

Analisi array-CGH in epoca postnatale

L'analisi array-CGH identifica variazioni di numero di copie del DNA dell'intero genoma (CNV, *copy number variation*) tramite l'utilizzo di microarray genomici (matrici di frammenti di DNA fissati su supporti solidi che rappresentano il genoma). Questa analisi permette la rilevazione di riarrangiamenti genomici sbilanciati, quali microdelezioni e microduplicazioni, a risoluzione molto maggiore rispetto all'analisi del cariotipo standard (limite risolutivo usuale dell'array-CGH ~100Kb contro limite risolutivo del cariotipo convenzionale ~10Mb).

La tecnologia array-CGH si basa sul principio della Comparative Genomic Hybridization (ibridazione genomica comparativa) tra il campione di DNA del soggetto da analizzare e un DNA di controllo o "di riferimento". L'analisi non permette di evidenziare riarrangiamenti strutturali bilanciati, varianti nucleotidiche, triploidie (poliploidie), regioni con perdita di eterozigotà, riarrangiamenti strutturali sbilanciati presenti in percentuale inferiore al 20% e variazioni a carico delle regioni pericentromeriche.

INDICAZIONI ALL'ANALISI

Le linee guida vigenti¹ raccomandano di procedere con l'analisi arrayCGH, come test genetico di prima scelta, in presenza delle seguenti condizioni (isolate o in associazione tra loro):

- disabilità intellettiva;
- disturbi dello spettro autistico;
- epilessia;
- ipotonia muscolare;
- anomalie della crescita, sia in eccesso che in difetto, inclusa macrocefalia o microcefalia;
- una (o più) malformazione/i maggiore/i;
- anomalie fenotipiche minori, soprattutto a carico delle strutture cranio-facciali, delle mani e dei piedi.

È inoltre indicata nei casi di:

- sospetta sindrome da microdelezione/microduplicazione;
- caratterizzazione di riarrangiamenti cromosomici individuati all'analisi del cariotipo
- eventuale conferma di CNV identificate mediante NGS (previa verifica della copertura sulla piattaforma utilizzata);
- madri con anomalia identificata dal NIPT e non confermata nel feto, in particolare se associata a sindromi ad espressività variabile (es: microdelezione 22q11.2).

DIFFICOLTA' NELL'INTERPRETAZIONE DELL'ANALISI E RISULTATI INATTESI

L'analisi dei risultati può talora essere problematica, poiché allo studio del genoma mediante array-CGH possono risultare variazioni di non facile/immediata interpretazione, quali:

- varianti/CNV rare, per le quali non esistono ancora sufficienti conoscenze per comprendere se siano benigne o potenzialmente associate a patologie di qualche tipo. Queste varianti vengono definite VOUS (varianti di incerto significato);
- varianti/CNV a significato patogenico, ma per le quali non è certa l'esistenza di un nesso con la condizione per la quale è stata indicata l'analisi;
- varianti/CNV associate a patologie ad espressività variabile e/o penetranza incompleta (per cui la malattia eventualmente associata al riarrangiamento evidenziato può non manifestarsi oppure manifestarsi con gravità variabile e non prevedibile) oppure a suscettibilità a malattie complesse;
- varianti varianti/CNV che hanno implicazioni cliniche non correlate con l'indicazione all'analisi (es. patologie ad insorgenza tardiva, predisposizione all'insorgenza di tumori, stato di portatore sano di malattie a trasmissione recessiva etc.), occasionalmente a trasmissione familiare.

Dall'esecuzione del test potrebbero essere ottenuti inoltre risultati inattesi (ad es. informazioni su rapporti di consanguineità) che vengono comunicati al paziente nel rispetto della sua dichiarazione di volontà di conoscere o meno tali eventi.

ESECUZIONE DELL'ANALISI

L'analisi è eseguita generalmente su DNA estratto da sangue periferico (limitatamente a situazioni particolari da fibroblasti di cute) o da materiale abortivo. Il prelievo di sangue periferico non richiede digiuno né precauzioni specifiche. Il tempo medio di risposta è di 60 giorni; in alcuni casi l'analisi rende necessaria l'applicazione di tecniche integrative che prevedono tempi di analisi più lunghi e/o la ripetizione del prelievo (laddove possibile) o l'estensione dell'indagine ai genitori.

Si precisa che:

- il trattamento dei dati genetici avviene nel rispetto dei diritti, delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati
- il materiale biologico su cui viene eseguita l'indagine viene prelevato per le sole finalità di diagnosi, cura, prevenzione e ricerca scientifica (in quest'ultimo caso tutti i dati sono trattati in forma anonima) e che per le medesime finalità può essere conservato anche dopo la conclusione dell'esame.

¹ Documento Di Buona Pratica Per La Diagnosi Citogenetica E Citogenomica Costituzionale, Società Italiana di Genetica Umana (S.I.G.U.); 2023.