una possibile causa genetico- metabolica.

In alcuni ECM le manifestazioni convulsive sono correlate a ipoglicemia (ad es. difetti della b-ossidazione mitocondriale, organicoacidurie e difetti del metabolismo dei carboidrati).

La persistenza di ipoglicemia (achetotica) nell'iperinsulinismo è responsabile di danni cerebrali permanenti e secondariamente di frequenti manifestazioni epilettiche.

Importante è il riconoscimento e l'introduzione di una terapia precoce e adeguata (le forme di iperinsulinismo-iperammoniemia sono responsive a dieta e diazossido).

I pazienti affetti da iperinsulinismo-iperammoniemia presentano nel 1° anno di vita manifestazioni convulsive dopo il pasto specie se proteico, spesso allo svezzamento, in quanto la leucina alimentare stimola il rilascio di insulina.

I disturbi del movimento: movimenti anormali involontari quali corea, atetosi, distonia, mioclono non epilettico, tremori, tic e ballismo sono manifestazioni neurologiche frequenti in età pediatrica, solitamente associati ad alterazioni del tono muscolare e della postura (rigidità, ipocinesia, bradicinesia); talvolta diversi tipi di movimento involontario possono coesistere (es. corea ed atetosi).

Tra le cause frequentemente ritenute responsabili di disturbi del movimento ci sono la sofferenza neonatale ipossico-ischemica (paralisi cerebrale extrapiramidale) o le infezioni, ma deve essere anche considerata la possibilità di una eziologia genetica o genetico-metabolica.

Nella malattia di Lesch-Nyhan, difetto X-linked del metabolismo delle purine, i sintomi extrapiramidali compaiono generalmente dopo il primo anno di vita mentre il ritardo psicomotorio è già evidente fin dai primi mesi; altre manifestazioni caratteristiche sono la tendenza all'automutilazione e la calcolosi renale secondaria all'iperuricemia, quest'ultima può essere il primo segno clinico rilevato e l'insufficienza renale è spesso responsabile del decesso.

Coreo-atetosi ad esordio nel 2°-3°anno di vita può essere la prima importante manifestazione dell'Atassia-Teleangectasica o sindrome di Louis-Bar, altri segni clinici sono l'asinergia oculocefalica, teleangectasie congiuntivali, infezioni respiratorie ricorrenti e bassi livelli plasmatici di IgA.

Le difficoltà diagnostiche delle suddette problematiche, vengono superate dal **Baby Exome®** che, con un'unica indagine, consente di individuare in epoca precoce molteplici patologie difficilmente diagnosticabili.

La negatività al **Baby Exome®**, d'altro canto, rappresenta anch'essa una preziosissima fonte conoscitiva per il clinico, riuscendo a ridurre la discrezionalità diagnostica in ambito di diagnosi differenziale.

Col **Baby Exome®**, infatti, lo specialista potrà immediatamente escludere alcune possibili cause di uno specifico quadro anamnestico.

800 586 368

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Manifestazioni Muscolari dei Disordini Congeniti del Metabolismo

Le miopatie metaboliche **ereditarie e/o congenite** sono dovute a disordini della produzione di energia, a livello del muscolo scheletrico, correlabili a un preciso difetto metabolico e che possono risultare in un abnorme accumulo del substrato relativo alla reazione biochimica interessata o in un deficit del prodotto finale.

Ne consegue un inadeguato rifornimento di substrati al muscolo oppure il blocco della loro utilizzazione durante l'esercizio fisico.

Le malattie indagate nel **Baby Exome®** sono causate da un preciso difetto metabolico presente fin dalla nascita che non permette al muscolo di usare determinati substrati per produrre energia con conseguente accumulo degli stessi.

I recenti studi di **genetica molecolare** hanno rivestito un ruolo importante nella definizione clinica delle varie sindromi, facilitando la diagnosi **(anche prenatale)** e spiegando l'enorme varietà fenotipica associata a mutazioni dello stesso gene.

Grazie a questi studi le basi genetiche e le modalità di trasmissione di numerose miopatie metaboliche sono attualmente note (ad esempio il difetto del gene CPT2 nel deficit di carnitina-palmitoil-trasferasi tipo II o del gene PYGM nella malattia di McArdle).

I difetti metabolici alla base di queste patologie possono essere:

- DIFETTI DEL METABOLISMO LIPIDICO (difetto della beta-ossidazione; deficit di carnitina-palmitoil-transferasi; deficit sistemico-secondario di carnitina), che insorgono in condizioni di prolungato lavoro muscolare.

La **miopatia da deficit di carnitina** può avere una causa genetica, solitamente con una trasmissione autosomica recessiva (ovvero con mutazioni del DNA presente in entrambi gli elementi della coppia di cromosomi).

Questa patologia si manifesta con debolezza muscolare generalizzata, che colpisce, in particolare la muscolatura prossimale (quella più vicina all'asse mediano del corpo, ad esempio cosce) e, talvolta, i muscoli del collo.

La carnitina svolge un importante ruolo nel trasporto di acidi grassi a lunga catena ai mitocondri, organelli intracellulari nei quali avviene la beta-ossidazione.

Una carenza di carnitina, quindi, provoca un accumulo di lipidi (grassi), in particolare trigliceridi.

- DIFETTI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI, ovvero le **glicogenosi** (ad esempio deficit dell'enzima deramificante; malattia di McArdle; deficit di fosfogliceratokinasi; lattato-deidrogenasi ecc.).

In queste miopatie da accumulo di glicogeno, la prima manifestazione clinica è il dolore, successivamente dopo un esercizio intenso possono insorgere contratture e mioglobinuria.

La **glicogenosi di tipo V** (detta anche malattia di McArdle) è una patologia a trasmissione autosomica recessiva legata al cromosoma 11q12 e dovuta a un deficit di miofosforilasi che causa il blocco della glicogenolisi muscolare, portando a un accumulo di glicogeno nelle fibre muscolari, fino a rendere il muscolo incapace di far fonte alla richiesta energetica per uno sforzo intenso e di breve durata.

In corrispondenza di un esercizio muscolare acuto, il paziente presenta crampi, dolore muscolare e mioglobinuria.

- DIFETTI DEL METABOLISMO PURINICO sono dovuti alla deficienza di mioadenilato-deaminasi che comporta una modificazione del catabolismo dei nucleotidi purinici e della loro interconversione.

