

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## Esempi di protocolli clinici

Francesca Faravelli

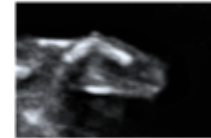
[francescafaravelli@gaslini.org](mailto:francescafaravelli@gaslini.org)

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

- Testing should be **likely to inform clinical management** of the ongoing index pregnancy

## Clinical utility

14 weeks. Short, acutely angulated femur, humerus and radius.



?OI ?Hypophosphatasia

The mother – short stature no evidence of skeletal dysplasia, normal blood alkaline phosphatase, increased urinary phosphoethanolamine, ??hypophosphatasia.

Maternally-inherited *ALPL* c.331G>A p.Ala111Thr mutation on sequencing

Newborn baby - findings consistent with hypophosphatasia. Autosomal dominant - good prognosis

Allows accurate counselling  
Aids informed parental choice  
Reassured - continuation of pregnancy  
Informs reproductive choices in the future

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

- Quale percorso clinico?
- Quale indicazioni?
- Quale test?

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## 1. Percorso clinico

- Referral for testing will follow discussion with Clinical Genetics and the mother's local management team\*
- 'L'esame deve essere eseguito quando l'equipe multidisciplinare (che includa specialisti di medicina fetale, **genetisti clinici**, specialisti di branca) ritiene che la diagnosi molecolare possa influenzare la gravidanza, la sua gestione o la gestione neonatale precoce'\*\*

\*Guidance document: Rapid Exome Sequencing Service for fetal anomalies testing. NHS 2020

[http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/1396328/guidance\\_document\\_-\\_rapid\\_exome\\_sequencing\\_service\\_for\\_fetal\\_anomalies\\_v3.pdf](http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/1396328/guidance_document_-_rapid_exome_sequencing_service_for_fetal_anomalies_v3.pdf)

\*\*Protocollo clinico per la richiesta di analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale, bozza, Regione Lombardia

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## Indicazioni

- Fetus with multiple **multisystem major structural** and **selected other abnormalities** detected on fetal imaging where multidisciplinary review to include **clinical genetics**, tertiary fetal medicine specialists, clinical scientists and – where appropriate – relevant paediatric specialists considers a **monogenic malformation disorder is likely** and **molecular diagnosis may influence pregnancy or early neonatal management in the index pregnancy**.
- This indication is relevant in ongoing pregnancies where a genetic diagnosis may influence management of the ongoing pregnancy and **NOT where there is imminent fetal loss or termination of pregnancy, or miscarriage has already occurred**

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## 2. Indicazioni

UK	Condivise	Lombardia
	Diagnosi di anomalie strutturali maggiori coinvolgenti due o più sistemi	
Suspected skeletal dysplasias	Idrope fetale non immune	
large echogenic kidneys with a normal bladder,		
major CNS abnormalities (excluding neural tube defects)		
multiple contractures (excluding isolated bilateral talipes)		
Nuchal translucency measured between 11 and 14 weeks gestation of greater than 6.5mm plus another anomaly (that can include a minor finding) with a normal array CGH		

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## Anomalie

UK	Condivise	Lombardia
		IUGR sine causa (<3%)
		overgrowth (>97%)
		oligoidramnios sine causa polidramnios sine causa.
Persistent nuchal translucency (>3.5mm)		TN aumentata e persistente
	ESCLUS: Feti con displasia tanatofora e acondroplasia, confermabili con analisi diretta del gene FGFR3	
	ESCLUSI: "soft markers": cisti del plesso coroideo, focolai ecogeni, lieve dilatazione della pelvi renale, ipoplasia ossa nasale, ossa lunghe al 3°	

# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## 3. Test\*, \*\*

- WES TRIO analizzato con un pannello di geni sviluppato per condizioni ad esordio prenatale (GenomicsEngland. PanelApp. <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>) (fetal+hydrops, “green genes”),
- filtrato **solo** per varianti AR, XL, AD de novo (genitori non affetti)
- (utilizzo di pannello di geni diverso o aprire il filtro alle forme AD se sospetta condizione ereditata)
- **Refertate le sole varianti P, LP** (refertazione preceduta da discussione con il clinico inviante)
- Non verranno refertate IF e non verranno ricercate SF/Caso per caso (UK)
- Possibile non paternità
- Conferma mediante metodo Sanger non può essere garantita nell’ambito della tempistica prevista
- Referto “preliminare” basato sul WES con indicato che seguirà il referto con conferma della/e variante/i con metodo ortogonale



# Analisi esoma trio urgente in diagnosi prenatale

## 4. Gestione esiti

- Gli esiti dell'analisi devono essere consegnati **dal medico genetista** nell'ambito di una visita di genetica medica di restituzione o nell'ambito di una valutazione multidisciplinare.
- In caso di esito negativo verrà rivalutato se e quando estendere l'analisi dei dati all'intero esoma.

# Risorse

- <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/r21-rapid-prenatal-exome-sequencing/>
- <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>

# Proposta Liguria

- Conferma percorso
- Conferma indicazioni
- Conferma modalità analisi
- Adozione consenso informato dedicato
- Creazione gruppo di lavoro interaziendale
- Stesura/approvazione protocollo

# Riscontro anomalia ecografica fetale

