



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

## Tavolo di consenso

### *Il futuro della medicina della riproduzione*

#### *Approccio integrato ginecologico-andrologico della coppia infertile*

#### **Test genetici nel percorso della procreazione medicalmente assistita (PMA)**

A cura di Antonio Novelli e Liborio Stuppia e condiviso con il Consiglio Direttivo SIGU

22.11.2016

#### **Introduzione:**

E' noto che 1 coppia su 6 nei paesi occidentali è infertile e che circa il 15% delle infertilità maschili e circa il 10% delle infertilità femminili riconoscono cause genetiche, che includono anomalie cromosomiche e varianti patogenetiche di singoli geni. Nel 25-30% delle coppie le cause dell'infertilità rimangono sconosciute.

La valutazione del rischio riproduttivo è parte fondamentale nel percorso della PMA sia in relazione a rischi intrinseci alla coppia che accede, che, ovviamente, a rischi intrinseci alla procedura.

Le coppie candidate ad un percorso di PMA sono a più alto rischio riproduttivo su base genetica rispetto alla popolazione generale. E' pertanto diventata pratica comune offrire a tali coppie la possibilità di una consulenza genetica, con l'obiettivo di arrivare ad una diagnosi più accurata dell'infertilità, ma anche di informarle circa il loro rischio riproduttivo ed il conseguente rischio di trasmissione ai figli di anomalie genetiche. Oltre ad una indicazione appropriata a test genetici mirati ad identificare specifiche anomalie associate all'infertilità, un'anamnesi familiare positiva per ulteriori malattie genetiche può suggerire l'esecuzione di test genetici specifici.

E' pertanto opportuno che, laddove non sia possibile effettuare direttamente una consulenza genetica, sia almeno proposta la somministrazione di un questionario; tra l'altro sarebbe auspicabile che questo sia proposto a tutte le coppie che vogliono riprodursi, indipendentemente dalla presenza di una storia di infertilità per una sorta di autovalutazione del rischio. In presenza o elevato sospetto di un rischio riproduttivo su base genetica, lo specialista di riferimento indirizzerà la coppia alla consulenza genetica preliminarmente all'avvio del percorso diagnostico-terapeutico



## SIGU

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

### PRESIDENTE

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

### CONSIGLIO DIRETTIVO

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

### PRESIDENTE ELETTO

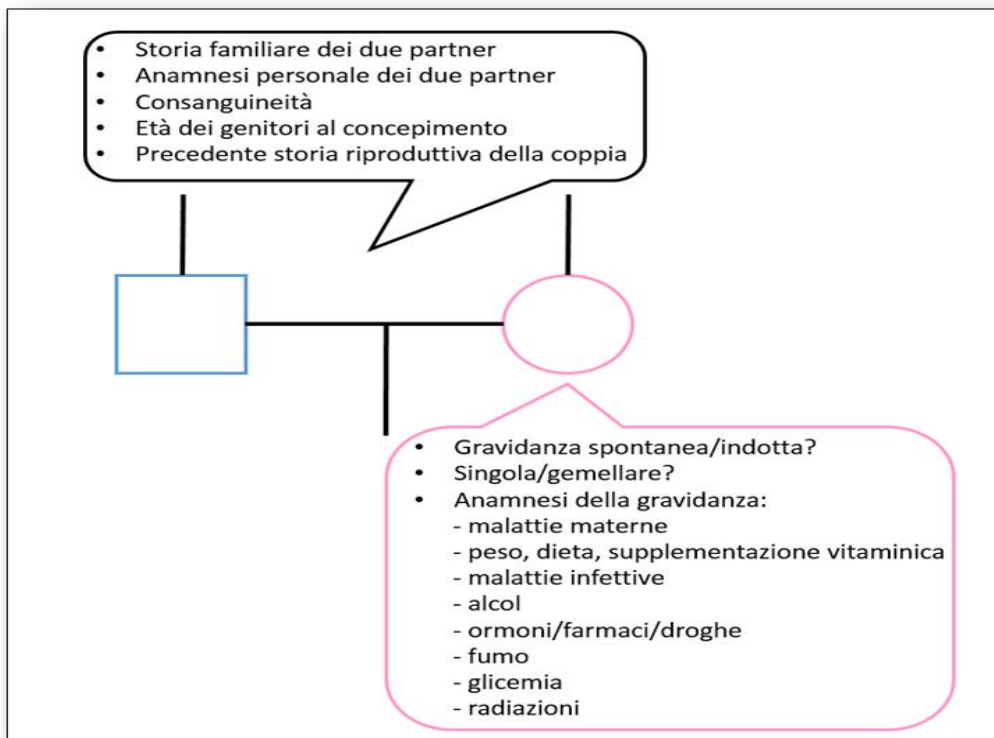
Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