Le principali manifestazioni sono l'insorgenza di crampi e mialgie dopo l'esercizio fisico.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Alterazioni cardiache congenite

Le cardiopatie congenite (CC) costituiscono difetti congeniti frequenti nell'uomo, con una prevalenza stimata tra 5-10/1.000 nati vivi (0,8%), e sono incluse tra le cause più importanti di mortalità infantile.

Studi epidemiologici, clinici e molecolari hanno dimostrato che i fattori genetici sono sicuramente importanti nella patogenesi delle CC.

L'eziologia delle CC è complessa e eterogenea, in quanto una stessa malformazione cardiaca può essere causata da fattori genetici diversi, così come singole anomalie cromosomiche o geniche possono essere associate a malformazioni cardiache diverse.

La maggior parte delle CC (il 70% circa) si manifesta come malformazione isolata, mentre il 30% dei soggetti con CC ha anomalie extracardiache associate (Ferencz et al., 1993).

Le sindromi con CC possono essere legate ad anomalie cromosomiche o mutazioni geniche.

Le sindromi monogeniche sono causate dalla mutazione di un singolo gene e vengono diagnosticate nel 15-20% dei pazienti con CC.

Tra le più frequenti ci sono:

le **RASopatie**, che comprendono la sindrome di Noonan e le sindromi correlate (LEOPARD, Cardio-FacioCutanea, Costello), che si associano alle CC nel 50% dei casi;

le **sindromi cardio-scheletriche**, che includono quadri clinici che si associano a sindromi con polidattilia delle mani e dei piedi (sindromi OroFacio-Digitali, Ellis-van Creveld, Bardet-Biedl e Smith-Lemli-Opitz);

le **sindromi con difetti in riduzione degli arti superiori** (sindrome di Holt-Oram e altre sindromi cuore-mano).

800 586 368

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

In tabella alcuni esempi di sindromi monogeniche e associazioni malformative con cardiopatia congenita.

Sindrome	Gene causante	Cardiopatia congenita	Sottotipo cardiaco
RASopatie			
• Sindrome di Noonan	*PTPN11, RAF1,SOS1, SHOC2, NRAS, CBL*	Stenosi polmonare valvolare Cardiomiopatia ipertrofica	con displasia valvolare del ventricolo sinistro
		Canale atrioventricolare	anomalie valvola mitralica
		Difetto interatriale	parziale, con ostruzioni sinistre, stenosi polmonare o cardiomiopatia ipertrofica con stenosi polmonare
• Sindrome LEOPARD	*PTPN11, RAF1, BRAF*	Cardiomiopatia ipertrofica	del ventricolo sinistro
			anomalie valvola mitralica
		Aritmia	anomalie valvola mitralica
• Sindrome Cardio- Facio-Cutanea	*BRAF, MEK1, MEK2*	Stenosi polmonare valvolare	con displasia valvolare
		Difetto interatriale	
		Cardiomiopatia ipertrofica	del ventricolo sinistro
			anomalie valvola mitralica
• Sindrome di Costello	*HRAS*	Stenosi polmonare valvolare	con displasia valvolare
		Cardiomiopatia ipertrofica	del ventricolo sinistro
			anomalie valvola mitralica
		Aritmie	
Sindrome Kabuki	*MLL2, KDM6A*	Difetto interatriale	
		Difetto interventricolare	
		Coartazione aortica	con ipoplasia mitralica (Shone)
		Cuore sinistro ipoplastico	
		Tetralogia Fallot	
Sindrome CHARGE	*CHD7*	Tetralogia di Fallot	
		Canale atrioventricolare	con tetralogia di Fallot
		Pervietà dotto arterioso	
Sindrome di Alagille	*JAG1, Notch2*	Stenosi periferiche arterie polmonari	
		Tetralogia Fallot	con stenosi periferiche arterie polmonari
Sindromi con polidattilia			
• Sindrome di Ellis-van Creveld	*EVC, EVC2*	Canale atrioventricolare	parziale
			con atrio comune
			con persistenza vena cava superiore sinistra
• Sindromi Oro-Facio- Digitali	*OFD1*	Canale atrioventricolare	parziale, con atrio comune
	Altri geni sconosciuti	Eterotassia	con atrio comune
• Sindrome di Bardet-Biedl	*BBS1-14*	Canale atrioventricolare	parziale
		Destrocardia	
• Sindrome di Smith- Lemli-Opitz	*DHCR7*	Canale atrioventricolare	parziale
			con ritorno venoso
			polmonare anomalo
		Difetti settali	
Sindrome di Holt-Oram	*TBX5*	Difetto interventricolare	muscolare
		Difetto interatriale	
		Canale atrioventricolare	parziale

Fonte: M.C. Di Giglio et al.,Luglio-Settembre 2014 • Vol. 44 • N. 175 • Pp. 173-186

Geni e Patologie indagate dal test Baby Exome®

I disordini metabolici neonatali (ECM) sono condizioni rare (1:1.000), di solito causate da carenze parziali o complete degli enzimi coinvolti nel metabolismo.

Esse provocano l'accumulo di metaboliti tossici o la mancanza di un importante prodotto finale, per cui una diagnosi precoce permette di intraprendere tempestivamente l'iter diagnostico, avviare un trattamento per migliorare lo stato di salute del bambino e prevenire, in molti casi, complicanze gravi o addirittura mortali.

È inoltre fondamentale per una prevenzione primaria nella famiglia, data la possibilità di ricorrenza della stessa malattia in più soggetti dello stesso nucleo familiare.

Se le malattie rare comprendono oltre 6.000 differenti patologie, le malattie metaboliche nel loro insieme ne rappresentano circa il 10%. Dal 1992 in Italia lo screening neonatale per la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo è obbligatorio per tre malattie congenite:

l'ipotiroidismo (1:3.000), la fenilchetonuria (1:10.000-15.000) e la fibrosi cistica (1:2.500-3.000) (legge Nazionale n° 104 del 05/02/92).

I geni e le patologie selezionate per il **Baby Exome®** includono, i geni e le condizioni presenti nell'attuale programma di screening neonatale nazionale e quelle studiate in via sperimentale in alcuni centri (esempio lo screening allargato della Toscana).

In seguito ad un'attenta revisione della letteratura nel pannello **Baby Exome®** sono stati inclusi geni e patologie sulla base della gravità, frequenza (patologie rare) e possibilità di intervenire con trattamenti mirati che possano dare beneficio al nascituro e alle famiglie (per esempio una diagnosi prenatale in una successiva gravidanza).

Le patologie indagate (riportate nella tabella 1 e 2), comprendono condizioni che possono comportare situazioni di scompenso acuto, a rapida evoluzione, e altre che presentano un andamento cronico e che progrediscono lentamente.

