



## INFORMATIVA SUL TEST GENETICO PER MALATTIE GENETICHE DELLO SCHELETRO

Le malattie genetiche dello scheletro derivano da alterazioni nei complessi processi di sviluppo, crescita e omeostasi dell'apparato scheletrico e rappresentano una sfida diagnostica a causa della loro eterogeneità clinica e varietà genetica. Queste patologie presentano età di esordio differenti: in alcuni casi la diagnosi clinica può essere effettuata in fase prenatale, altre forme sono evidenti solo alla nascita o, in alcuni casi, manifestarsi nel periodo postnatale, infantile o nell'età adulta. Nell'ambito delle patologie genetiche dello scheletro, si osservano forme primarie, determinate da alterazioni in geni espressi nel tessuto condro-osseo e forme secondarie, la cui manifestazione scheletrica è una conseguenza di disfunzioni in sistemi o fattori extra-scheletrici. Inoltre, esistono forme sindromiche, in cui è evidente il coinvolgimento di altri organi e talvolta, in queste forme, il fenotipo scheletrico può avere una penetranza incompleta e non manifestarsi in tutti gli individui affetti, o ancora farlo con diversi gradi di severità.

Esiste una straordinaria varietà di meccanismi molecolari alla base delle malattie scheletriche: i geni implicati nella loro manifestazione, infatti, possono codificare sia per proteine strutturali o enzimi sia per fattori di trascrizione o regolatori.

Partendo dalla più recente Nosologia delle malattie genetiche dello scheletro (*Unger S. et al. 2023*) abbiamo sviluppato un test completo per la diagnosi genetica che prevede l'analisi di oltre 600 geni suddivisi in ampi pannelli corrispondenti alle principali categorie di malattie scheletriche e di supporto al clinico nelle diagnosi differenziali più complesse. È altresì possibile richiedere l'analisi di singoli geni o di pannelli genetici correlati a specifici sospetti diagnostici.

Il test è rivolto a tutti i pazienti con anamnesi positiva per una patologia genetica dello scheletro e rappresenta uno strumento utile non solo per corroborare la diagnosi o il sospetto clinico ma anche per determinare le strategie terapeutiche più idonee e valutare le eventuali implicazioni per i familiari.

### PROCEDURA E CARATTERISTICHE DEL TEST

Il test genetico consiste nell'esecuzione di un prelievo di sangue o saliva, nell'estrazione del DNA genomico e nell'analisi dell'intera sequenza codificante e relative giunzioni esone/introne dei geni inclusi nei differenti pannelli.

È possibile richiedere l'analisi dei seguenti pannelli o sottopannelli:

| PANNELLI ESTESI                                                           | SOTTOPANNELLI<br>(inclusi nei pannelli estesi corrispondenti)                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • DISORDINI DELLA MINERALIZZAZIONE E FRAGILITÀ OSSEA                      | • Ipofosfatasi<br>• Osteogenesi imperfetta<br>• Disordini del metabolismo del fosfato<br>• Rachitismo ereditario |
| • DISPLASIE OSSEE SCLEROSANTI                                             | • Osteopetrosi                                                                                                   |
| • DISPLASIE SCHELETRICHE CON BASSA STATURA                                | • Condrodisplasia punctata                                                                                       |
| • DISPLASIE SCHELETRICHE CON ALTA STATURA E/O IPERACCRESIMENTO SEGMENTALE |                                                                                                                  |
| • ANOMALIE SCHELETRICHE CRANIOFACCIALI                                    |                                                                                                                  |
| • ANOMALIE CONGENITE DEGLI ARTI (SINDROMICHE E NON)                       | • Brachidattilia con o senza sindattilia<br>• Polidattilia con o senza sindattilia                               |
| • DISPLASIE EPIFISARIE E/O METAFISARIE                                    |                                                                                                                  |
| • DISPLASIE SCHELETRICHE CON COINVOLGIMENTO VERTEBRALE                    |                                                                                                                  |
| • DISPLASIE SCHELETRICHE "SHORT-RIB"                                      |                                                                                                                  |
| • MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE CON INTERESSAMENTO SCHELETRICO         |                                                                                                                  |
| • SINDROMI CON IPERMOBILITÀ ARTICOLARE                                    |                                                                                                                  |
| • SINDROME DI EHLERS-DANLOS (E CORRELATE) E SINDROMI MARFANOIDI           | • Sindrome di Ehlers-Danlos<br>• Sindrome di Marfan                                                              |