### SEGRETARIO - TESORIERE

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

Secondo la seguente flowchart:

### Autovalutazione del rischio



per cortesia del Prof. Bruno Dallapiccola



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

## Peculiarità dei test genetici

I test genetici comprendono le analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché ogni altro tipo di indagine del DNA, del RNA o dei cromosomi, finalizzata ad individuare o ad escludere la presenza di varianti di sequenza patogenetiche. Non sempre le indagini genetiche vengono richieste in base ad una definita diagnosi ed indicazione clinica, ma a volte anche solo in base al sospetto che si tratti di una patologia geneticamente determinata. Inoltre, molte malattie sono geneticamente eterogenee, cioè quadri clinici identici o molto simili possono essere causate da varianti patogenetiche in geni diversi. In questi casi spesso non è possibile indirizzare l'analisi su uno specifico gene, ma piuttosto su un pannello di geni. Pertanto, tenendo conto della complessità dell'argomento e delle implicazioni anche a livello familiare, in merito alla problematica dei test genetici nella coppia infertile, si ribadiscono alcuni concetti fondamentali.

- ✓ La consulenza genetica, eseguita da specialisti in genetica medica, deve essere inserita nel percorso diagnostico
- ✓ Un test di laboratorio deve essere sottoposto ad una valutazione clinica prima di venire trasferito nella pratica. Ogni test utilizzato in medicina viene definito in base ad alcune caratteristiche, tra le quali sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo.
- ✓ Bisogna evidenziare che non esiste un test migliore: esiste il test appropriato per la specifica condizione clinica, discussa dal paziente e dal medico nell'ambito di ogni singola e specifica situazione.

## Prevalentemente possiamo distinguere due classi di test genetici

### *Test genetici diagnostici:*

Svolti su individui affetti da una condizione patologica

Finalizzati ad indentificare le basi biologiche di una specifica malattia

### *Test genetici di screening (comuni nella popolazione):*

Svolti su una specifica popolazione (es. tutte le coppie sottoposte a PMA)

Finalizzati a ridurre l'incidenza di una certa patologia genetica nella prole o monitorare specifici rischi (ad es. malattie X-Linked)



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

Per quel che riguarda i **test genetici diagnostici** nella coppia infertile, questi sono finalizzati alla identificazione di una possibile causa genetica della condizione, e riguardano prevalentemente i casi di infertilità maschile. I principali test genetici applicabili al maschio infertile sono i seguenti:

- 1) **Analisi del cariotipo:** effettuata in tutti i maschi con azoospermia non ostruttiva o oligozoospermia severa (<5ML/ml). L'anomalia cromosomica di più frequente riscontro in questi casi è una aneuploidia del complemento sessuale, XXY (associata a sindrome di Klinefelter, 47,XXY), condizione molto frequente nella popolazione (affetto 1 maschio su 500-1000) e che da sola è responsabile del 20% dei casi di azoospermia. Altre possibili alterazioni cromosomiche riscontrabili nel maschio infertile sono:
  - Cariotipo 46,XX, da alterato crossing over paterno che causa la traslocazione del gene SRY dal cromosoma Y al cromosoma X, generando individuo maschi ma sterili a causa della assenza dell'intero braccio lungo del cromosoma Y;
  - Alterazioni strutturali del cromosoma Y (delezioni, isocromosomi per il braccio corto, cromosomi ad anello)
  - Traslocazioni bilanciate reciproche o robertsoniane, responsabili di blocchi del processo meiotico
- 2) **Studio delle microdelezioni del cromosoma Y:** va condotto nei maschi con azoospermia non ostruttiva o oligozoospermia severa esclusivamente dopo che lo studio del cariotipo abbia escluso la presenza di anomalie cromosomiche.
- 3) **Analisi del gene CFTR:** va condotta nei maschi con azoospermia ostruttiva causata da agenesia congenita bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD), ricordando che tale condizione rappresenta una forma mild di Fibrosi Cistica e che pertanto non bisogna attendersi la presenza di due varianti patogenetiche del gene CFTR ma in genere si riscontra una doppia eterozigosi per una variante patogenetica grave ed una mild, o per due varianti genomiche mild o per una variante patogenetica grave o mild e l'allele 5T. In molti casi i test di primo livello evidenziano solo una apparente condizione di eterozigosi, ma va sempre ricordato che in questi casi è presente una seconda variante patogenetica rara non compresa tra quelle studiate dal test.