Per la maggior parte di queste patologie, l'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo; più raramente la trasmissione è X-linked, ad esempio il difetto di ornitina carbamil transferasi (OCT), ed ancora più rare sono le forme ad ereditarietà autosomica dominante.

Tabella 1: Malattie metaboliche

Gene	Malattia	Ereditarietà
AASS	Iperlisinemia	AR
ABAT	Deficit GABA transaminasi	AR
ABCA1	Malattia di Tangier	AR
ABCD1	Adrenoleucodistrofia X-linked	XLR
ABCD8	Deficit di Isobutirril-CoA deidrogenasi	AR
ABCD9	Deficit di Acil-CoA deidrogenasi, 9	AR
ABCDM	Deficit di Acil-CoA deidrogenasi a catena media	AR
ABCDS	Deficit di Acil-CoA deidrogenasi a catena corta	AR

800 586 368
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

ACADSB	Deficit di 2-metilbutirril deidrogenasi	AR
ACADVL	Deficit di Acil-CoA deidrogenasi a catena lunga	AR
ACAT1	Aciduria alfa metilacetoacetica	AR
ACSF3	Aciduria combinata malonica e metilmalonica	AR
ADA	Immunodeficienza severa da deficit di adenosina deaminasi	AR
AHCY	Ipermetioninemia con deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi	AR
ALDH4A1	Iperprolinemia, tipo II	AR
ALDOB	Intolleranza al Fruttosio	AR
ALMS1	Sindrome di Alström	AR
AMT	Encefalopatia da glicina	AR
ARG1	Iperargininemia	AR
ARSA	Leucodistrofia metacromatica	AR
ARSB	Mucopolisaccaridosi di tipo 4 (sindrome di Maroteaux-Lamy)	AR
ASAH1	Lipogranulomatosi di Farber	AR
ASL	Aciduria Argininosuccinica	AR
ASS1	Citrullinemia	AR
ATP7A	Malattia di Menkes	AD
ATP7B	Malattia di Wilson	AR
ATRX	Ritardo mentale-sindrome della faccia ipnotica, Sindrome di Juberg-Marsidi, Sindrome di Carpenter-Waziri, Sindrome di Holmes-Gang, Sindrome di Smtih-Fineman-Myers, Alpha-talassemia/Sindrome da ritardo mentale	XL
AUH	Aciduria 3-metilglutaconica, tipo I	AR
BCKDHA	Malattia delle urine a sciroppo d'acero, tipo Ia	AR
BCKDHB	Malattia delle urine a sciroppo d'acero, tipo Ib	AR
BCKDK	Deficit di chinasi deidrogenasi a catena ramificata (sindrome autismo-epilessia)	AR
BTD	Deficit di Biotinidasi	AR
CBS	Omocistinuria da deficit di cistationina beta sintetasi	AR
CD3D	Immunodeficienza combinata grave (T-, B+, N +)	AR
CD3E	Immunodeficienza severa combinata (T-, B+, NK+)	AR
CFTR	Fibrosi cistica	AR
CLDN16	Ipomagnesemia renale, 3	AR

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

CLN3	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo3	AR
CP	Atassia Cerebellare	AR
CPS1	Deficit di Carbamil fosfato sintetasi I	AR
CPT1A	Deficit di Carnitina palmitoil transferasi, 1A	AR
CPT2	Deficit di Carnitina palmitoiltransferasi II	AR
CTNS	Cistinosi	AR
CTSA	Galattosialidosi	XL
CYP11B1	Deficit di 11-beta-idrossilasi	AR
CYP17A1	Deficit di 17-alfa idrossilasi	AR
CYP21A2	Iperplasia surrenalica congenita	AR
CYP27A1	Deficit di sterolo 27-idrossilasi	AR
CYP27B1	Rachitismo ipocalcemico dipendente dalla vitamina D, tipo 1A	AR
CYP2R1	Rachitismo ipocalcemico dipendente dalla vitamina D, tipo 1B	AR
DBH	Deficit di dopamina beta-idrossilasi	AR
DBT	Malattie delle urine a sciroppo d'acero, tipo 2	AR
DCLRE1C	Sindrome di Omenn, Immunodeficienza combinata grave (SCID)	AR
DECR1	Deficit di 2,4-dienoil-CoA reduttasi	AR
DLD	Deficit di Diidrolipoil deidrogenasi	AR
DHP	Diidropirimidinuria	AR
DNAJC19	Aciduria 3-metilglutaconica, tipo V	AR
DUOX2	Disormonogenesi tiroidea familiare, tipo 6	AR
DUOXA2	Disormonogenesi tiroidea familiare, tipo 5	AR
ETFA	Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (Aciduria Glutarica IIA)	AR
ETFB	Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (Aciduria Glutarica IIB)	AR
ETFDH	Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (Aciduria Glutarica IIC)	AR
ETHE1	Encefalopatia etilmalonica	AR
FAH	Tirosinemia, tipo I	AR
FBP1	Deficit di Fruttosio 1,6 bifosfatasi	AR
FTL1	Neuroferritinopatia	AR
FOXE1	Sindrome di Bamforth-Lazarus	AR
FOXN1	Immunodeficienza grave dei linfociti T, alopecia congenita-distrofia ungueale	AR

AMES Group
800 586 368
Baby Exome
Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

FTCD	Deficit di glutammato formiminotransferasi	AR
FUCA1	Deficit di alfa fucosidasi	AR
G6PD	Deficit di Glucosio 6 fosfato deidrogenasi	XL
GAA	Malattia di Pompe (Malattia da accumulo del glicogeno)	AR
GALC	Malattia di Krabbe	AR
GALE	Deficit di galattosio epimerasi	AR
GALK1	Deficit di galattochinasi	AR
GALNS	Mucopolisaccaridosi, tipo IVA (Sindrome di Morquio A)	AR
GALT	Galattosemia	AR
GBA	Malattia di Gaucher	AR
GCDH	Aciduria glutarica, tipo I	AR
GCH1	Iperfenilalaninemia, BHA deficit	AR
GLA	Malattia di Fabri	XL
GLB1	Gangliosidosi, GM1, tipo I, II e III, Mucopolisaccaridosi tipo IVB (Morquio)	AR
GLDC	Encefalopatia da glicina	AR
GLI2	Oloprosencefalia , tipo 9, Sindrome di Culler-Jones	AD
GLI3	Sindrome di Pallister-Hall	AD
GLIS3	Diabete mellito neonatale, con ipotiroidismo congenito	AR
GNMT	Deficit di glicina N-metiltransferasi	AR
GNPTAB	Mucolipidosi, tipo II	AR
GNPTAG	Mucolipidosi, tipo III GAMMA	AR
GSS	Deficit di glutationesintetasi	AR
GUSB	Mucopolisaccaridosi, tipo VII (Sindrome di Sly)	AR
HADH	Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi	AR
HADHA	Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a lunga catena	AR
HADHB	Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale	AR
HAL	Istidinemia	AR
HBA1	Alfa talassemia	AR/Digenica
HBA2	Alfa talassemia	AR/Digenica
HBB	Beta talassemia	AD/AR/Digenica
HCFC1	Acidemia combinata metilmalonica e iperomocisteinemia	XL

