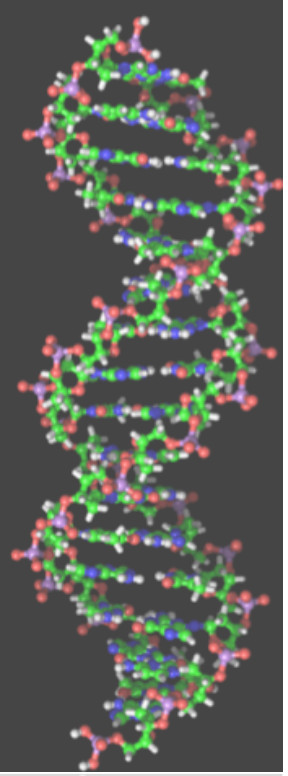
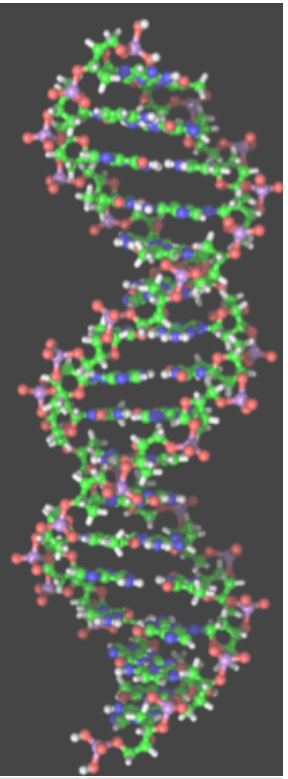


6° ANNO LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

CONSULENZA GENETICA E ANALISI DEL PEDIGREE



LA CONSULENZA GENETICA

……..è un processo informativo attraverso il quale i pazienti affetti da una malattia geneticamente determinata, o i loro familiari, ricevono informazioni relative :

ALLE CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA STESSA

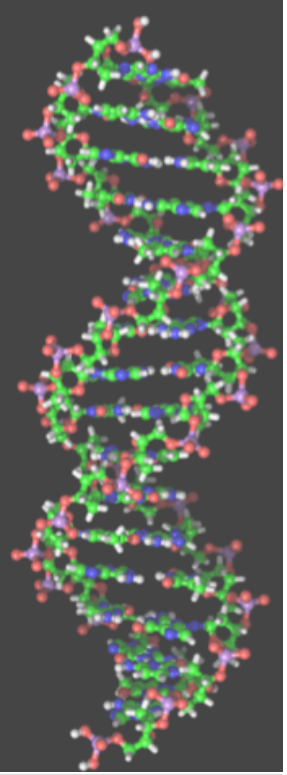
ALLE MODALITÀ DI TRASMISSIONE

AL RISCHIO DI RICORRENZA

ALLE POSSIBILI TERAPIE, INCLUSE LE OPZIONI RIPRODUTTIVE

La *diagnosi precisa* della malattia costituisce premessa fondamentale e necessaria per poter effettuare la consulenza genetica.

Può essere esclusivamente clinica, ovvero basata sulla valutazione del medico specialista e su dati derivati da indagini strumentali, oppure può richiedere l'impiego di test genetici



DIAGNOSIS: FUNDAMENTAL ELEMENTS OF GENETIC COUNSELLING

PRESENTING PHENOTYPE

PEDIGREE-MODE OF INHERITANCE

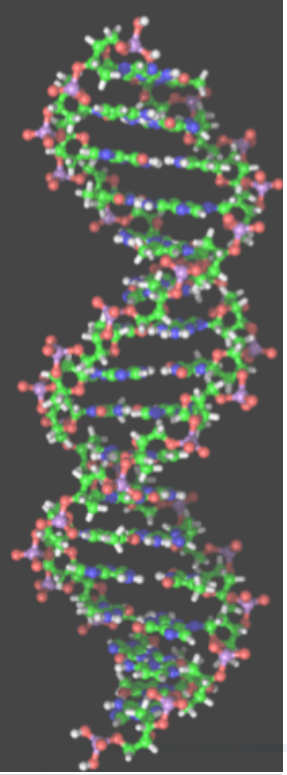
ADDITIONAL INVESTIGATIONS

GENETIC DIAGNOSIS

AT RISK INDIVIDUALS

GENOTYPING

RISK FIGURES
PREVENTION AND THERAPY



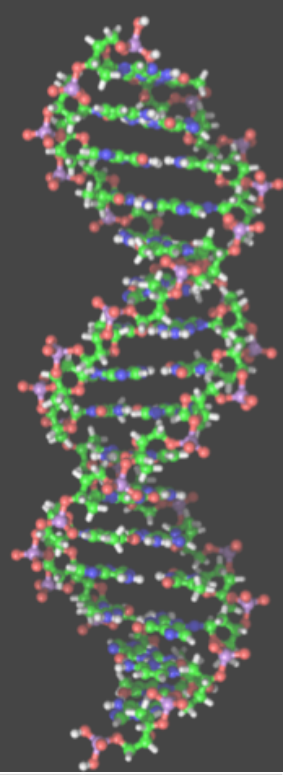
FASI DELLA CONSULENZA GENETICA

La consulenza genetica si articola in diverse fasi, che possono richiedere incontri successivi

RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI

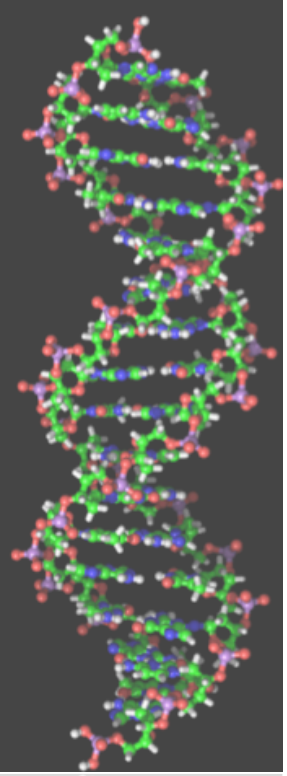
Viene effettuata tramite l'anamnesi personale e familiare del probando. E' un momento fondamentale, in cui vengono raccolte tutte le informazioni necessarie, che possono aiutare lo specialista in genetica medica a far luce sulla reale origine genetica della malattia.

Vengono annotate informazioni precise sui diversi componenti familiari, inclusi quelli deceduti, che si ritiene abbiano avuto la stessa malattia. A tal fine possono essere utili, oltre alle cartelle cliniche e alle varie documentazioni sanitarie, anche fotografie dei familiari deceduti.

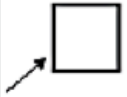


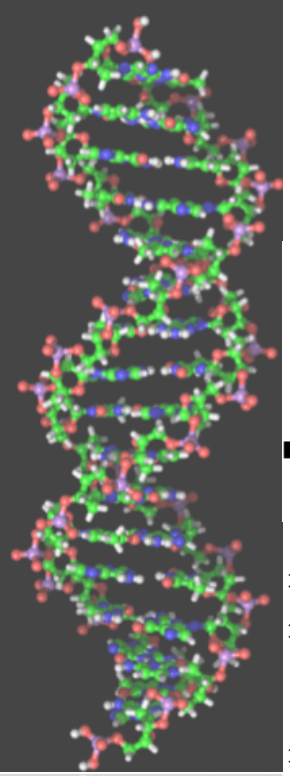
RICOSTRUZIONE DELL' ALBERO GENEALOGICO (PEDIGREE)

è una ricostruzione grafica che consente di raccogliere le informazioni di carattere genetico della famiglia in esame.
Dev' essere estesa ad almeno tre generazioni: probando, genitori e nonni.

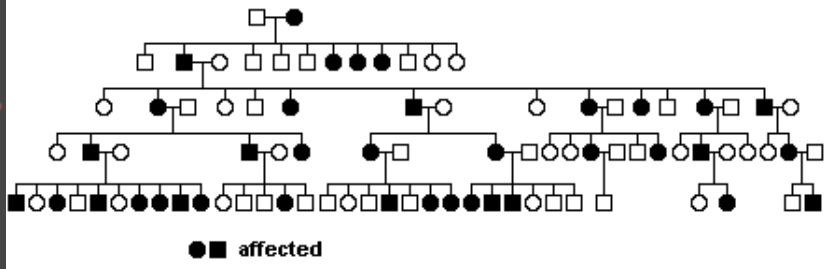


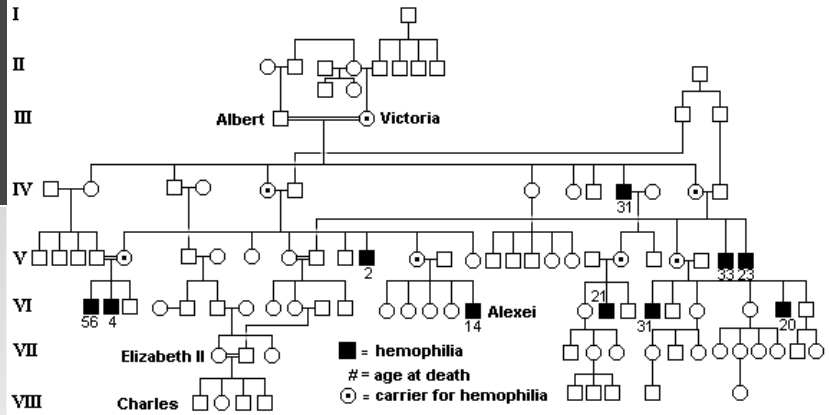
RICOSTRUZIONE DELL'ALBERO GENEALOGICO (PEDIGREE)

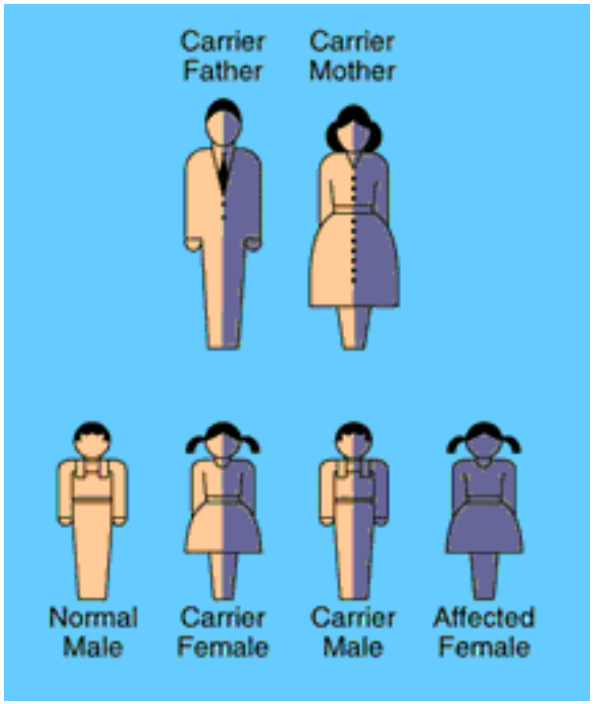
	maschio	femmina	n.d.
individuo			
individuo affetto (una specifica condizione)			
molti individui (vedere numero)			
molti individui deceduto			
gravidanza in corso P=pregnancy			
aborto	male	female	
propositus persona da cui è partito l'albero			

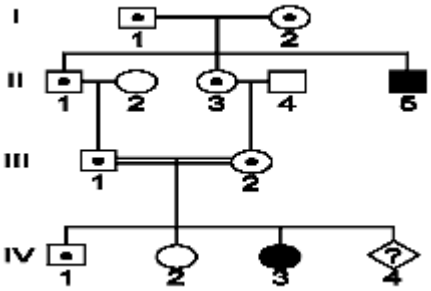


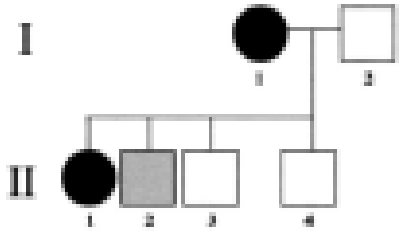
RICOSTRUZIONE DELL' ALBERO GENEALOGICO (PEDIGREE)







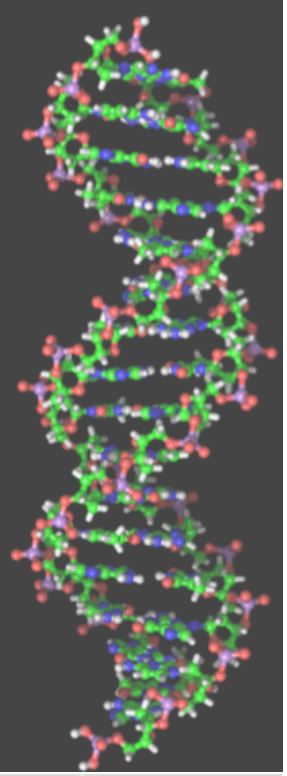




VISITE SPECIALISTICHE

vengono richieste dal genetista per confermare o escludere altri eventuali segni minimi della malattia nel probando e nei suoi familiari.
Possono essere richiesti anche esami strumentali, come RX, TAC o esami di laboratorio.