Nei casi di infertilità femminile esistono un minor numero di test specifici disponibili. E' comunque sempre opportuno svolgere una analisi del cariotipo, che potrebbe evidenziare traslocazioni bilanciate reciproche o robertsoniane responsabili di blocchi della meiosi, o alterazioni strutturali del cromosoma X. Nelle donne con insufficienza ovarica prematura (POF) va presa in considerazione la possibilità di un test del gene FMR1, le cui premutazioni possono essere riscontrate in circa il 6% dei casi sporadici e 13% di quelli familiari.



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

Per quel che riguarda invece i **test genetici di screening** nella coppia che si sottopone a PMA, questi sono finalizzati a ridurre il rischio riproduttivo, ed hanno dunque per oggetto la salute della prole della coppia.

Negli ultimi anni, i progressi della medicina genomica hanno portato a cambiamenti significativi nei tipi di test genetici disponibili per le coppie infertili che affrontano un percorso di fecondazione assistita, ma spesso questa evoluzione è alimentata dal marketing intensivo volto a fini commerciali. La complessità delle opzioni di test genetici a disposizione dei pazienti in programma di PMA continuerà a crescere, probabilmente ad un ritmo rapido grazie all'avvento di nuove tecnologie molecolari e bioinformatiche (ad es. NGS-Next Generation Sequencing).

La velocità di queste innovazioni mette a rischio, difatti, di relegarle ad un limitato numero di esperti ai lavori o di destinarle ad un utilizzo inappropriato. La consulenza genetica deve perciò contribuire a chiarire, ai potenziali genitori, i rischi per i figli di ricevere, per trasmissione diretta, determinate malattie genetiche. Questo aspetto è spesso meno acutamente percepito dai genitori tesi al superamento dell'infertilità, rispetto alle coppie fertili. La consulenza genetica della coppia infertile ha un importante punto di riferimento nelle linee guida che regolamentano l'uso dei test genetici (Foresta et al., 2002 e testo del 2011). I test genetici devono essere proposti solo in base alla storia della famiglia o in considerazione delle pratiche di screening previste nella popolazione o gruppo etnico da cui i componenti hanno origine, o quando previsto da specifiche norme. In assenza di storia familiare di malattia monogenica, le coppie hanno lo stesso rischio per malattie recessive della popolazione generale (Slowmedicine/SIGU- cinque pratiche di inappropriatazza Febbraio 2015).

In merito al percorso per indagini genetiche alle coppie che si sottopongono ad un percorso di PMA

Si segnalano i seguenti punti principali

**1) Presenza di un genetista nel percorso**, auspicabilmente con esperienza specifica/training nel counselling preconcezionale/prenatale e che la consulenza dello specialista sia corredata da un referto scritto

**2) Analisi del cariotipo a tutti**, inclusi i donatori in caso di fecondazione eterologa. Le anomalie cromosomiche nella popolazione generale, infatti, interessano 1 persona su 150, ma la loro prevalenza è significativamente maggiore nei maschi infertili (fino ad un 8%) rispetto alle femmine (fino ad un 5%). Le alterazioni dei cromosomi sessuali rappresentano il tipo di anomalia maggiormente riscontrata, ma si possono evidenziare anche diverse anomalie strutturali degli autosomi, che includono le traslocazioni reciproche e Robertsoniane, inversioni, duplicazioni, delezioni e piccoli marker cromosomici sovrannumerari (ESACs-Extra Structurally Abnormal Chromosomes)



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

**3) Ricerca varianti patogenetiche del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)**

ad uno dei partner, preferibilmente al maschio, con test di I livello (screening), estesa all'altro partner in caso di identificazione dello stato di eterozigote. Le varianti genomiche del gene CFTR sono associate a Fibrosi Cistica, malattia autosomica recessiva più comune nella popolazione caucasica. Un individuo su 2500 ne è affetto e uno su 25 (4%) è portatore asintomatico eterozigote. Riguardo a questa tipologia di test va tenuto presente che:

**a)** nei pazienti con CBAVD (agenesia bilaterale dei vasi deferenti) va eseguito un test di I livello del gene CFTR seguito da II livello in caso di presenza di una variante patogenetica in eterozigosi.