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

HGD	Alcaptonuria	AR
HLCS	Deficit di olocarbossilasi sintetasi	AR
HMGCL	Deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA liasi	AR
HMGCS2	Deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA sintetasi 2	AR
HPD	Tirosinemia, tipo III	AR
HPRT	Sindrome di Lesch-Nyhan, Sindrome di Kelley-Seegmiller	XLR
HSD17B10	Deficit di 17-beta-idrossisteroido deidrogenasi	XL
HSD3B2	Deficit di 3-beta- idrossisteroido deidrogenasi, tipo II	AR
IDS	Mucopolisaccaridosi, tipo II (sindrome di Hunter)	XL
IDUA	Mucopolisaccaridosi, tipo Ih (sindrome di Hurler)	AR
IL2RA	Deficit del recettore di Interleuchina 2 alfa (Immunodeficienza)	AR
IL2RG	Immunodeficienza combinata, X-linked	XL
IL7R	Immunodeficienza combinata grave T-B+ da deficit di IL-7Ralfa	AR
IVD	Acidemia isovalerica	AR
IYD	Disormonogenesi tiroidea familiare,4	AR
JAK3	Immunodeficienza combinata grave (SCID) T-B+	AR
LCK	Immunodeficienza combinata grave	AR
LCT	Deficit congenito di lattasi	AR
LDHA	Malattia da deposito di glicogeno, XI	AR
LHX3	Ipotiroidismo, tipo 3	AR
LIG4	Sindrome LIG4 (Immunodeficienza combinata con sensibilità alle radiazioni ionizzanti)	AR
LIPA	Malattia di Wolman, Malattia da accumulo di colesteril estere	AR
LMBRD1	Aciduria metilmalonica e omocistinuria, tipo cblF	AR
MANBA	Mannosidasi Beta	AR
MAN2B1A	Mannosidasi Alfa, tipo I e II	AR
MAN2B1	Mannosidasi Alfa, tipo I e II	AR
MAT1A	Deficit di Metionina adenosiltransferasi	AR
MCCC1	3-metilcrotonil-CoA carbossilasi	AD/AR
MCCC2	3-metilcrotonil-CoA carbossilasi	AR
MCCE	Deficit di metilmalonil- CoA epimerasi	AR

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

MCOLN1	Mucolipidosi IV	AR
MLYCD	Deficit di Malonil-CoA decarbossilasi	AR
MMAA	Acidemia metilmalonica, tipo cblA	AR
MMAB	Acidemia metilmalonica, tipo cblB	AR
MMACHC	Aciduria Metilmalonica e omocistinuria, tipo cblC	AR
MMADHC	Aciduria Metilmalonica e omocistinuria, tipo cblD	AR
MOCOS	Xantinuria ereditaria, tipo II	AR
MTHFD1	Immunodeficienza combinata severa	AR
MTHFR	Omocistinuria	AR
MTP	Abetalipoproteinemia	AR
MTR	Acidemia metilmalonica, tipo cblG	AR
MTRR	Omocistinuria-anemia megaloblastica, tipo cblE	AR
MUT	Acidemia metilmalonica da deficit di metilmalonil-CoA mutasi	AR
NAGA	Deficit di alfa-N-acetilgalattosaminidasi	AR
NEU1	Sialidosi, tipo I e II	AR
NFKBIA	Displasia ectodermica ipoidrotica con immunodeficienza	AR
NHEJ1	Immunodeficienza combinata caratterizzata da microcefalia, ritardo della crescita e linfopenia dei linfociti T e B	AR
NKX2-1	Ipotiroidismo congenito (CH), sindrome da distress respiratorio neonatale (IRDS) e corea ereditaria benigna	AD
NKX2-5	Ipotiroidismo congenito	AD
NPC1	Malattia di Niemann-Pick, tipo C1	AR
NPC2	Malattia di Niemann-Pick, tipo C2	AR
OAT	Atrofia girata della coroide e della retina con e senza iperornitinemia	AR
OPA3	Aciduria 3-metilglutaconica, tipo III	AR
OPLAH	Deficit di 5-oxoprolinasi 5	AR
OTC	Deficit di Ornitina transcarbamilasi	XL
PAH	Fenilchetonuria	AR
PAX8	Ipotiroidismo congenito	AD
PC	Deficit di piruvato carbossilasi	AR
PCBD1	Iperfenilalaninemia	AR

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

PCCA	Acidemia proprionica	AR
PCCB	Acidemia proprionica	AR
PEPD	Deficit di prolisasi	AR
PEX1	Adrenoleucodistrofia neonatale	AR
PEX2	Difetto nella biogenesi dei perossisomi , 5A,5B	AR
PEX3	Difetto nella biogenesi dei perossisomi,10A (Zellweger),10B	AR
PEX6	Difetto nella biogenesi dei perossisomi,4A (Zellweger), 4B	AR
PEX12	Difetto nella biogenesi dei perossisomi,3A (Zellweger),3B	AR
PEX13	Difetto nella biogenesi dei perossisomi,11A (Zellweger),11B	AR
PEX10	Difetto nella biogenesi dei perossisomi,6A (Zellweger),6B	AR
PFKM	Malattia da deposito del glicogeno, VII	AR
PGAM2	Malattia da deposito del glicogeno, X (miopatia)	AR
PGK1	Deficict di fosfogliceratochinasi	XLR
PLA2G6	Distrofie neuroassonale infantile	AR
PNP	Immunodeficienza dovuta a deficit di purina nucleoside fosforilasi	AR
PNPO	Deficit di piridossamina 5'-fosfato ossidasi	AR
POLG	Sindrome di Alpers-Huttenlocher	AR
POU1F1	Ipopituitarismo congenito combinato, 1	AR
PPT1	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo1	AR
PPM1K	Malattia delle urine a sciroppo di acero intermedia	AR
PRODH	Iperprolinemia, tipo 1	AR
PROP1	Pituitaryhormonedeficiency, combined, 2	AR
PSAP	Leucodistrofia metacromatica da deficit di saposina B, Deficit combinato di saposina A, Malattia di Krabbe atipica	AR
PTPRC	Immunodeficienza grave combinata, T- B+ NK+	AR
PTS	Hyperphenylalaninemia, BH4-deficient, A	AR
QDPR	Hyperphenylalaninemia, BH4-deficient, C	AR
RAG1	Immunodeficienza combinata grave T -, B -, NK+, Sindrome di Omenn	AR
RAG2	Sindrome di Omenn	AR
SERPINA1	Deficit di alfa-1-antitripsina	AR
SERPINA7	Deficit ereditario della tireoglobulina	XL