Nel sospetto di una specifica condizione vengono effettuati ESAMI GENETICI (molecolari e/o citogenetici)

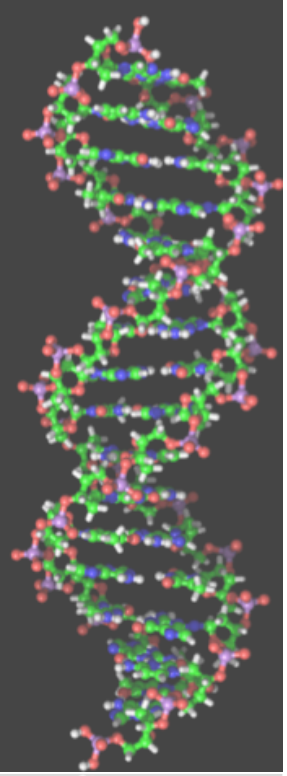


CALCOLO DEL RISCHIO

è la possibilità che una condizione patologica a base genetica presente nel probando si verifichi nuovamente in altri membri appartenenti alla stessa famiglia.

Il calcolo del rischio si basa sull'accertamento della modalità di trasmissione della malattia, sui dati strumentali e di laboratorio disponibili e sulla posizione del probando all'interno della famiglia.

Il rischio genetico può essere fornito in termini probabilistici o con un valore percentuale.



COMUNICAZIONE

è il momento in cui lo specialista in genetica medica comunica al probando o ai suoi familiari le informazioni ottenute e le possibili conseguenze.

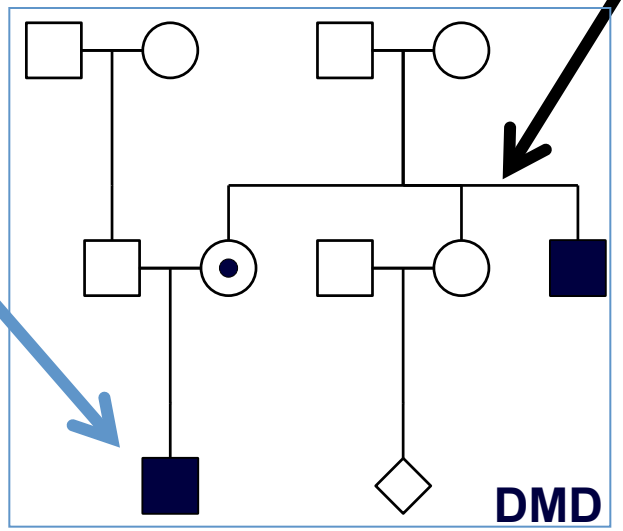
La consulenza non dev'essere mai direttiva e quindi non deve influenzare le possibili decisioni del probando o della famiglia

L'acquisizione dei dati, la comunicazione dei risultati e il sostegno psicologico adeguato, in caso di conferma di malattia genetica, sottolineano come lo specialista in genetica medica abbia la necessità di avvalersi della collaborazione di altri professionisti, medici e non medici, per raggiungere gli obiettivi della consulenza genetica stessa

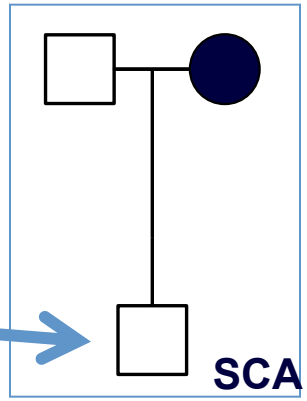
Genetic counselling: is a process…

…by which the patient…

…or relatives at risk of a hereditary disease …

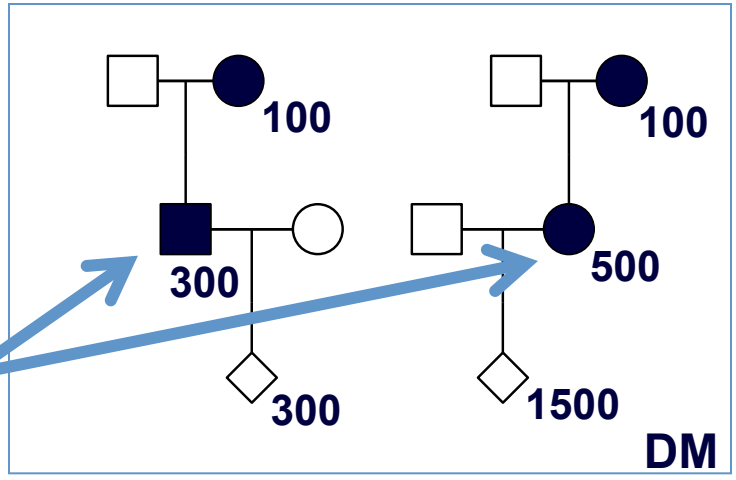


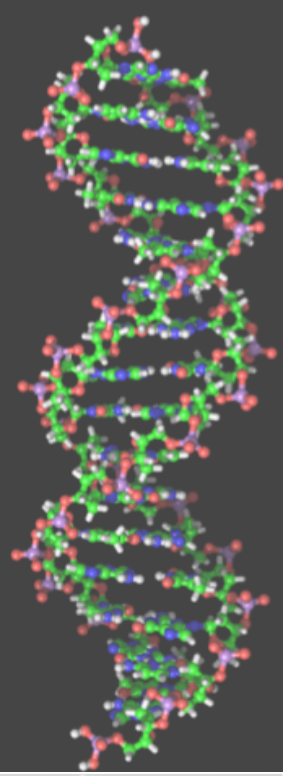
…are informed of the possability of developing it…



…and of transmitting it…

…are informed of the consequences of the disease…





TIPOLOGIE DI CONSULENZA

CONSULENZA GENETICA RIPRODUTTIVA

La Consulenza preconcezionale è quella che si effettua prima di una gravidanza per sapere se, sotto il profilo genetico si hanno problemi o rischi che possono riflettersi sulla salute del nascituro e poter operare scelte riproduttive consapevoli

I motivi più frequenti per cui è richiesta sono:

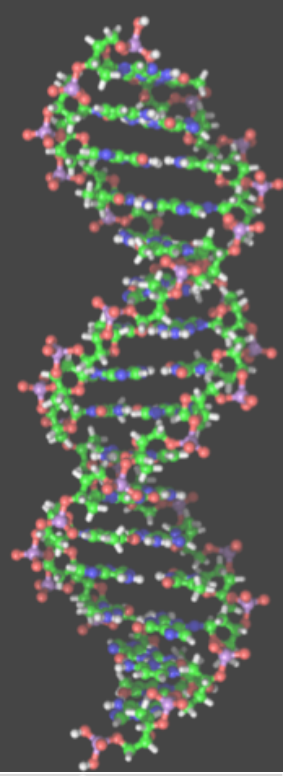
malattia genetica, sospettata o accertata, nella coppia richiedente o nei loro familiari

stato di portatore sano di malattia genetica in uno o entrambi i genitori

poliabortivita

infertilità

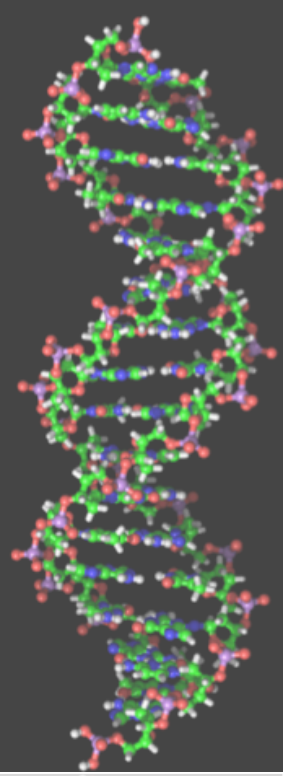
consanguineità



TIPOLOGIE DI CONSULENZA

CONSULENZA PRENATALE

La consulenza genetica prenatale si effettua in corso di gravidanza nei casi in cui siano state individuate nel feto, nella madre o in altri familiari condizioni che potrebbero esporre il feto stesso ad un aumentato rischio di patologie congenite



TIPOLOGIE DI CONSULENZA

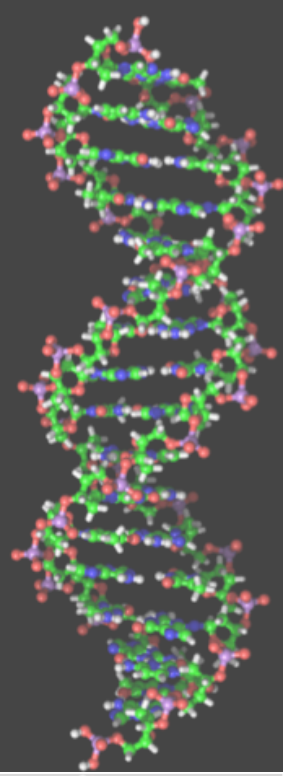
CONSULENZA PRENATALE

Indicazioni specifiche della consulenza genetica prenatale sono:

• malattia sospettata o documentata nel feto (malformazioni, anomalie cromosomiche accertate alla diagnosi prenatale, alterazioni di marcatori ecografici o biochimici)
• età materna avanzata (=> 35 anni), che costituisce l'indicazione più frequente allo studio del cariotipo fetale.

Altri motivi frequenti per cui è richiesta una consulenza genetica prenatale sono:

- **malattia genetica, sospettata o accertata, in un genitore e/o nei suoi familiari**
- **stato di portatore sano di malattie genetiche in uno o entrambi i genitori**
- **poliabortivita**
- **consanguineità**
- **pregressa infertilità**



TIPOLOGIE DI CONSULENZA

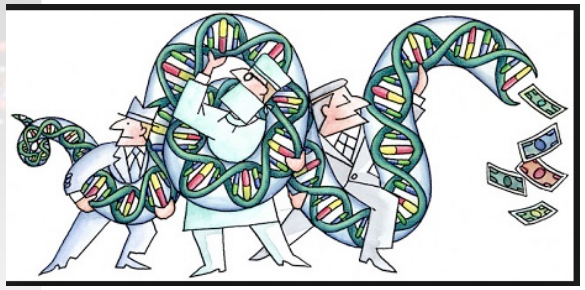
CONSULENZA TERATOLOGICA

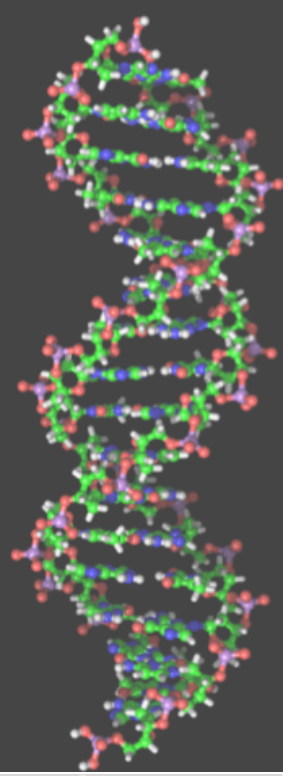
E' una consulenza che fornisce informazioni relative al rischio riproduttivo derivante dall'esposizione ad agenti mutageni (radiazioni ionizzanti o sostanze che causano alterazioni a carico del materiale genetico) o teratogeni (sostanze chimiche, farmacologiche, malattie infettive,virali o batteriche, malattie materne croniche o acute).