**b)** l'allele 5T non è variante patogenetica per FC (Fibrosi Cistica), ma può esserla per CBAVD in omozigosi o in doppia eterozigosi con variante patogenetica del gene CFTR o anche con variante ad incerto significato e viene correntemente considerata una variante ipomorfa

**4) Ricerca microdelezioni del cromosoma Y;** esclusivamente come test diagnostico in pazienti con azoospermia o oligozoospermia grave (< 5 mil/ml) e cariotipo normale, ma non è da considerare un test di screening da applicare a tutte le coppie sottoposte a PMA

**5) Nel caso in cui il genetista ravvisi un rischio riproduttivo per una specifica malattia monogenica, è indicato, sul soggetto a rischio, il test genetico per quella malattia.**

Se il soggetto risulta portatore (malattia monogenica a trasmissione autosomica recessiva) è importante, in fase di counselling, discutere con la coppia limitazioni e potenziali benefici/rischi laddove il test genetico sia esteso all'altro partner.

**6) Screening Trombofilico di I livello per il partner femminile** (PT, PTT, Fibrinogeno, R Proteina C attivata, eventuale dosaggio omocisteina), poi, sulla base della anamnesi/storia familiare, si può estendere ad un II livello con le seguenti precisazioni:

**a) inutilità del test genetico per i polimorfismi del gene MTHFR (Metileno-Tetraidrofolato-Reduttasi);** dal momento che il rischio di sviluppare eventi trombotici è conferito dalla eventuale presenza di iperomocisteinemia, si considera più utile e valido dal punto di vista clinico il dosaggio dell'omocisteina plasmatica, che è influenzato anche da diversi altri fattori. I soggetti eterozigoti o omozigoti per varianti patogenetiche del gene MTHFR si sentono - con percezione inappropriata - affetti da malattia genetica rara o ad alto rischio di eventi trombotici. La letteratura scientifica più recente dimostra ampiamente l'assenza di valore predittivo di questo test, sia per la trombosi venosa, sia per altre patologie vascolari, e le principali organizzazioni specialistiche professionali raccomandano di non utilizzare il test nella pratica clinica (Slowmedicine/SIGU- cinque pratiche di inappropriata febbraio 2015).



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

**b) inutilità dei test genetici di screening non selettivo dei polimorfismi del fattore V (Leiden) e del fattore II (G20210A).** Secondo raccomandazioni e linee guida nazionali e internazionali il test non dovrebbe essere eseguito al di fuori di specifiche condizioni cliniche, come ad es.: episodi di trombosi venosa in età precoce o presenza di forte storia familiare, con 2 o più parenti affetti nello stesso ramo della famiglia, ovvero laddove vi siano specifiche evidenze allo screening di I Livello. Il valore predittivo di questi test è limitato. La comunicazione di un possibile aumento di rischio ai soggetti eterozigoti può generare stato d'ansia non motivato e determina il rischio di essere sottoposti a terapie preventive inappropriate (Slowmedicine/SIGU- cinque pratiche di inappropriatezza febbraio 2015).

**7)** non vi sono ancora dati sufficienti circa la validazione/possibile utilizzo esteso di **pannelli NGS** per la identificazione della condizione di portatore sano di malattia genetica (es. pannello esteso per screening del portatore mediante NGS). L'utilizzo di pannelli va tuttavia valutato in presenza di soggetti appartenenti a specifiche popolazioni/gruppi etnici (es, ebrei Ashkenazi; popolazione canadese francofona). Non è tuttavia escluso che futuri sviluppi rendano possibile in termini di costo e di gestione clinica la proposizione di questi test.



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

**Tabella 1.** Cause genetiche di infertilità maschile.

**Alterazioni cromosomiche (omogenee o in mosaico)**

*Cromosomi sessuali*

47,XXY (sindrome di Klinefelter)

47,XXY e altre aneuploidie YY

Maschi 46,XX e 45,X

Alterazioni strutturali del cromosoma Y

Delezioni

Anelli

Isocromosomi

Inversioni

Traslocazioni

*Autosomi*

Traslocazioni (Robertsoniane, reciproche)

Inversioni

Altre alterazioni strutturali

Sindromi cliniche

Trisomia 21

Duplicazioni e delezioni parziali

varianti geniche

Y-linked

Microdelezioni Yq

X-linked

Kallmann

Sindrome da insensibilità agli androgeni

Autosomi

Sindromi genetiche complesse in cui l'infertilità è una manifestazione minore (vedi tab. 3)

Infertilità come manifestazione principale

CFTR(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

FSH-beta(Folliclestimulating hormone-beta), LH-beta(luteinizing hormone-Beta),FSHR(FSH Receptor), LHR(LH-Receptor)





**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

**Tabella 2. Cause genetiche di infertilità femminile**

**Alterazioni cromosomiche (omogenee o in mosaico)**

*Cromosomi sessuali*

Sindrome di Turner e disgenesia gonadica con bassa statura (45,X; mosaicisti tipo 45,X/46,XX e 45,X/47,XXX; isocromosoma Xq; del(Xq); del(Xp); r(X); etc)