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

SLC17A5	Malattia di SALLA	AR
SLC22A5	Deficit di carnitina, sistemica primitiva	AR
SLC25A13	Deficit di citrina	AR
SLC25A15	Sindrome da iperornitinemia-iperammonemia-omocitrullinemia	AR
SLC25A20	Deficit di carnitina-acilcarnitinatraslocasi	AR
SLC2A1	Sindrome da deficit di Glut-1	AD/AR
SLC39A4	Acrodermatite enteropatica	AR
SLC5A5	Disormonogenesi della tiroide 1	AR
SLC6A19	Sindrome di Hartnup	AR
SLC7A7	Intolleranza alle proteine con lisinuria	AR
SMPD1	Malattia di Niemann-Pick, tipo A; malattia di Niemann-Pick, tipo B	AR
SPR	Deficit di sepiapterina reduttasi (distonia dopa-sensibile)	AR
STAR	Iperplasia surrenalica congenita lipoide	AR
STK4	Immunodeficienza combinata cellule T, infezioni ricorrenti, autoimmunità, con o senza malformazioni cardiache	AR
SUCLA2	Sindrome da deplezione del mtDNA	AR
SUCLG1	Encefalomiopatia mitocondriale - aminoacidopatia, tipo 9	AR
SUGCT (C7ORF10)	Aciduria glutarica, tipo III	AR
SUMF1	Deficit multiplo di solfatasi	AR
TAT	Tirosinemia, tipo II	AR
TAZ	Aciduria 3-metilglutaconica tipo II	XL
TCN2	Deficit di Transcobalamina II	AR
TF	Atransferrinemia Congenita	AR
TG	Disormonogenesi tiroidea, tipo 3	AR
TPO	Disormonogenesi tiroidea, tipo 2A	AR
TPP1	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo2	AR
TRHR	Ipotiroidismo Congenito (Sindrome da resistenza al THR)	AR
TSHB	Ipotiroidismo Congenito, tipo 4	AR
TSHR	Ipotiroidismo Congenito, tipo 1	AR
VDR	Rachitismo dipendente dalla vitamina D, tipo IIA	AR
XDH	Xantinuria ereditaria	AR

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

ZAP70	Immunodeficienza combinata	AR

Tabella 2: Altre patologie indagate

Gene	Malattia	Ereditarietà
ABHD12	Sindrome PHARC (Neuropatia periferica, perdita dell'udito - atassia - retinite pigmentosa - cataratta)	AR
ADGRV1	Sindrome di Usher, tipo 2C	AR
AGPS	Condrodisplasia puntata rizomelica, tipo 3	AR
AHI1	Sindrome di Joubert, tipo 3	AR
ALDH3A2	Sindrome di Sjogren-Larsson	AR
APC2	Sindrome di Sotos, 3	AR
ARL13B	Sindrome di Joubert, tipo 8	AR
ARMC4	Discinesia ciliare primitiva, 23	AR
ASPA	Sindrome di Canavan	AR
ASPM	Microcefalia primitiva autosomica recessiva	AR
ASXL1	Sindrome di Bohring	AD
BIN1	Miopatia centronucleare autosomica recessiva (AR-CNM), tipo 2	AR
BSS1	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 1	AR
BSS10	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 10	AR
BSS11	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 11	AR
BSS12	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 12	AR
BSS2	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 2	AR
BSS3	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 3	AR
BSS4	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 4	AR
BSS5	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 5	AR
BSS6	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 6	AR
BSS7	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 7	AR
BSS8	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 8	AR
BSS9	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 9	AR
CC2D2A	Sindrome di Joubert, tipo 9, Sindrome di Meckel, Sindrome di COACH	AR
CCDC103	Discinesia ciliare primitiva, 17	AR

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

CCDC114	Discinesia ciliare primitiva, 20	AR
CCDC151	Discinesia ciliare primitiva, 30	AR
CCDC39	Discinesia ciliare primitiva, 14	AR
CCDC40	Discinesia ciliare primitiva, 15	AR
CCDC65	Discinesia ciliare primitiva, 27	AR
CCNO	Sindrome di Usher, tipo 29	AR
CD79A	Agammaglobulinemia 3	AR
CDH23	Sindrome di Usher, tipo 1D	AR/DR
CDK5RAP2	Microcefalia primitiva, tipo 3	AR
CEP135	Microcefalia primitiva, tipo 8	AR
CEP290	Sindrome di Joubert con difetto oculorenale	AR
CHD7	Sindrome CHARGE	AD
CIT	Microcefalia primitiva, tipo 17	AR
CLCN1	Miotonia congenita, recessiva	AR
CLRN1	Sindrome di Usher syndrome, tipo 3A	AR
COL1A2	Osteogenesi imperfetta, Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo cardiaco	AD/AR
COL2A1	Acondrogenesi	AD
CTSD	Ceroidolipofuscinosi neuronale congenita	AR
CXORF5 (OFD1)	Sindrome di Joubert, tipo 10, Retinite Pigmentosa, Sindrome di Golabi-Behmel, tipo 2	XLR
DDB2	Xeroderma pigmentoso, tipo E	AR
DES	Miopatia miofibrillare, tipo 1	AR/AD
DHCR7	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	AR
DNAAF1	Discinesia ciliare primitiva, 13	AR
DNAAF3	Discinesia ciliare primitiva, 2	AR
DNAAF4	Discinesia ciliare primitiva, 25	AR
DNAAF5	Discinesia ciliare primitiva, 18	AR
DNAH1	Discinesia ciliare primitiva, 37	AR
DNAH11	Discinesia ciliare primitiva, 7	AR
DNAH5	Discinesia ciliare primitiva, 3	AR
DNAI1	Sindrome di Kartagener	AR