TIPOLOGIE DI CONSULENZA

CONSULENZA PRE E POST TEST

Vengono così definiti i sono i colloqui informativi preliminari all'esecuzione di certi test genetici o per l'interpretazione dei loro risultati.



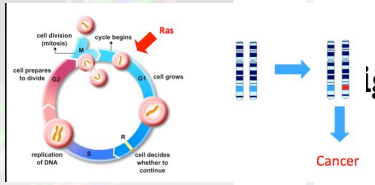


TIPOLOGIE DI CONSULENZA

CONSULENZA GENETICA IN AMBITO ONCOLOGICO

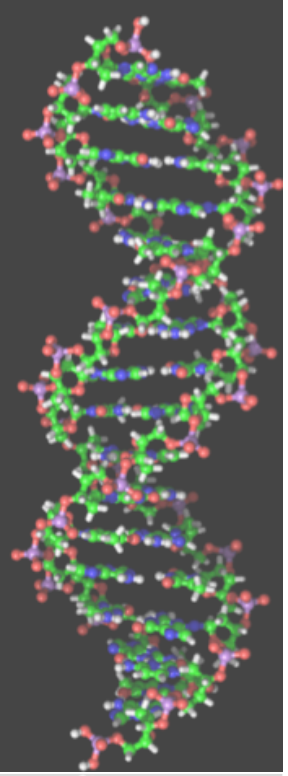
Nel 2000, il Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), ha elaborato un documento in cui vengono fornite indicazioni sugli obiettivi, le caratteristiche principali e le condizioni minime della consulenza genetica in ambito oncologico (CGO).
La peculiarità della CGO si fonda su tre specifici aspetti:

1.la relazione tra i geni e il cancro è particolarmente complessa e le conoscenze delle basi genetiche del rischio ereditario alla malattia sono ancora in continua evoluzione e solo in parte definite



2. la prevenzione, discussa durante la consulenza oncogenetica riguarda l'identificazione di eventuali azioni mediche volte a ridurre la morbilità e/o la mortalità di cancro in persone non ammalate

3. il tumore è una malattia molto frequente nel mondo occidentale ed ha importanti valenze psicosociali.



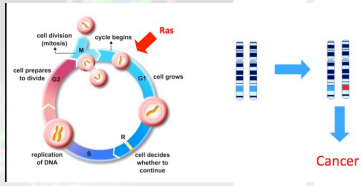
TIPOLOGIE DI CONSULENZA

CONSULENZA GENETICA IN AMBITO ONCOLOGICO

Alla luce di queste premesse gli obiettivi specifici della CGO sono

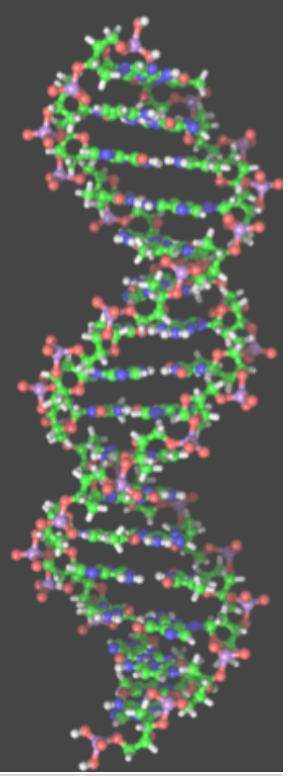
1. la valutazione del rischio genetico individuale di tumore, sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, qualora esistenti ed utilizzabili

2. l'accompagnamento dell'individuo o della famiglia nella comprensione della componente genetica della malattia, del rischio di trasmetterla, delle basi scientifiche su cui si fondano sia il calcolo del rischio sia le misure di sorveglianza, sia le opzioni disponibili per affrontare il rischio di malattia



3. la programmazione di eventuali misure di sorveglianza clinica e trumentale (secondo linee guida nazionali o internazionali, o in base a programmi locali di ricerca specificamente formalizzati ed approvati)

4. il supporto per un' integrazione ottimale di tutto ciò nella propria storia personale e familiare e nelle scelte individuali.



TIPOLOGIE DI CONSULENZA

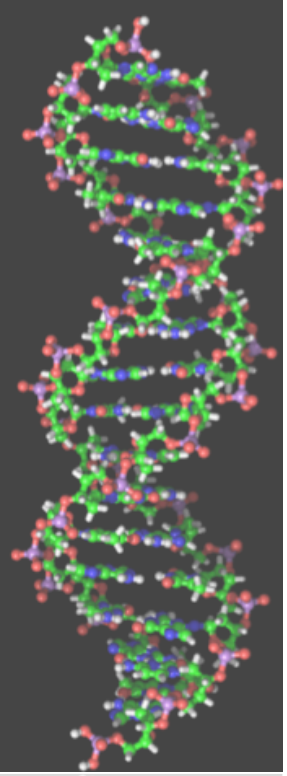
VISITA DISMORFOLOGICA

The word DYSMORPHOLOGY was conied in the 1960s to describe the study of human congenital malformation

Literally it means " the study of abnormal form, emphasizing a focus upon structural abnormalities of development

As a scientific discipline dysmorphology combines concepts, knowledges and thecniques from the fields of embriology, clinical genetics and pediatrics.

(Aase, Clinical dysmorphology)



About 3% of all children born have a significant congenital abnormality

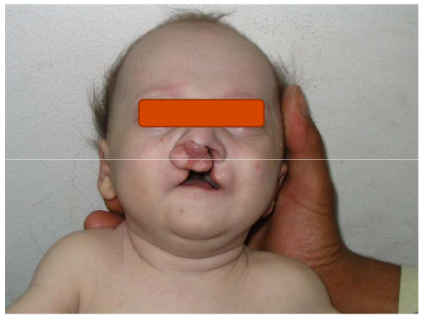
Causes of Birth Defects

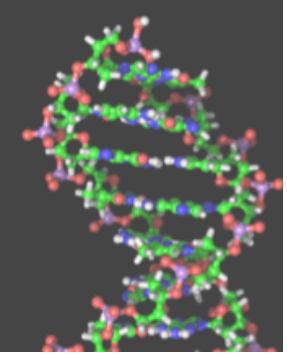
- **Multifactorial: 20-30%**
- **Single gene disorders: 10-20%**
- **Chromosomal: 15%**
- **Infection: 2.5%**
- **Maternal diabetes: 1.5%**
- **Maternal medications: 1-2%**
- **Rest unknown**

Consider a genetic condition or syndrome when…

- **Multiple anomalies**
- **More than 3 minor anomalies**
- **More than one major anomaly**
- **One major anomaly and a few minor anomalies**

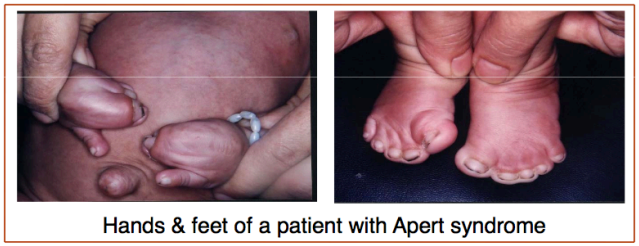
- ***A malformation / anomaly:*** is a primary defect where there is a basic alteration of structure, usually occurring before 10 weeks of gestation.
- Examples: cleft palate, anencephaly, agenesis of limb or part of a limb.



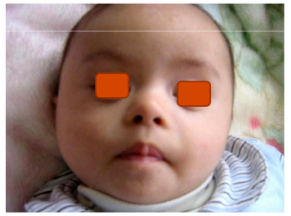


- ***Malformation Syndrome:*** A pattern of features, often with an underlying cause, that arises from several different errors in morphogenesis.
- "Syndrome" from the Greek "running together".

- **Causes of syndromes:**
  - Single gene disorders (e.g. Apert syndrome)
  - Chromosomal disorders (e.g. Down syndrome)
  - Microdeletion syndromes (e.g. Prader-Willi syndrome)
  - Polygenic disorders (e.g. club foot)
  - Environmental causes (Teratogenesis) (e.g. Rubella, congenital viral infection, infant of diabetic mother)

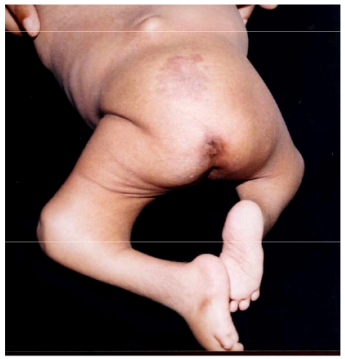


Hands & feet of a patient with Apert syndrome



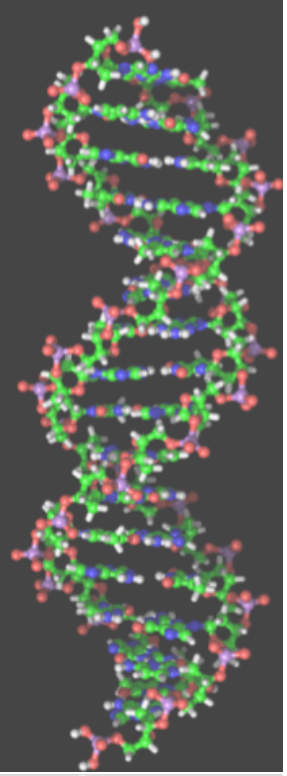
Down syndrome

Prader-Willi syndrome



Infant of diabetic mother with caudal regression

Club foot

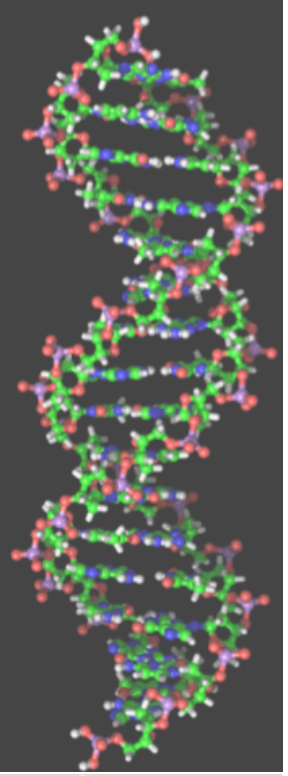


Approach to a dysmorphic individual

I- Suspicion & Analysis

A genetic etiology should be suspected if the child has:

- Congenital anomalies (e.g major anomaly or > 2 minor anomalies)
- Growth deficit (e.g. short stature or failure to thrive)
- Developmental delay, mental deficit or developmental regression
- Failure to develop secondary sexual characteristics
- Ambiguous genitalia
- Funny looking kid (FLK)