Nel caso in cui sussista un preciso sospetto clinico, è possibile richiedere l'analisi di singoli geni o pannelli di geni associati a specifiche condizioni o sindromi (ad esempio sindrome di Stickler, di Klippel-Feil, di Loeys-Dietz).

I geni contenuti nei diversi pannelli e sottopannelli sono elencati nell'Allegato "Elenco geni Malattie genetiche dello scheletro" (disponibile su richiesta).

Per l'analisi di geni/sospetti diagnostici non inclusi nel suddetto elenco prendere accordi con il laboratorio.

L'analisi è condotta con tecnologia NGS, che presenta sensibilità e specificità analitiche del 99%. Verranno refertate solo le varianti classificate come patogenetiche o probabilmente patogenetiche sulla base delle linee guida di classificazione dell'American College of Medical Genetics and Genomics e, in alcuni casi selezionati, varianti di significato incerto (VUS). Il test permette di individuare piccole variazioni di sequenza (singoli cambiamenti nucleotidici, inserzioni/delezioni di poche paia di basi).

Alcune analisi o alcune fasi dell'analisi potrebbero essere eseguite in *service* presso laboratori esterni accreditati/qualificati/certificati, sulla base delle esigenze del laboratorio.

### POSSIBILI RISULTATI DEL TEST

- Identificazione di varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche: presenza di una o più varianti di significato clinico associate all'indicazione all'indagine.
- Identificazione di varianti di significato incerto (VUS): presenza di una o più varianti per cui non vi sono evidenze sufficienti di patogenicità ma per le quali non si esclude un'associazione con il fenotipo in esame.



- Nessuna variante identificata: non è stata riscontrata alcuna variante di significato clinico noto. Questo risultato non esclude necessariamente un'origine genetica della condizione in esame dovuta alla presenza di varianti non rilevabili con la metodica in esame. Qualsiasi sia il risultato, si raccomanda di discuterlo nell'ambito di una consulenza genetica post-test.

## LIMITI DEL TEST

L'analisi è limitata agli specifici geni compresi nei diversi (sotto)pannelli e riportati nell'Allegato "Elenco geni Malattie genetiche dello scheletro" (disponibile su richiesta).

Questo test non è in grado di rilevare: alterazioni al di fuori delle regioni coperte dal test; riarrangiamenti genomici quali inversioni, conversioni geniche, traslocazioni bilanciate; variazioni nel numero di copie (CNV) (salvo diversamente specificato nel referto); disordini da espansione di triplette; varianti nel DNA mitocondriale; varianti non codificanti oltre le  $\pm 20$  paia di basi dalla giunzione esone-introne (se non diversamente indicato). Inoltre, questo test potrebbe non rilevare: mosaicismi, tratti di ripetizioni mononucleotidiche, indel più grandi di 50 paia di basi e varianti in regioni con una copertura  $\leq 20X$ . Alcuni geni inclusi nel presente test, presentano pseudogeni o segmenti duplicati che possono generare falsi positivi o falsi negativi. In caso di pregresso trapianto di midollo osseo l'analisi su sangue periferico non fornirà un risultato corrispondente al profilo genetico del paziente (richiedere consulenza genetica per eventuali approcci metodologici alternativi). L'analisi e l'interpretazione delle indagini genetiche necessita che la storia medica familiare fornita al laboratorio sia accurata e che ciascun campione inviato al laboratorio corrisponda alla persona indicata sull'etichetta. Un errore nella storia medica familiare o nell'identificazione del campione può portare ad una diagnosi errata.