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

DNAI2	Discinesia ciliare primitiva, 9	AR
DNAJB13	Discinesia ciliare primitiva, 34	AR
DNAL1	Discinesia ciliare primitiva, 16	AR
DOCK6	Adams-Oliver syndrome 2	AR
DRC1	Discinesia ciliare primitiva, 21	AR
DYNC2H1	Sindrome costa corta-polidattilia, tipo Verma-Naumoff	AR
EBP	Condrodisplasia puntata, X-Linked, Malattia di MEND	XLD, XLR
ECE1	Malattia di Hirschsprung e difetti cardiaci	AD
ECEL1	Artrogriposi distale, tipo 5D	AR
EDN3	Malattia di Hirschsprung , tipo 4	AD
EDNRB	Malattia di Hirschsprung , tipo 2	AD
EOGT	Adams-Oliver syndrome 4	AR
ERCC1	Sindrome di COFS4 (Cerebrooculofacioscheletrica, tipo 4)	AR
ERCC2	Xeroderma pigmentoso, gruppo D	AR
ERCC4	Sindrome di Cockayne/Xeroderma pigmentoso, gruppo F	AR
ERCC5	Sindrome di Cockayne/Xeroderma pigmentoso gruppo G, Sindrome di COFS3	AR
ERCC6	Sindrome di Cockayne, tipo B, Sindrome di COFS1	AR
ERCC8	Sindrome di Cockayne, tipo A	AR
ESCO2	Sindrome di Roberts	AR
EVC1	Sindrome di Ellis-Van Creveld (EVC)	AR
EVC2	Sindrome di Ellis-Van Creveld (EVC)	AR
FAM134B	Neuropatia ereditaria sensoriale, tipo 2	AR
F5	Sindrome Budd Chiari	AR
FGD1	Sindrome di Aarskog-Scott	XLR
FGFR2	Sindrome di Apert (Craniostosi)	AD
FGFR2	Sindrome di Pfeiffer	AD
FGFR2	sindrome di Jackson-Weiss	AD
FGFR3	Acondroplasia, Sindrome di CATSHL (Campodattilia, alta statura, sordità)	AD
FKBP14	Sindrome di Ehlers-Danlos con cifoscoliosi progressiva, miopatia e perdita dell'udito	AR
GAS8	Discinesia primitiva ciliare, tipo 33	AR

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

GDNF	Malattia di HIRSCHSPRUNG	AD
GFAP	Sindrome di Alexander	AD
GJB2	Sordità autosomica recessiva DFNB1A	AR
GJB6	Sordità autosomica recessiva DFNB1A	AR
GNPAT	Condrodisplasia puntata rizomelica, tipo 2	AR
GPR98	Sindrome di Usher, tipo IIC	DD/AR
GUCY1A3	Malattia di Moyamoya con acalasia a esordio precoce	AR
HDAC8	Sindrome di Cornelia De Lange, tipo 5	XLD
HESX1	Displasia setto-ottica (Sindrome di De Morsier)	AR/AD
HEXA	Sindrome di TAY-SACHS	AR
HEXB	Malattia di Sandhoff	AR
HYDIN	Discinesia ciliare, 5	AR
IFT80	Distrofia toracica asfissiante del neonato, TIPO 2	AR
IGBP1	Agenesia del corpo calloso	XLR
IGHM	Agammaglobulinemia 1	AR
IGLL1	Agammaglobulinemia 2	AR
IHH	Displasia acro-capito-femorale	AR
IL2RG	Immunodeficienza combinata grave, SCIDX1	XLR
INPP5E	Sindrome di Joubert, tipo 1	AR
IRF6	Sindrome di Van der Woude, Sindrome della briglia poplitea	AD
KLN1	Microcefalia primitiva, tipo 4	AR
KTU	Discinesia ciliare, 10	AR
LAMP2	Malattia di Danon	XLR
LRAT	Retinite Pigmentosa giovanile, tipo 14	AR
LRP5	Vitropatia essudativa, tipo 4	AR
LRRC6	Discinesia ciliare primitiva, 19	AR
LYST	Sindrome di Chédiak-Higashi	AR
MBTPS2	Sindrome IFAP (Ittiosi follicolare – atrichia – fotofobia)	XLR
MCPH1	Microcephaly 1, primary	AR
MCP2	Sindrome di Rett	XLD
MED12	Sindrome di Opitz-Kaveggia (FGS1), Sindrome di Lujan-Fryns	XLR

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

MEGF10	Sindrome miopatia a esordio precoce-areflessia-distress-respiratorio disfagia	AR
MEGF8	Sindrome di Carpenter tipo 2	AR
MKS1	Sindrome di Meckel tipo 1	AR
MLL1	Sindrome di Kabuki	AD
MSX2	Craniostenosi tipo Boston	AD
MYBPC3	Cardiomiopatia ipertrofica tipo 4	AD
MYH3	Artrogriposi distale, tipo 2A	AD
MYH7	Cardiomiopatia ipertrofica, tipo 1, miopatia	AD/AR
MYL3	Cardiomiopatia ipertrofica, tipo 8	AD
MYO18B	Sindrome anomalia di Klippel-Feil-miopatia-dismorfismi facciali	AR
MYO7A	Sindrome di Usher, tipo 1B	AR
NHEJ1	XLFD di Cernunnos	AR
NGF	Neuropatia autonomica e sensoriale ereditaria tipo 5 (HSAN5)	AR
NIPBL	Sindrome di Cornelia De Lange, tipo 1	AD
NME8	Discinesia primitiva ciliare, tipo 36	AR
NPHP1	Sindrome di Joubert, tipo 4	AR
NPHS1	Sindrome nefrosica, tipo 1	AR
NPHS2	Sindrome nefrosica, tipo 2	AR
NSD1	Sindrome di Sotos, tipo 3	AD
NSUN2	Sindrome di Dubowitz	AR
NTRK1	Neuropatia autonomica e sensoriale ereditaria tipo 4 (HSAN4)	AR
OTOF	Neuropatia uditiva, tipo 1	AR
PANK2	Sindrome di Harp, Neurodegenerazione con deposito cerebrale di ferro, tipo 1	AR
PAX3	Sindrome di Waardenburg, tipo 1, tipo 3	AR/AD
PCDH15	Sindrome di Usher, tipo 1D	AR/AD
PEX5	Condrodisplasia puntata rizomelica, tipo 5, Deficit della biogenesi dei perossisomi, 2° (sindrome di Zellweger),2B	AR
PEX7	Condrodisplasia puntata rizomelica, tipo 1, Deficit della biogenesi dei perossisomi, tipo 9	AR
PHF6	Sindrome di Borjeson-Forssman-Lehmann	XLR
PIH1D3	Discinesia primitiva ciliare, tipo 6	XLR