Classificazione delle malattie genetiche

Monogeniche o Mendeliane

autosomiche dominanti

autosomiche recessive

X-linked recessive

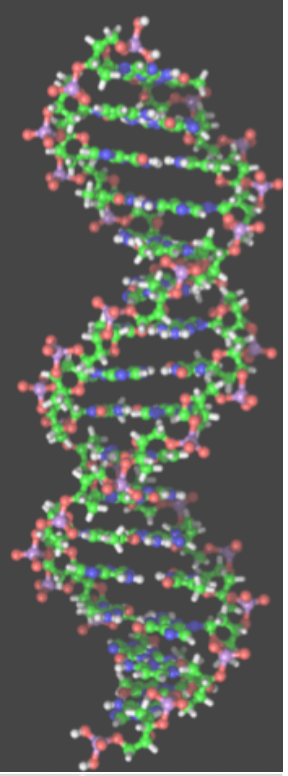
X-linked dominanti

Cromosomiche

Mitocondriali

Multifattoriali

Patologie da Imprinting



Malattie Monogeniche

Frequenza: 10 per 10.000

7.0 per 10.000 Autosomiche Dominanti

2.5 per 10.000 Autosomiche recessive

0.5 per 10.000 X-linked

Età di comparsa: entro la pubertà oltre il 90%

Incidenza in Italia di alcune malattie monogeniche:

Autosomiche Dominanti

Ipercolesterolemia familiare	1/500
Neurofibromatosi	1/3.000

Autosomiche Recessive

Fibrosi Cistica	1/2.000
Fenilchetonuria	1/14.000

X-linked

Duchenne	1/3.500
Emofilia	1/10.000

Trasmissione Autosomica Dominante

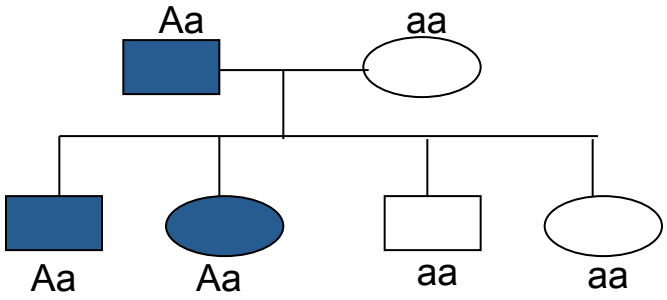
Una malattia o tratto è definito autosomico dominante quando in gran parte o completamente espresso nell'eterozigote

Lo stato omozigote è sconosciuto o estremamente raro; il quadro clinico è in genere molto più grave rispetto all'eterozigote o letale

- **Il carattere viene trasmesso da un genitore ad 1/2 della sua prole**
- **Viene trasmesso verticalmente (senza salti di generazione)**
- **Si esprime in eguale misura nei due sessi**
- **Sono possibili le trasmissioni M--M, M--F, F--F, F--M**

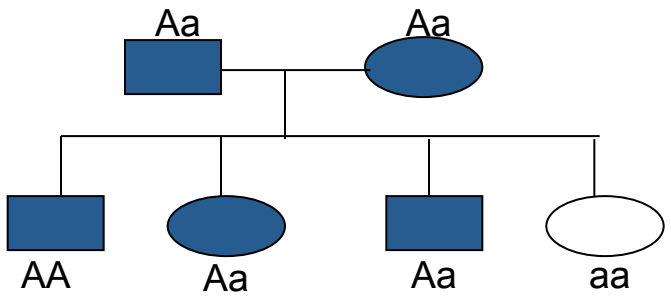
Trasmissione Autosomica Dominante

Un genitore malato



50% dei figli sono malati senza preferenza di sesso

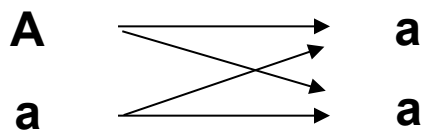
Due genitori malati



75% dei figli sono malati senza preferenza di sesso

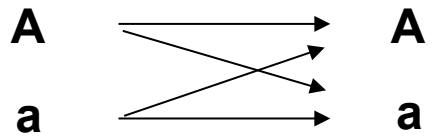
A **allele patologico dominante**

a **allele normale recessivo**



Genotipi: 1/2 Aa, 1/2 aa

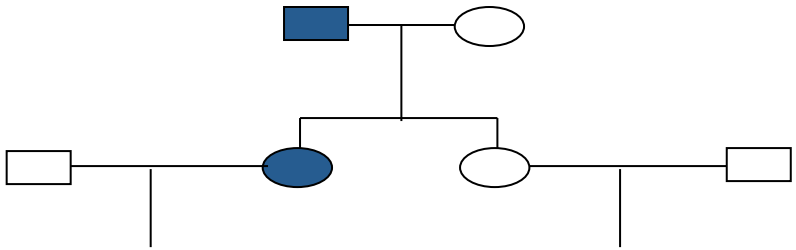
Fenotipi: 1/2 malati, 1/2 sani



Genotipi: 1/4 AA, 1/2 Aa, 1/4 aa

Fenotipi: 3/4 malati, 1/4 sani

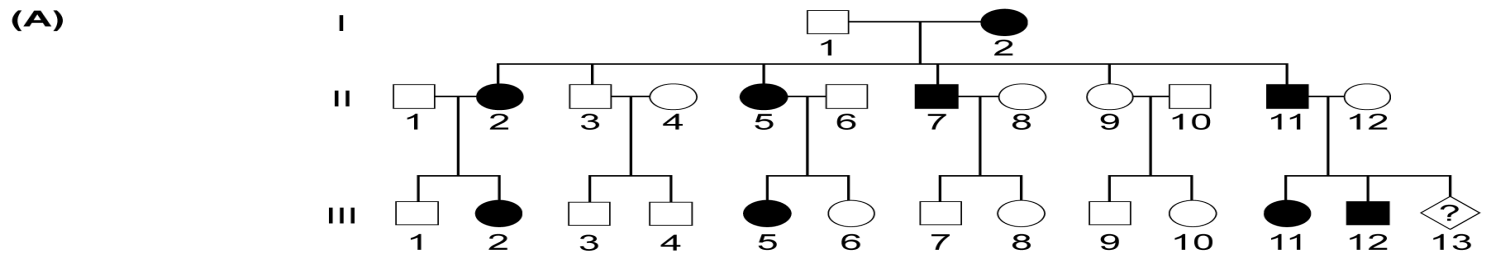
Trasmissione Autosomica Dominante

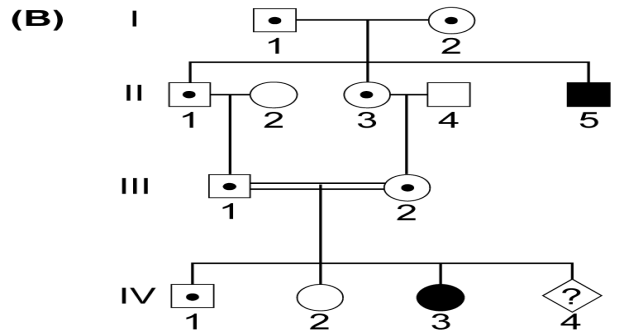


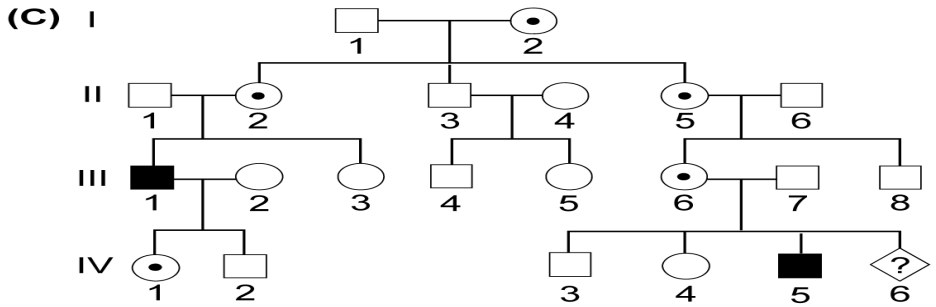
Il rischio per la prole di un soggetto affetto è del 50% indipendentemente dal sesso o dallo stadio della malattia

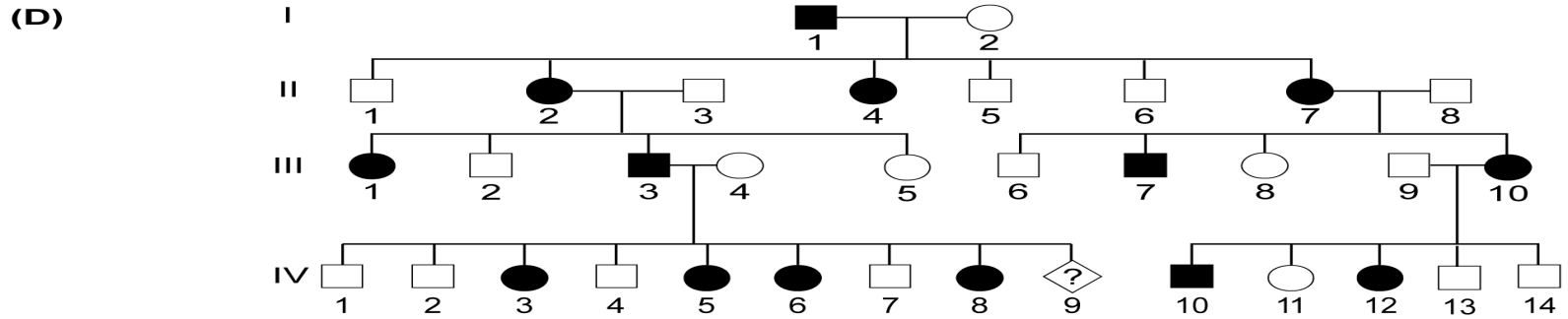
Il rischio per la prole di individui della famiglia che non sono affetti non è aumentato rispetto a quello della popolazione generale

Possibili difficoltà nell' esclusione certa di patologia









A) trasmissione autosomica dominante

Trasmissione Autosomica Dominante

Problematiche di Consulenza Genetica

ESPRESSIVITÀ VARIABILE

ESORDIO VARIABILE

PENETRANZA INCOMPLETA

NUOVE MUTAZIONI

Trasmissione Autosomica Dominante

Espressività Variabile

Espressività: ***grado con il quale la malattia è espressa in un individuo***

Il tipo e la gravità delle manifestazioni cliniche non sono sempre sovrapponibili negli individui affetti dalla stessa patologia A.D.