## TEMPI DI REFERTAZIONE

È prevista l'emissione del referto in circa 12-14 settimane dal ricevimento del campione. Informazioni mancanti o poco chiare potrebbero prolungare i tempi di analisi e di refertazione. In rari casi, si può verificare un prolungamento dei tempi di refertazione dovuto alla necessità di ripetere alcune fasi di lavorazione o la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo.

## PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Personal Genomics considera i risultati del test assolutamente confidenziali. Tutti i suoi dati personali saranno trattati secondo quanto stabilito dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (privacy): D. Lgs. 196/2003 e Reg. UE 2016/679 e loro s.m. e i. Si veda in proposito l'apposito consenso informato allegato.

Utilizzo delle informazioni. I dati anonimizzati relativi alle pratiche standard (controllo qualità, procedure operative, standard di laboratorio) ed alle informazioni genetiche, ottenute nel corso dell'analisi, potranno essere utilizzate da Personal Genomics, previo suo consenso, per monitorare e migliorare il processo di sequenziamento del DNA e di interpretazione dei dati. In tutti i casi, l'utilizzo dei dati avverrà nel pieno rispetto delle normative vigenti.

Ricerca. Personal Genomics impiega le più moderne tecnologie e i più avanzati database oggi disponibili, che sono tuttavia ancora limitati, e che richiedono un costante sviluppo. Per rendere sempre più precisa e completa l'interpretazione dei risultati, Personal Genomics chiede che Lei acconsenta all'utilizzo del Suo campione residuo e delle Sue informazioni sanitarie, inclusi i dati genetici, a fini di ricerca. Il campione ed i dati ad esso correlati saranno naturalmente anonimizzati e questo processo, fondamentale per un costante miglioramento dell'interpretazione, sarà applicato nel pieno rispetto della normativa vigente. Lei ha comunque la possibilità di ritirare il suo implicito consenso all'utilizzo dei suoi dati per scopi di ricerca in qualsiasi momento, scrivendo a [pg@pec.personalgenomics.it](mailto:pg@pec.personalgenomics.it). Può tuttavia decidere che sia il campione residuo sia i suoi dati anonimizzati non vengano utilizzati da Personal Genomics a scopo di ricerca esprimendo la sua volontà nel consenso allegato.