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

PIK3R1	Sindrome di SHORT	AD
PLP1	Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	XLR
POLR1C	Sindrome di Treacher Collins, tipo 3	AR
POR	Sindrome di Antley-Bixler tipo 2	AR
PRDM8	Epilessia progressiva, tipo 10	AR
PTPN11	Sindrome di Noonan, tipo 1	AD
PYGM	Malattia di McArdle	AR
RAB23	Sindrome di Carpenter	AR
RAD21	Sindrome di Cornelia De Lange, tipo 4	AD
RBM8A	Sindrome trombocitopenia-aplasia del radio (TAR)	AR
RECQL2	Sindrome di Werner	AR
RECQL3	Sindrome di Bloom	AR
RECQL4	Sindrome di Baller-Gerold	AR
RET	Malattia di Hirschsprung	AD
RP1	Retinite Pigmentosa, tipo 1	AR/AD
RPGRIP1L	Sindrome di Joubert, tipo 7	AR
RPS6KA3	Sindrome di Coffin-Lowry	XLD
RSPH1	Discinesia primitiva ciliare, tipo 24	AR
RSPH3	Discinesia primitiva ciliare, tipo 30	AR
RSPH4A	Discinesia primitiva ciliare, tipo 11	AR
SALL1	Sindrome di Townes-Brocks, tipo 1	AD
SALL4	Sindrome di Duane-Radial Ray	AD
SCN1A	Sindrome di Dravet	AD
SCN4A	Miastenia congenita	AR
SCN9A	Insensibilità congenita al dolore	AR
SELENON	Miopatia congenita	AD
SETBP1	Sindrome di Schinzel-Giedon	AD
SFTPB	Sindrome da distress respiratorio acuto	AR
SH2D1A	Malattia linfoproliferativa legata all'X	XLR
SIX3	Oloprosencefalia, tipo 2	AD
SIX6	Sindrome coloboma del disco ottico-atrofia maculare-corioretinopatia	AR

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

SMC1A	Sindrome di Cornelia De Lange, tipo 2	XLD
SMC3	Sindrome di Cornelia De Lange, tipo 3	AD
SPATA7	Retinite Pigmentosa giovanile, tipo 3	AR
SPEG	Miopatia centronucleare autosomica recessiva (AR-CNM), tipo 5	AR
STIL	Microcefalia primitiva, tipo 7	AR
TBX5	Sindrome di Holt-Oram	AD
TCOF1	Sindrome di Treacher Collins, tipo 1	AD
TMEM216	Sindrome di Joubert, tipo 2, Sindrome di Meckel, tipo 2	AR
TMEM67	Sindrome di Joubert, tipo 2, Sindrome di Meckel, tipo 3	AR
TMIE	Sordità congenita, tipo 6	AR
TNNI3	Cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatata 2°	AD/AR
TNNT2	Cardiomiopatia ipertrofica	AD
TPM1	Cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatata 1Y	AD/AR
TPM2	Artrogriposi multipla congenita, distale tipo 1A, tipo 2B	AD
TPM3	Miopatia da disproporzione congenita, tipo fibra, Miopatia nemalinica ad esordio infantile, Miopatia a cappello	AR/AD
TTC21B	Distrofia toracica asfissiante del neonato, tipo 7	AR
TTC25	Discinesia primitiva ciliare, tipo 35	AR
TTC7A	Spettroimmunodeficienzacombinata-enteropatia	AR
TULP1	Retinite Pigmentosa, tipo 15	AR
TWIST	Sindrome di Saethre-Chotzen	AD
USH1C	Sindrome di Usher, tipo 1C	AR
USH1E	Sindrome di Usher, tipo 1E	AR
USH2A	Sindrome di Usher, tipo 2A	AR
WDR19	Distrofia toracica asfissiante del neonato, TIPO 5	AR
WDR34	Sindrome costa corta-polidattilia, tipo 11	AR
WDR35	Sindrome costa corta-polidattilia, tipo 7	AR
WDR60	Sindrome costa corta-polidattilia, tipo 8	AR
WDR62	Microcefalia primitiva	AR
WHRN	Sindrome di Usher, tipo 2D	AR
WPP5E	Sindrome di Joubert, tipo 6	AR

800 586 368

Baby Exome Genetics for LIFE

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

WT1	Sindrome di Denys-Drash, Sindrome di Frasier, Sindrome nefrosica, tipo 4, Sindorme di Meacham	AD
WNK1	Neuropatia autonomica e sensoriale ereditaria tipo 2 (HSAN2)	AR
XIAP	Malattia linfoproliferativa legata all'X, tipo2	XLR
XPC	Xeroderma pigmentoso, gruppo C	AR
ZC4H2	Sindrome di Wieacker-Wolff	XLR
ZIC2	Oloprosencefalia, tipo 5	AD
ZMYND10	Discinesia ciliare primitiva, 22	AR

Chi può sottoporsi al test (indicazioni al test)

Tutti i neonati possono sottoporsi al test, dalla nascita fino ai primi anni di vita. In particolare:

- neonati per screening neonatale;
- neonati a rischio di patologie genetiche;
- neonati sani con storia familiare di malattie genetiche;
- neonati con genitori consanguinei;
- neonati di famiglie con precedenti decessi in epoca neonatale (con lo scopo di fornire alla famiglia un counseling precoce per gli aspetti procreativi);
- neonati/bambini con malattie neurologiche non ben definite o ritardi dello sviluppo psicomotorio di vario grado.

Come viene effettuato il test?

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico o tampone buccale del neonato/bambino.

Il DNA viene estratto dal materiale biologico pervenuto ed amplificato mediante un processo di sequenziamento massivo parallelo (MPS), che impiega tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) utilizzando sequenziatori ILLUMINA.

Vengono sequenziati completamente tutti i geni riportati nelle tabelle (esoni e regioni introniche adiacenti, ± 5 nucleotidi) (Tabella 1 e 2) ad elevata profondità di lettura.

In particolare il test viene eseguito sulla piattaforma NovaSeq6000, un sistema di sequenziamento di ultima generazione, che consente di analizzare simultaneamente le quasi 500 patologie comprese nel **Baby Exome®** (Figura1).