VARIABILITA' INTERFAMILIARE o INTRAFAMILIARE

Importanza di un accurato esame clinico esteso ai consanguinei di un affetto, anche apparentemente sani

Nei figli di soggetti moderatamente affetti la patologia può essere più grave (es. Sclerosi tuberosa)

SINDROME DI WAARDENBURG

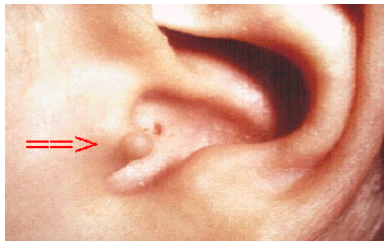
Head and Neck	Ears	Deafness, sensorineural
	Eyes	Heterochromia irides
		Bright blue irides
Abdomen	Gastrointestinal	Hirschsprung disease
		Decreased myenteric and submucosal ganglia in the bowel
Skin, Nails, Hair	Skin	Hypopigmented skin patches
	Hair	White forelock
		White eyelashes
		White eyebrows
		Premature graying
Miscellaneous	-	Variable severity, intrafamilial
		Incomplete penetance of some features
		Both homozygous and heterozygous EDNRB mutations have been found
		Genetic heterogeneity
Molecular Basis	-	Caused by mutation in the endothelin receptor, type B gene (EDNRB, 131244.0001)

OLOPROSENCEFALIA

- HPE alobare
- HPE semilobare
- HPE lobare
- Ciclopia, anomalie nasali, schisi del labbro e del palato
- Ipotelorismo, microcefalia e un singolo incisivo centrale

SINDROME DI GOLDENHAR

SUBCATEGORY	FEATURES
-	Autosomal dominant
Face	Facial asymmetry
	Small half of face
	Hypoplasia of facial musculature
	Malar hypoplasia [EoM image]
	Maxillary hypoplasia
	Mandibular hypoplasia
Ears	Unilateral external ear deformity
	Preauricular tags
	Preauricular sinuses
	External auditory canal atresia
	Microtia
	Anotia [EoM image]
	Hearing loss, conductive
	Hearing loss, sensorineural (in some patients)
Eyes	Epibulbar dermoid
	Lipodermoid
	Upper eyelid coloboma
	Blepharophimosis [EoM image]
	Microphthalmia
	Anophthalmia
	Strabismus
Mouth	Macrostomia [EoM image]
	Cleft lip
	Cleft palate
	Parotid agenesis
	Soft palate malfunction



Trasmissione Autosomica Dominante

Problematiche di Consulenza Genetica

ESPRESSIVITÀ VARIABILE

ESORDIO VARIABILE

PENETRANZA INCOMPLETA

NUOVE MUTAZIONI

Trasmissione Autosomica Dominante

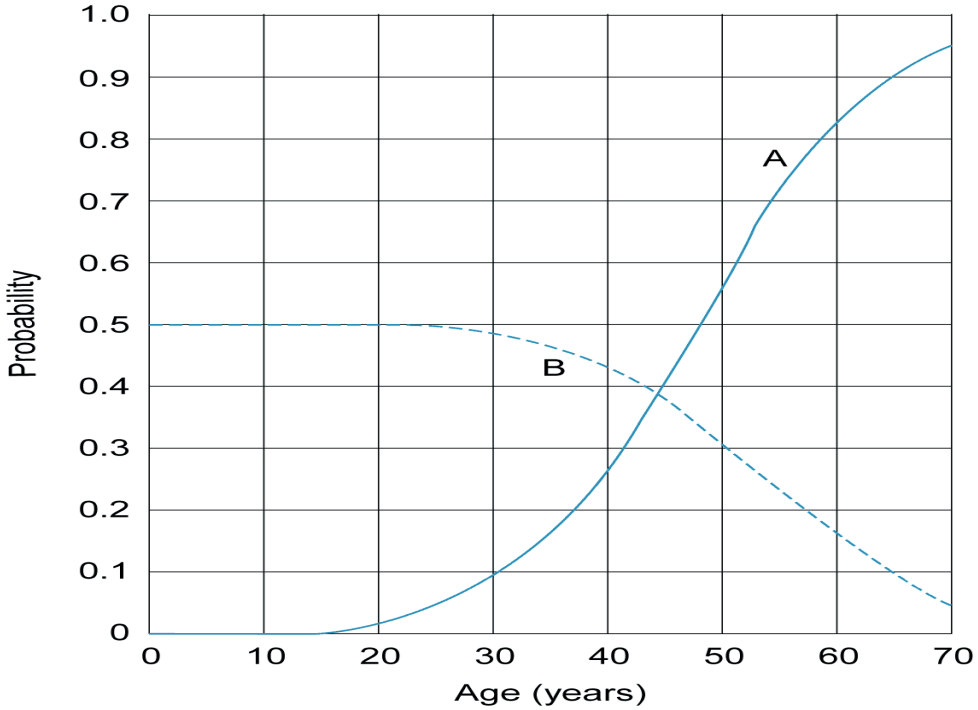
Penetranza Incompleta

Penetranza: ***proporzione di individui portatori del gene patologico che hanno segni clinici della malattia***

Può dipendere:

- **accuratezza diagnostica**
(esami clinici e di laboratorio mirati)
- **età**
(esordio variabile - es.Corea di Huntington)
- **meccanismo d'azione del gene**
(Retinoblastoma)

Età di insorgenza della Corea di Huntington



a) Probabilità che un individuo portatore del gene mutato abbia sviluppato i sintomi ad una data età

b) Rischio che il figlio sano di un soggetto affetto sia portatore del gene mutato ad una determinata età.

Trasmissione Autosomica Dominante

Problematiche di Consulenza Genetica

ESPRESSIVITÀ VARIABILE

ESORDIO VARIABILE

PENETRANZA INCOMPLETA

NUOVE MUTAZIONI

Trasmissione Autosomica Dominante

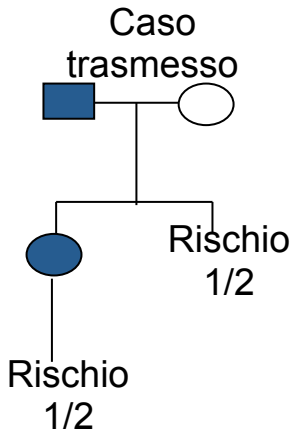
Nuove Mutazioni

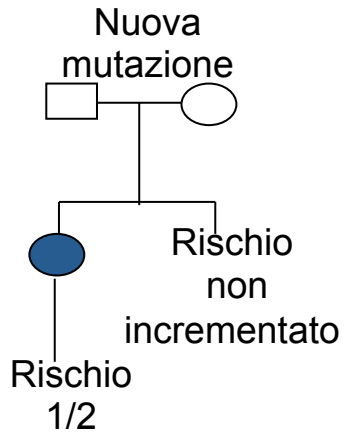
Nuova mutazione: ***alterazione genica prodottasi in quell'individuo e non trasmessagli dai genitori***

la proporzione di casi di una malattia A.D. dovuti a nuove mutazioni è direttamente proporzionale al grado con il quale la malattia interferisce con la riproduzione, cioè alla "fitness" genetica.

Es. quasi il 100% dei casi di S. di Apert sono da nuova mutazione

meno dell'1% dei casi di Corea di Huntington sono da nuova mutazione





Una nuova mutazione, una volta avvenuta, è permanente: la probabilità di trasmettere la malattia è del 50%

Più soggetti affetti con la medesima mutazione genica, nati da genitori sani in cui la mutazione non era dimostrabile:

Mosaicismo Germinale

Presenza, a livello gonadico, di una popolazione di cellule germinali mutate accanto a cellule germinali normali

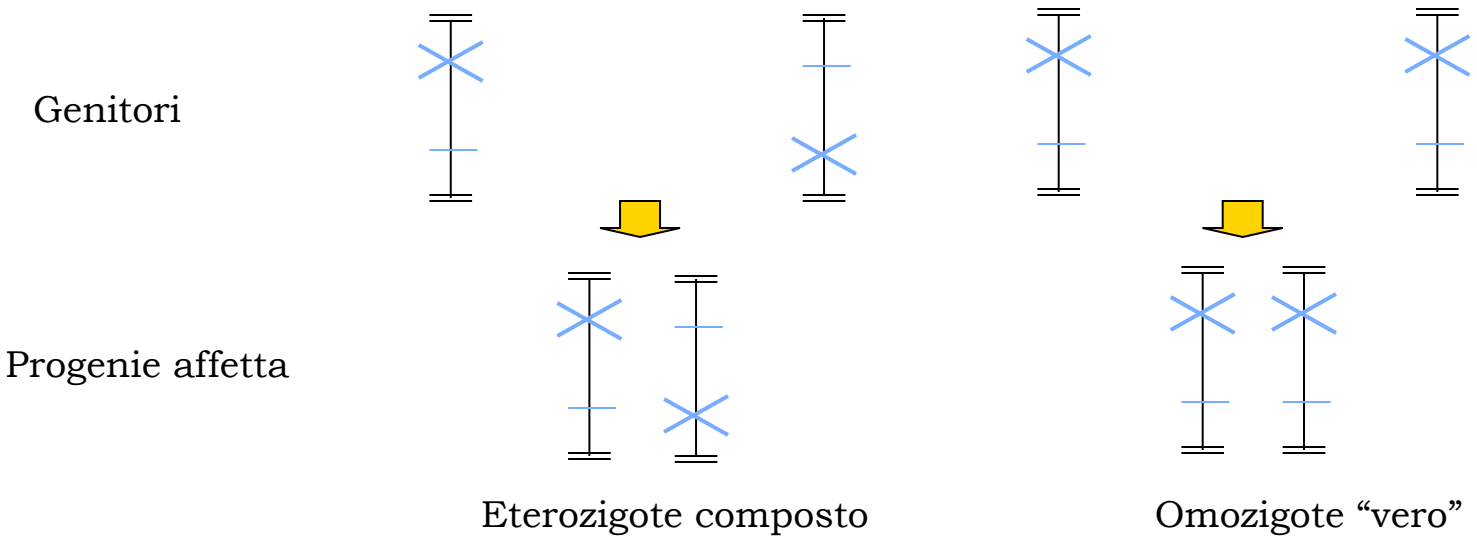
Esempio: Osteogenesi Imperfetta

Trasmissione Autosomica Recessiva

Una malattia o tratto è definito autosomico recessivo quando è espresso nell' omozigote

Il soggetto eterozigote è portatore sano della patologia

Patologie A.R. possono aversi , oltre che negli omozigoti per un'unica mutazione genica, in **eterozigoti composti**

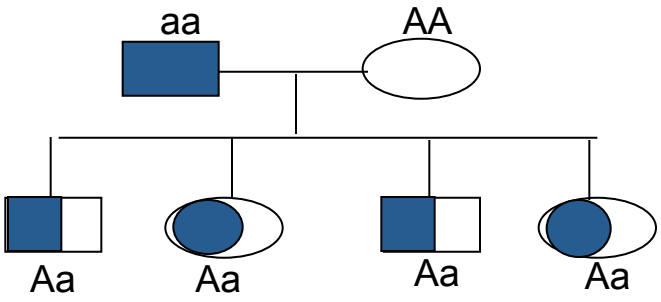


TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA

- I genitori sono clinicamente normali
- Non si osserva trasmissione verticale del carattere, ma ricorrenza in fratrie o *casi isolati*
- La proporzione degli affetti in una fratria è di 1/4
- Il carattere si manifesta in eguale misura nei due sessi
- Consanguineità (tanto più probabile quanto più raro è il gene nella popolazione)

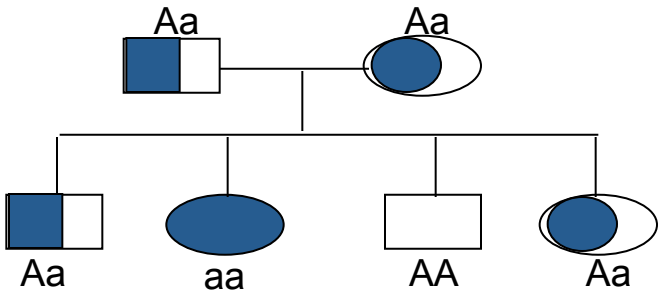
Trasmissione Autosomica Recessiva

Un genitore malato



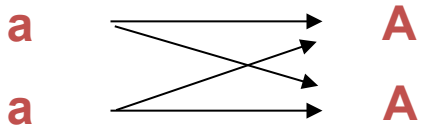
0% dei figli sono malati
100%sono portatori sani