Disgenesie gonadiche con linea cellulare Y

Disgenesia mista (45,X/46,XY)

Disgenesia gonadica 46,XY (sindrome di Swyer)

Ermafroditismo vero con linea cellulare Y

Traslocazioni X-autosomi

47,XXX e mosaicismi

*Autosomi*

Traslocazioni (Robertsoniane, reciproche)

Inversioni

**varianti geniche**

*X-linked*

Sindrome dell'X fragile (FRAXA)

Sindrome di Kallmann

Sindrome da insensibilità completa agli androgeni

*Autosomi*

Sindromi genetiche complesse in cui l'infertilità è una manifestazione minore (vedi tab. 4)

Infertilità come manifestazione principale

Geni per FSH-beta, LH-beta, FSHR, LHR

Gene per GnRHR

BPES (blafarofimosi, ptosi, epicanto inverso)

Sindrome di Danys-Drash

Sindrome di Fresier



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

**Tabella 3.** Cause genetiche rare di infertilità maschile o sindromi in cui l'infertilità è una manifestazione minore.

Distrofia miotonica
Deficit 5 alfa reduttasi 2
Deficit enzimatici (21 idrossilasi e altri)
Bardet-Biedl
Noonan
Prader-Willi
Atassia cerebellare con ipogonadismo ipogonadotropo
Anemia di Fanconi
Prune-Belly
Beta talassemia omozigote
Emocromatosi

**Tabella 4.** Cause genetiche rare di infertilità femminile o sindromi in cui l'infertilità è una manifestazione minore

Galattosemia
Mucopolisaccaridosi
Deficit enzimatici (21 idrossilasi e altri)
Distrofia miotonica
Prader-Willi
Deficit aromatasi
Beta talassemia omozigote
Emocromatosi
Fibrosi cistica
varianti gene DAX1

Si raccomanda infine che i laboratori diagnostici che si accingono ad implementare e ad offrire test genetici, devono essere certificati (ISO 15189 o simili), partecipare a controlli di qualità nazionale ed internazionali anche in rapporto alle tecnologie disponibili, possedere le competenze e requisiti organizzativi, operativi, gestionali e professionali, necessari a garantire la qualità dei test genetici erogati



**SIGU**

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

**PRESIDENTE**

Antonio Amoroso (Torino)  
antonio.amoroso@unito.it

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Luciana Chessa (Roma)  
luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
domenico.coviello@galliera.it

Mattia Gentile (Bari)  
mattiagentile@libero.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
lenzini@pediatria.unipd.it

Antonio Novelli (Roma)  
antonio.novelli@opbg.net

Gioacchino Scarano (Benevento)  
giorecam@tin.it

**PRESIDENTE ELETTO**

Maurizio Genuardi (Roma)  
maurizio.genuardi@rm.unicatt.it

**SEGRETARIO - TESORIERE**

Daniela Giardino (Milano)  
giardino@auxologico.it

**Bibliografia**

1. Le cinque pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare
2. IL PERCORSO CLINICO – DIAGNOSTICO DELLA COPPIA INFERTILE C. Foresta 2011
3. Linee Guida contenenti le Indicazioni delle Procedure e delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita Art. 7 - Legge N. 40/2004; Linee Guida 2015 Allegato DM *Ministero della Salute, comunicato stampa n. 132 del 1° luglio 2015*
4. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:762-70.
5. Fonda Allen J, Stoll K, Bernhardt BA. Pre- and post-test genetic counseling for chromosomal and Mendelian disorders. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):44-55. doi: 10.1053/j.semperi.2015.11.007.
6. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet* 2002;10:303-12.
7. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:152-6.
8. Stupia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A, De Santo M, Gatta V, Gelli G, Guida V, Majore S, Calabrese G, Palka C, Ravani A, Rinaldi R, Tiboni GM, Ballone E, Venturoli A, Ferlini A, Torrente I, Grammatico P, Calzolari E, Dallapiccola B. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *Eur J Hum Genet* 2005;13:959-64.

**Riferimenti web istituzionali**

<http://www.salute.gov.it/portale/>

[www.sigu.net](http://www.sigu.net);

[www.slowmedicine.it](http://www.slowmedicine.it)

<http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>

[http://www.gmp-compliance.org/enews\\_04951\\_FDA-Guidance-on-analytical-procedures-and-methods-](http://www.gmp-compliance.org/enews_04951_FDA-Guidance-on-analytical-procedures-and-methods-)

<http://www.eurogentest.org/>