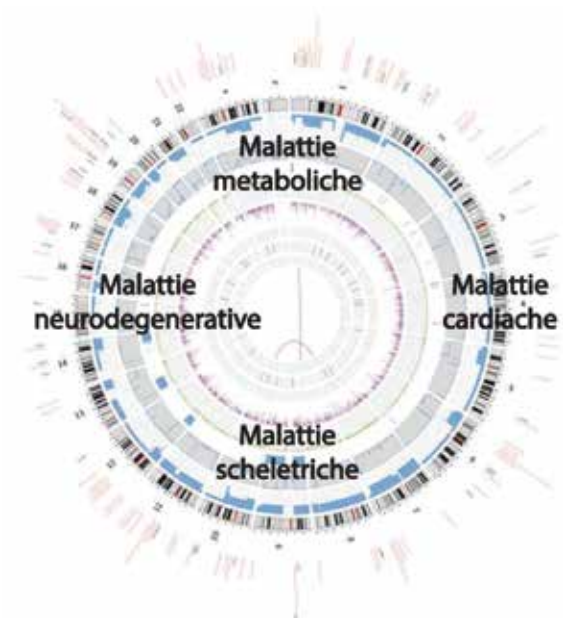
Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

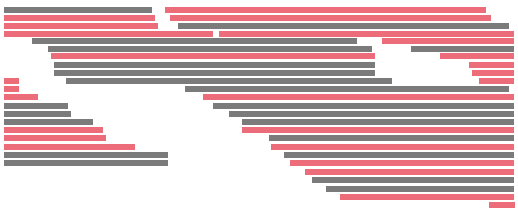
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Il DNA è isolato dal sangue cordonale o da un prelievo di sangue periferico del neonato o dal suo tampone buccale

Il DNA viene sequenziato massivamente mediante l'innovativa tecnologia denominata **Next Generation Sequencing (NGS)**

Si procede con l'analisi bioinformatica per rilevare **mutazioni** causa di una specifica **malattia genetica**





(Figura1)

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Procedure del test

• Prelievo di sangue cordonale o di sangue del neonato/bambino o tampone buccale;
• Analisi di sequenziamento massivo mediante tecnologia di nuova generazione (tecnologia NGS Illumina) per rilevare le mutazioni dei geni delle patologie investigate (elencati nella tabella1);
• Elaborazione dei dati mediante un'accurata analisi bioinformatica che si avvale di algoritmi e database privati e pubblici (riportati nella sezione relativa all'interpretazione dei risultati);
• Conferma mediante sequenziamento Sanger per eventuali mutazioni patogenetiche;
• Analisi di segregazione nei familiari (genitori).

Risultati ottenibili con il test Baby Exome®

Le mutazioni riscontrabili tramite il **Baby Exome®** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

• con significato patologico noto;
• con significato benigno, in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico alla data del prelievo;
• con significato clinico incerto in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.

In questo caso possono essere necessari ulteriori indagini per chiarire il significato della variante.

I risultati verranno riportati in una tabella in cui saranno elencati solo i geni (e le patologie) in cui si sono riscontrate delle varianti con significato patogenetico noto, con significato benigno e con significato clinico incerto.

Non verranno riportati i geni con presenza di varianti sinonime o i geni con assenza di varianti. Es.:

GENE	VARIANTI	COVERAGE
CFTR	VARIANTE BENIGNA VARIANTE PATOGENETICA VARIANTE DI INCERTO SIGNIFICATO	>100X

In caso di presenza di varianti patogenetiche e di significato clinico incerto si procederà con l'analisi di segregazione familiare.

Si raccomanda di eseguire un colloquio con un Medico Genetista per l'interpretazione dei risultati di tale diagnosi molecolare.

PARAMETRI RIPORTATI NEL REFERTO

Varianti genetiche riportate

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati nelle Tabelle I e II .
In particolare vengono analizzate le porzioni codificanti dei geni, quelle cioè che comunemente sono associate a malattia (vedi anche LIMITI DEL TEST).

Verranno riportate nel referto solo le mutazioni classificate con significato patogenetico noto, con significato benigno e con significato patologico incerto sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nei database di riferimento interrogati: ClinVar (NCBI); Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornati alla data del prelievo.

Target Coverage

Si intende per Target Coverage, il numero medio di letture (reads) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene.

Il Target Coverage del test è >100X.

Il disegno della libreria per i geni indagati è stato strutturato in modo da avere una copertura ottimale e completa per tutti i geni analizzati.

Si riduce quindi la possibilità che ci siano delle porzioni dei geni non analizzate.

Accuratezza del test

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione preclinica, una sensibilità >99,9% nel rilevare le mutazioni nei geni investigati, con percentuali di falsi positivi <0.01%. Sebbene l'errore del test sia basso, tuttavia non è escludibile.

AMES Group
800 586 368
Baby Exome Genetics for LIFE
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

LIMITI DEL TEST

Questo esame valuta solo le malattie genetiche ed i geni elencati nelle Tabelle 1 e 2.

Quindi, il test non valuta altre malattie genetiche o geni non specificamente indicati.

L'esame inoltre non è in grado di evidenziare:

- *mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre ± 5 nucleotidi dalle giunzioni esone-introne;*
- *delezioni o duplicazioni maggiori di 5bp;*
- *mosaicismi della linea germinale (presenza di mutazioni nei gameti).*

L'assenza di mutazioni per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall'esame.

È possibile che alcune zone del DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati nel test per garantire un'analisi accurata delle varianti.

Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rivelare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi.

Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni.

Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di Coverage per ciascuna regione genica analizzata.

Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

BIBLIOGRAFIA

Therrell BL, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015.SeminPerinatol. 2015 39(3):171-87.

Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders.Nature. 2017 542(7642):433-438.

Friedman JM, Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team et al. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. BMC Med Genomics. 2017 10(1):9.

Bodian DL, et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates.Genet Med. 2016 18(3):221-30.

Ficicioglu C. New tools and approaches to newborn screening: ready to open Pandora's box?Cold Spring HarbMol Case Stud. 2017 (3):a001842.

Ferencz C, et al. Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study.
1981-1989. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company Inc 1993.
Hoffman, J.I.E. & Kaplan, S. The incidence of congenital heart disease. J. Am. Coll. Cardiol.200239, 1890–1900.

Øyen, N. et al.Recurrence of congenital heart defects in families. Circulation 2009 120, 295–301.

AMES Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA

www.centroames.it

Illumina
Propel Certified ™

2018-19
NextSeq ®

ORGANIZZAZIONE
CON SISTEMA DI
GESTIONE PER LA
QUALITÀ
CERTIFICATO

ISO 9001

Certified Partner
Società Italiana di
Genetica Umana
Certificato
SIGUCERT