Due genitori portatori



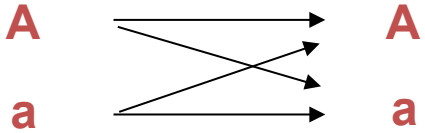
25% dei figli sono malati
50%sono portatori sani
senza preferenza di sesso

a	**allele patologico recessivo**
A	**allele normale dominante**



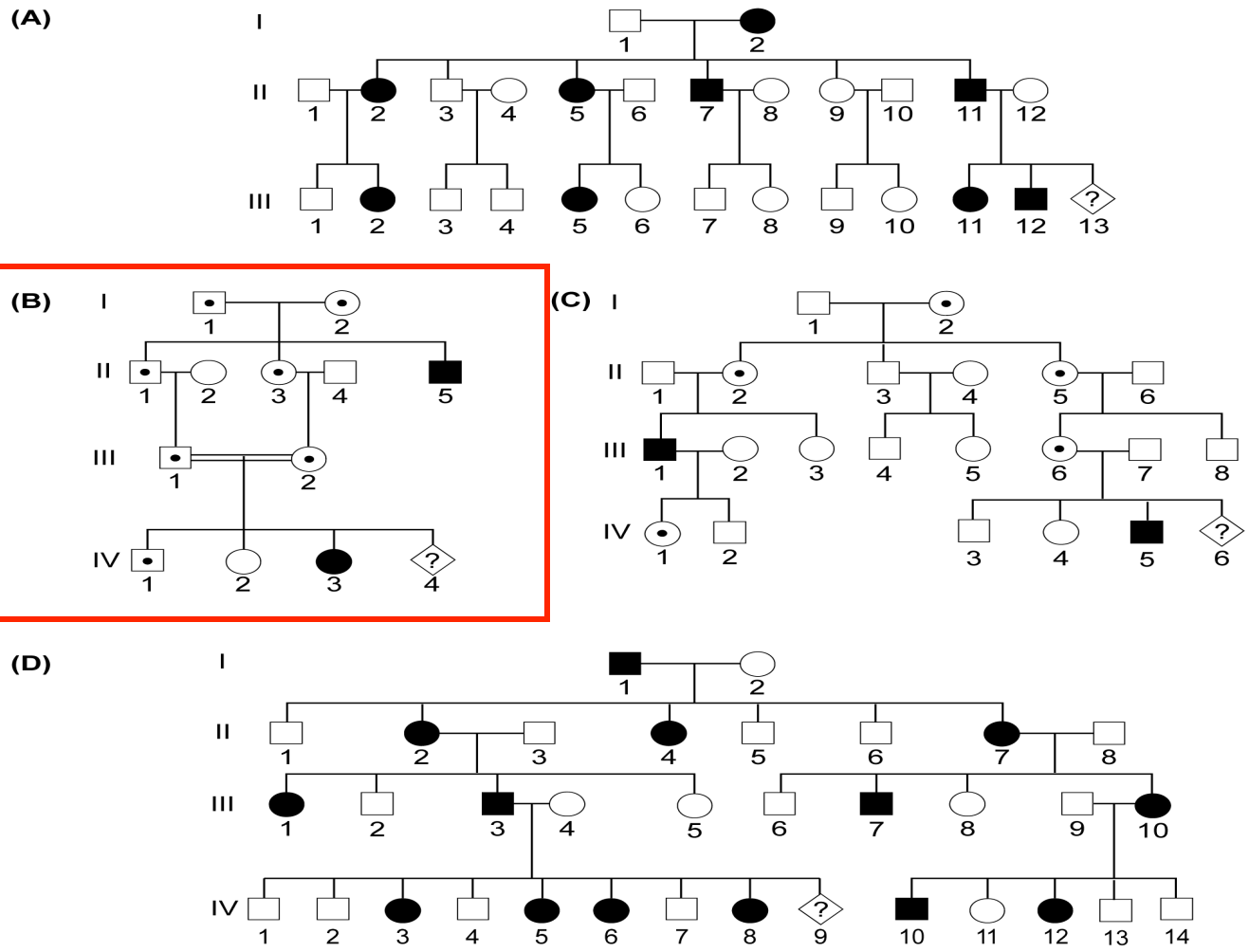
Genotipi: tutti Aa

Fenotipi: tutti sani



Genotipi: 1/4 AA, 1/2 Aa, 1/4 aa

Fenotipi: 3/4 sani, 1/4 malati



B) trasmissione autosomica recessiva

Trasmissione Autosomica Recessiva

L'incremento di rischio è significativo nei fratelli di un affetto:
per una coppia che ha già avuto un figlio malato, il rischio che la malattia si ripeta in altri figli è del 25% (1 su 4)

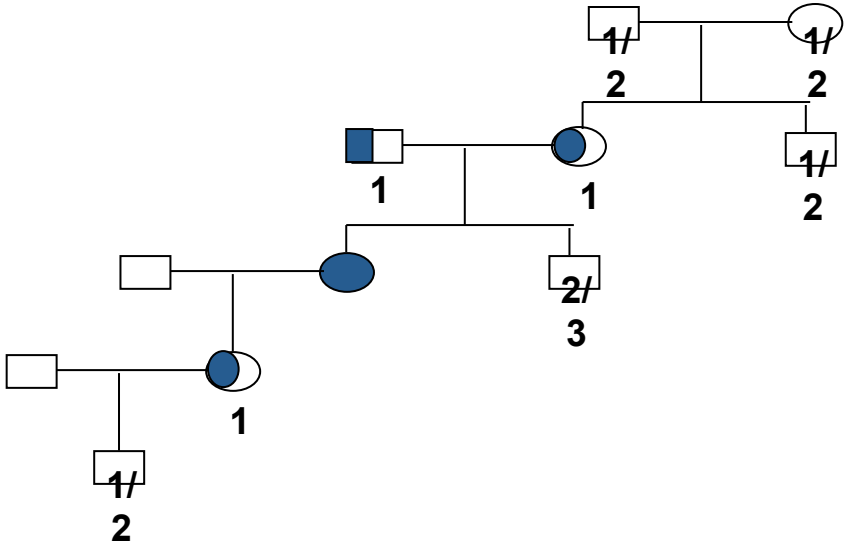
Per i figli dell'affetto o di familiari sani il rischio è aumentato in modo trascurabile rispetto alla popolazione generale

a meno di:

- *Alta frequenza della malattia (portatori nella popolazione)*
- *Consanguineità (portatori in famiglia)*

Trasmissione Autosomica Recessiva

Rischio di essere portatore



❉ I genitori ed i figli degli affetti sono *portatori obbligati*

❉ I consanguinei di II grado (zii/e, nipoti, nonni) avranno il rischio di *1/2*

❉ I fratelli sani avranno un rischio di essere portatori di *2/3*

Trasmissione Autosomica Recessiva

Problematiche di Consulenza Genetica:

Espressività più uniforme (intrafamiliare)

Esordio di solito precoce

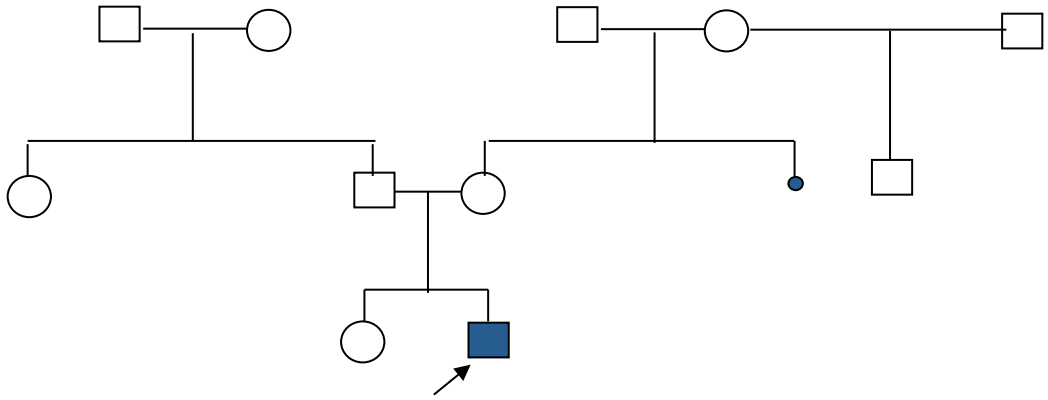
Penetranza Incompleta rara

Nuove Mutazioni non rilevanti

Spesso casi isolati

Eterogeneita' Genetica

Caso "sporadico" di malattia



Possibilità:

La malattia non è genetica: rischi di ricorrenza trascurabili

La malattia è dovuta a nuova mutazione dominante: rischi di ricorrenza trascurabili

La trasmissione è autosomica recessiva: rischio di ricorrenza di 1 su 4 per la futura prole indipendentemente dal sesso

La malattia è legata all'X recessiva e la madre può essere o meno portatrice

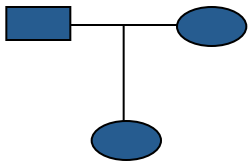
La malattia è poligenica o cromosomica: rischio di ricorrenza ben definito dipendente dal tipo di malattia

ETEROGENEITA' GENETICA

Geni diversi, localizzati su cromosomi diversi o in loci diversi sullo stesso cromosoma, sono responsabili della stessa patologia

Es. sordità congenita grave

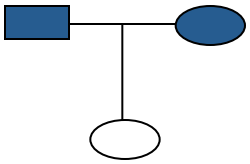
1)



a a X a a

a a

2)



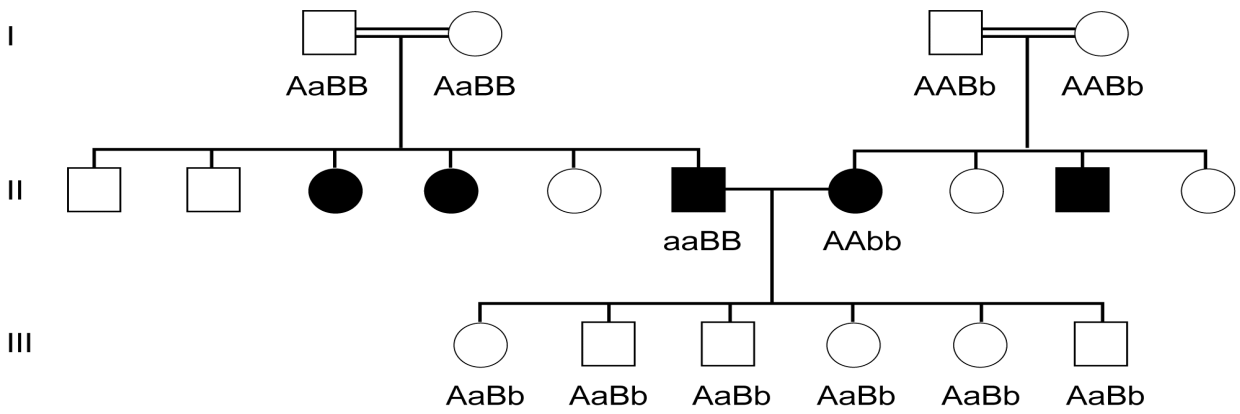
aB aB X Ab Ab

aB Ab

1) Se due individui affetti dalla stessa malattia A.R. si sposano, tutti i figli saranno affetti dato che ognuno dei genitori non potrà che trasmettere un gene mutato (a)

2) Se vi è eterogeneità genetica, cioè la malattia è controllata nei genitori da loci diversi, tutti i figli saranno sani, sebbene eterozigoti ad entrambi i loci

COMPLEMENTAZIONE

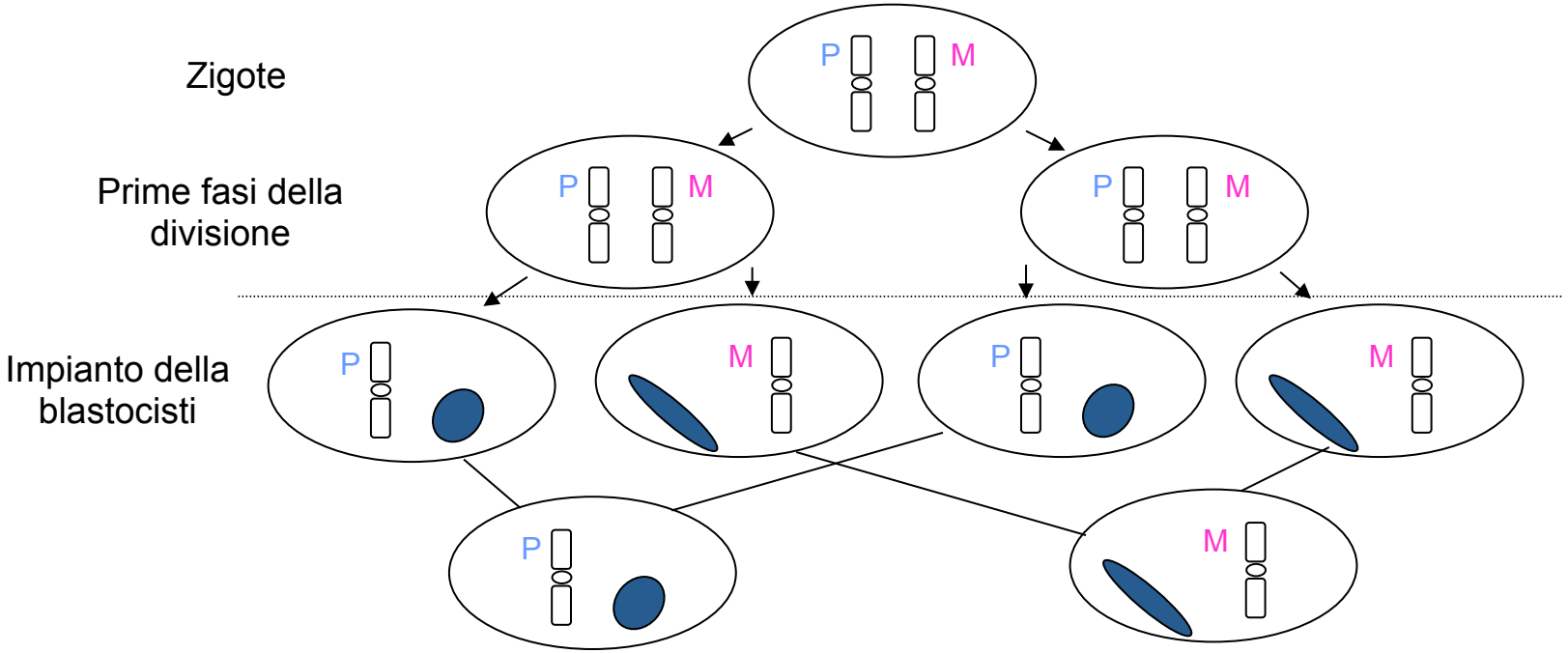


Esempio di matrimonio fra due individui affetti da sordità autosomica recessiva. Tutti i figli sono normoudenti

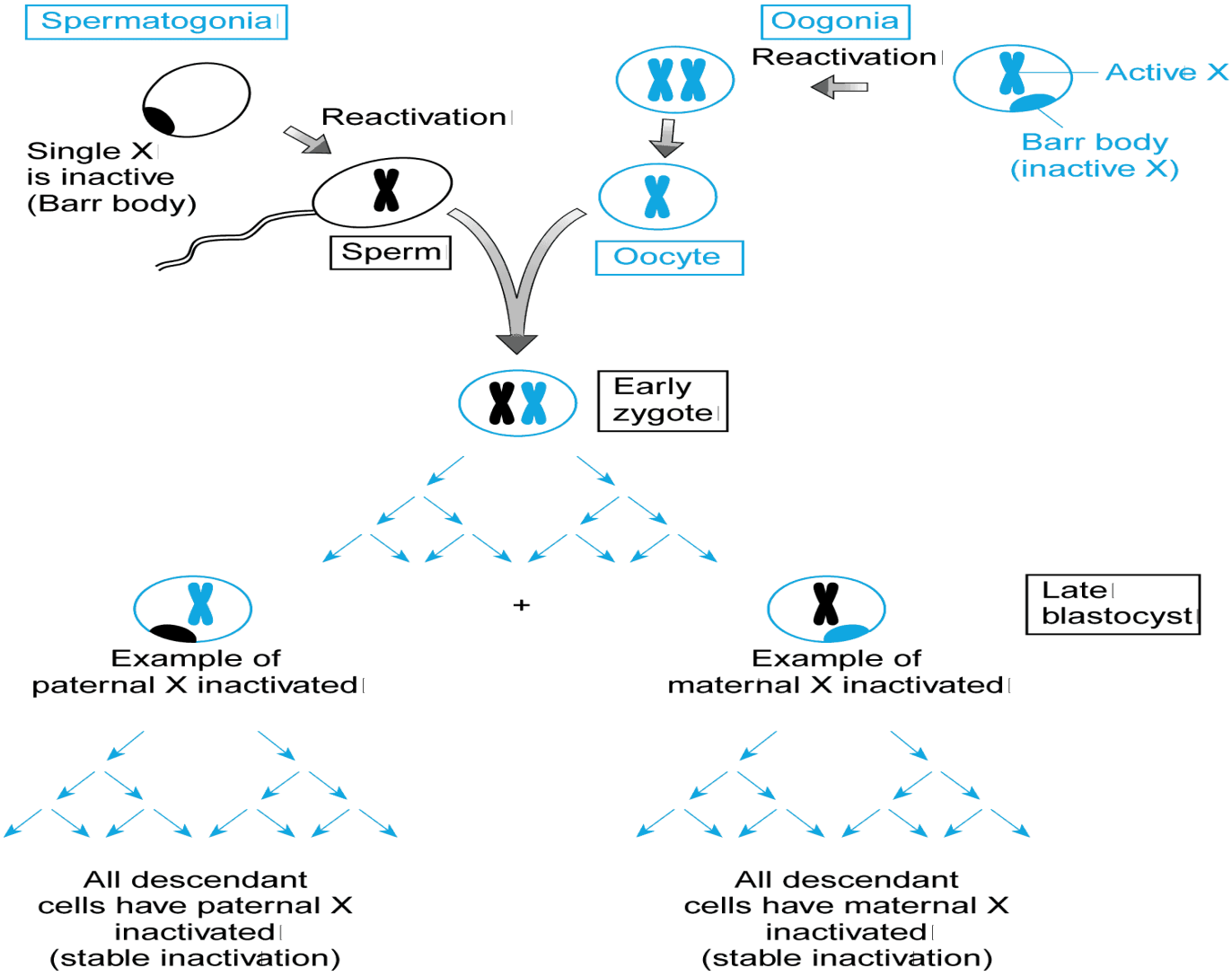
Questo perché i genitori hanno mutazioni su geni diversi, entrambi causa, se mutati in omozigosi, di sordità

Trasmissione X- linked

FENOMENO DI LYON



- Nelle femmine uno dei due cromosomi X è funzionalmente inattivo
- L'inattivazione avviene in tutte le cellule somatiche in uno stadio embrionale precoce (impianto della blastocisti - 16° giorno dalla fecondazione)
- L'inattivazione è casuale (X paterno/ X materno)
- L'X inattivato rimane tale in tutte le cellule discendenti



Random inactivation of maternal or paternal X in different cells resulting in mosaicism

Trasmissione X- linked

Emizigote: individuo nel quale uno o più geni sono presenti in singola dose

IL MASCHIO E' EMIZIGOTE PER GENI POSTI SUL CROMOSOMA X

Mutazioni patogenetiche di geni posti sull'X daranno sempre un fenotipo nel maschio

Trasmissione X- linked

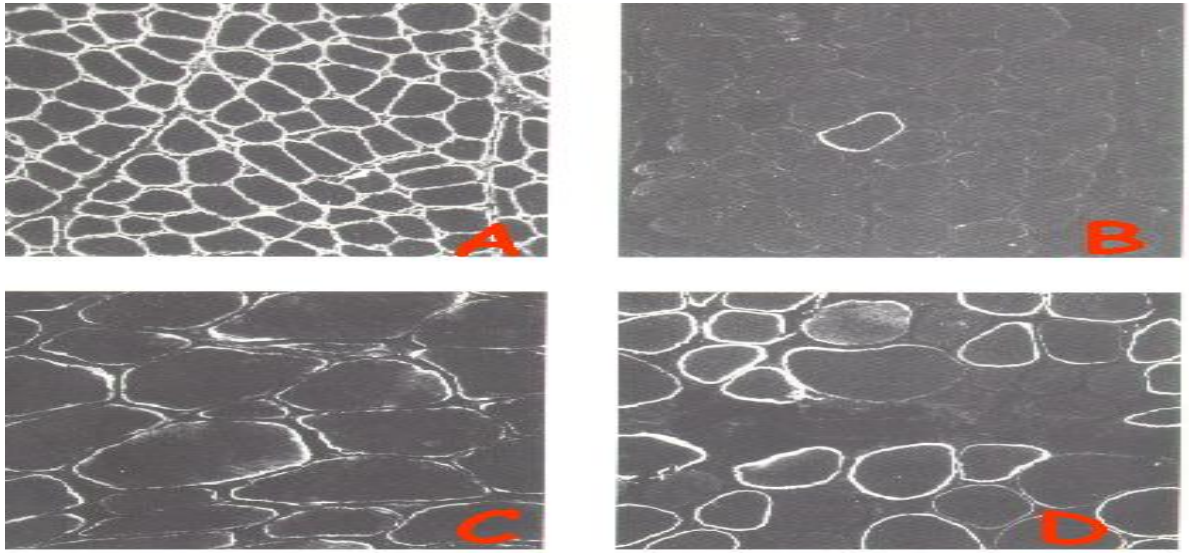
LA FEMMINA, IN VIRTU' DELLA LYONIZZAZIONE, E' UN MOSAICO DI CELLULE CIASCUNA FUNZIONALMENTE EMIZIGOTE PER L'UNO O L'ALTRO CROMOSOMA X

Le femmine eterozigoti per loci situati sul cromosoma X mostrano un fenotipo a mosaico

(ES. portatrici di retinite pigmentosa legata all'X possono avere nella retina aree alterate frammiste ad aree normali; biopsie muscolari di portatrici di DMD)

L’espressione nelle femmine è variabile ed influenzata dall’inattivazione dell’X

Distrofia Muscolare di Duchenne-Becker

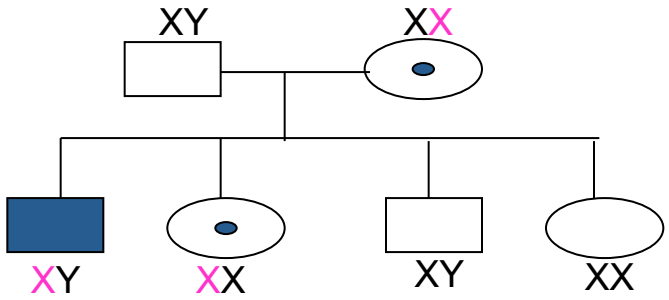


Trasmissione X- linked

- riguarda caratteri codificati da geni posti sul cromosoma X
- Il rischio e la severità della patologia è diverso nei due sessi
- Nelle femmine si possono avere genotipi omozigote ed eterozigote e patologie dominanti o recessive
- I termini X-linked dominante e recessivo si riferiscono solo all'espressione del gene nelle femmine
- La patologia si manifesta in tutti i maschi che ereditano il gene patologico, mentre l'espressione nelle femmine è variabile in virtù dell'inattivazione dell'X

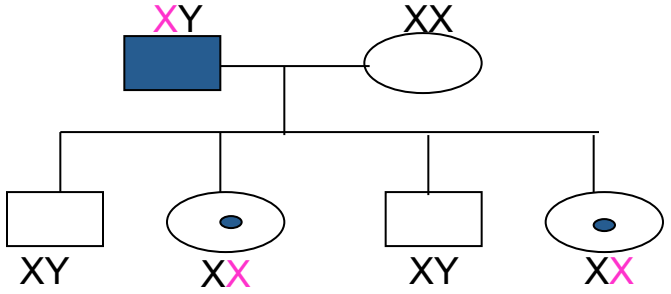
Trasmissione X- linked Recessiva

Madre portatrice



50% dei figli sono malati
50%delle figlie sono portatrici sane

Padre malato



100% dei figli sono normali
100%delle figlie sono portatrici

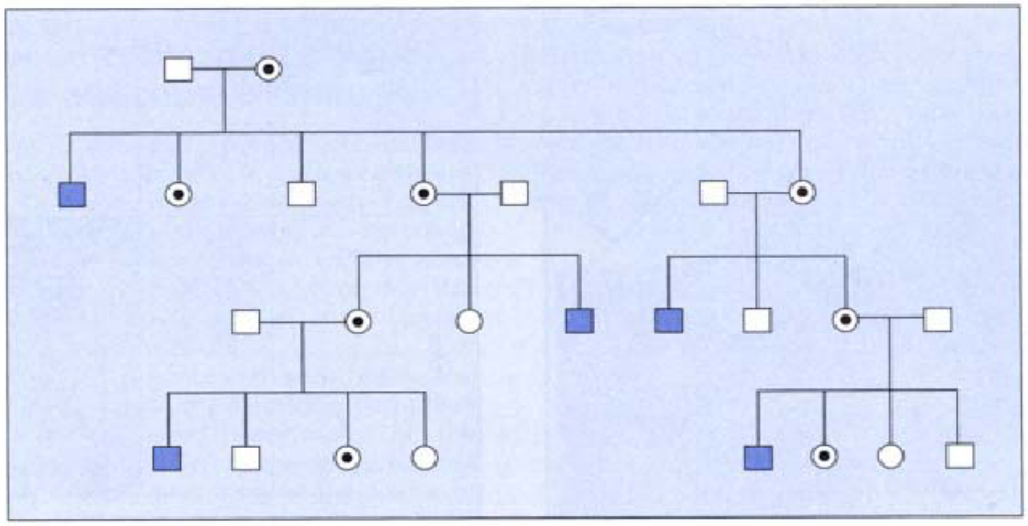
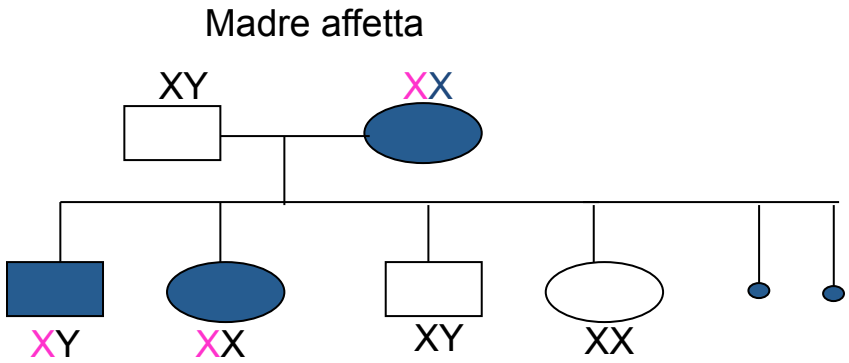


FIG. 5-5 A pedigree showing the inheritance of an X-linked recessive trait. Solid symbols represent affected individuals, and dotted symbols represent heterozygous carriers.

- Gli affetti sono nella grande maggioranza maschi
- I figli maschi di un affetto sono tutti sani (manca la trasmissione M--M)
- Le figlie degli affetti sono tutte portatrici
- I figli maschi di una portatrice sono affetti in proporzione di 1/2, le femmine sono portatrici in proporzione di 1/2
- Il maschio sano non trasmette la patologia
- Le femmine omozigoti affette sono rarissime (maschio affetto che sposa una portatrice)

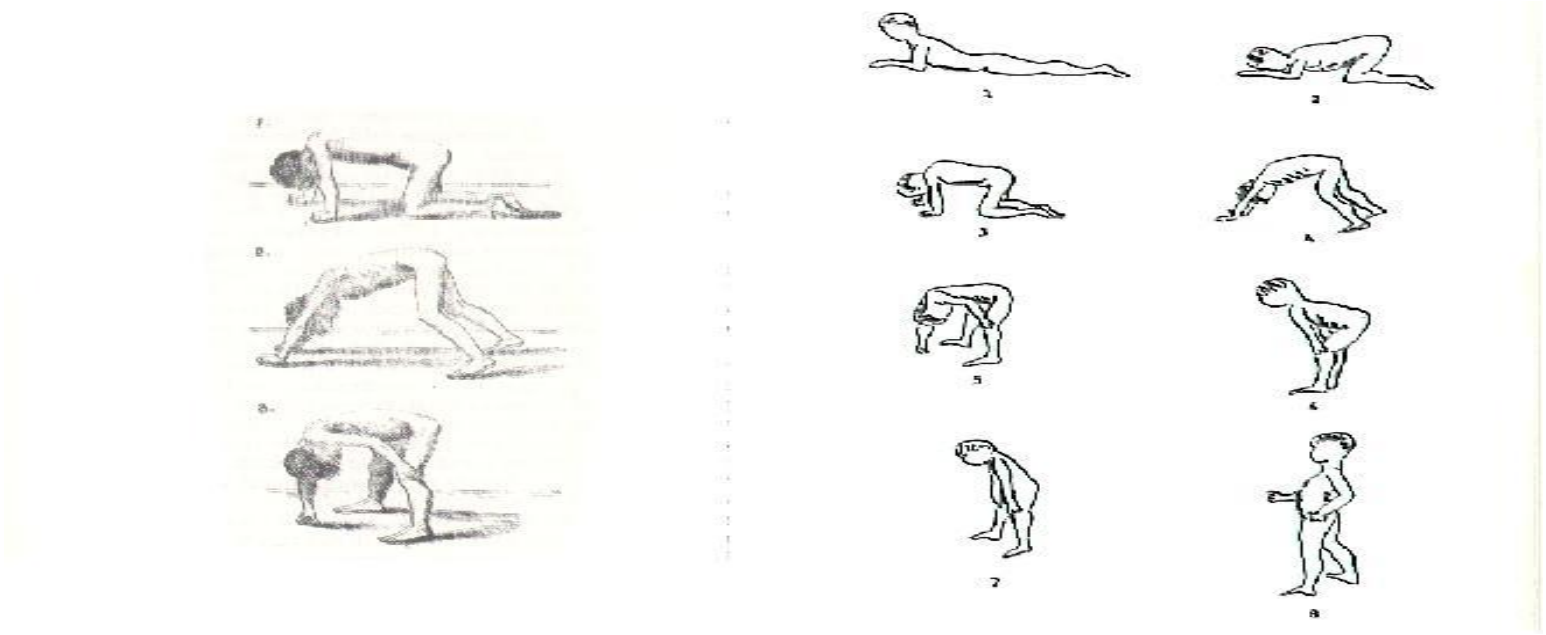
Trasmissione X- linked Dominante



50% dei figli sono malati
50%delle figlie sono malate

- gruppo ristretto di patologie (es rachitismo vit D resistente; incontinentia pigmenti)
- I maschi affetti trasmettono la malattia a tutte le figlie e a nessun figlio (NB per distinzione ereditarietà AD)
- Le femmine affette trasmettono la patologia ad 1/2 dei figli/e
- Nelle fratrie si osserva un eccesso di femmine affette rispetto ai maschi
- In alcune patologie si osserva aumento di abortività spontanea e letalità nei maschi

Distrofia Muscolare di Duchenne

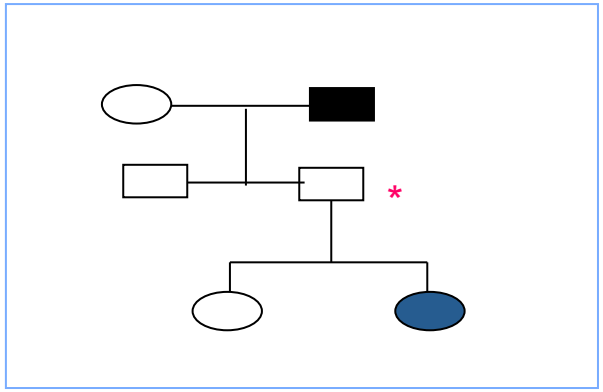


Toe walking

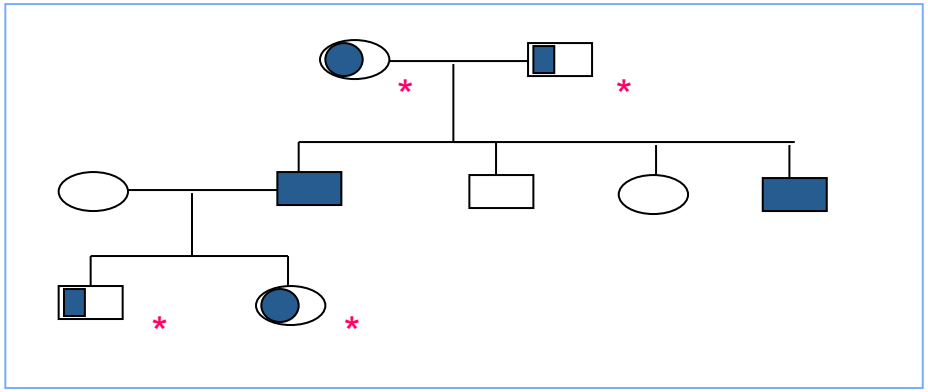
Enlarged calves

Portatori obbligati

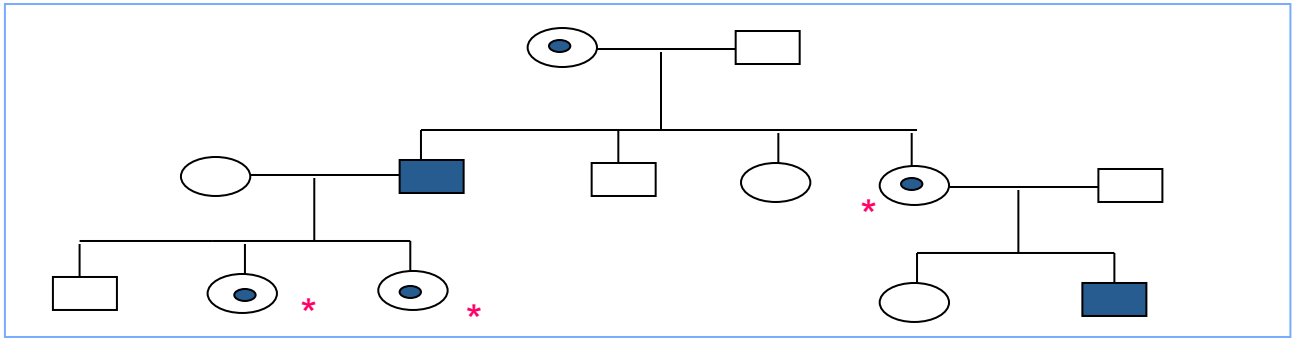
A



B



C



A) EREDITARIETÀ AUTOSOMICA DOMINANTE: ogni individuo che ha un genitore affetto e che ha avuto un figlio affetto deve essere portatore

B) EREDITARIETÀ AUTOSOMICA RECESSIVA: entrambi i genitori e tutti i figli di un individuo affetto sono portatori obbligati

C) EREDITARIETÀ LEGATA AL CROMOSOMA X: sono portatrici obbligate tutte le figlie di un maschio affetto e tutte le donne che hanno avuto un figlio affetto ed hanno almeno un parente di primo grado di sesso maschile affetto