**Allegato**  
**"Elenco geni Malattie genetiche dello scheletro"**

| PANNELLO ESTESO:<br>DISORDINI DELLA MINERALIZZAZIONE E FRAGILITÀ OSSEA (200 GENI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABCC6*, ACVR1, AEBP1, AGA, AHSB, ALPL, ANAPC1*, ANKH, ANOS, ANO6, ANTXR2, AQP1, ARHGAP25, ASXL1, ATP6V0A2, ATP7A*, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BANF1, BGLAP, BMP1, BMP2, BMP2K, BMP4, BMP6, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, CA2, CASR, CCDC134, CCN3, CDC73, CDH11, CHRNA1, CHRND, CHRN3, CHST3, CLCN5, CLCN7, CLEC3B, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COPB2, COX4I2, CREB3L1, CRTAP, CTNNA1, CTSK, CYP27B1, CYP2R1, CYP3A4, DCN, DCSTAMP, DDRGK1, DDX58, DMP1, DSPP, ECM1, EFEMP2, EFN2, ENPP1, EPHB4, FAH, FAM20C, FBLN5, FBN1, FGF23, FGFR1, FKBP10, FKBP11, FN1, FOXC2, FZD9, GALNT3, GCM2, GGCX, GGPST1, GNAS, GNPAT, GORAB, HNF4A, HNRNPA1*, HNRNPA2B1, HNRNPC, IBSP, IDH1, IDH2, IFIH1, IFITM5, IL6ST, ITGB1*, ITGB1BP1, KCNMA1, KDEL2, KL, LBR, LIFR, LPIN2, LRP5, LRP6, LRRK1, LTBP1, LUM, MBTPS2, MEPE, MESD, MGP, MMP14, MMP2, MTAP, MTX2, MYCN, MYH3, NFIX, NHERF1, NOTCH2*, NTSE, OCRL, OGN, OMD, OPTN, OSTM1, OSTN, P3H1, P4HB, PDGFRB, PFN1, PGAP2, PGAP3, PHEX, PHOSPHO1, PIGO, PIGV, PIGW, PIGY, PLEKHM1*, PLOD1, PLOD2, PLOD3, PLS3, POLR3A, PORCN, PPA1, PPIB, PRDM5, PTH1R, PYCR1, RECQL4, RIN2, RIN3, RUNX2, SAMD9, SEC24D, SEMA4D, SERPINF1, SERPINH1, SFRP4, SGK3, SGMS2, SLC20A2, SLC29A3, SLC34A1, SLC34A3, SLC39A13, SLC4A2, SLC8A1, SMPD3, SMS, SNX10, SOX9, SP7, SPARC, SPP1, SQSTM1, STMP1, TAPT1, TCIRG1, TENT5A, THBS2, TMEM38B, TNF, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TREM2, TRIP11, TRPV6, TYROBP, UNC45A, VCP, VDR, WNT1, WNT3A, XLT2, YY1AP1*, ZNF469, ZNF687 |                                                                                                                                                                                        |
| SOTTOPANNELLI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                        |
| <b>IPOFOSFATASIA (SINGOLO GENE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ALPL                                                                                                                                                                                   |
| <b>OSTEOGENESI IMPERFETTA (25 GENI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | BMP1, CCDC134, COL1A1, COL1A2, CREB3L1, CRTAP, FKBP10, IFITM5, KDEL2, LRP5, MBTPS2, MESD, P3H1, P4HB, PLOD2, PLS3, PPIB, SEC24D, SERPINF1, SERPINH1, SP7, SPARC, TENT5A, TMEM38B, WNT1 |
| <b>DISORDINI DEL METABOLISMO DEL FOSFATO (19 GENI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ALPL, CLCN5, CYP27B1, CYP2R1, DMP1, ENPP1, FGF23, FGFR1, GALNT3, HNRNPC, KL, MEPE, NHERF1, PHEX, SAMD9, SLC20A2, SLC34A1, SLC34A3, VDR                                                 |
| <b>RACHITISMO EREDITARIO (15 GENI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CLCN5, CYP27B1, CYP2R1, DMP1, ENPP1, FGF23, HNRNPC, NHERF1, OCRL, PHEX, SGK3, SLC34A1, SLC34A3, TNFRSF11B, VDR                                                                         |

  

| PANNELLO ESTESO:<br>DISPLASIE OSSEE SCLEROSANTI (89 GENI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABCC9, ACP5, ADGRE5*, AMER1, ANKH, ANOS, BMP1, CA2, CLCN7, COL1A1, COX4I2, CSF1, CSF1R, CTSK, DCSTAMP, DHCR24, DLX3, DMP1, DVL1, EBP, EIF2AK3, ENPP1, FAM111A, FAM20C, FERMT3, FGF23, FLNA, GALNT3, GJA1, GNAS, HGSNAT, HHAT, HNRNPA1*, HNRNPA2B1, HPGD, HSPG2, IKBKG*, KL, LBR, LEMD3, LMNA, LPIN2, LRP4, LRP5, LRRK1, MAP2K1, MAP3K7, MGP, MTAP, NAGLU, OPTN, OSTM1, PFN1, PHEX, PLEKHM1*, POLR3B, POLR3GL, PTSS1, PTH1R, RASGRP2, RIN3, RUNX2, SETBP1, SFRP4, SGSH, SIK3, SLC26A2, SLC29A3, SLC39A14, SLC4A2, SLC20A1, SNX10, SOST, SP7, SQSTM1, STMP1, TBCE, TBXA1, TCIRG1, TGFBI, TMEM53, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TONSL, TRAPPC2, TRPS1, VCP, ZNF687 |                                                                                                                                                                                                                  |
| SOTTOPANNELLI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>OSTEOPETROSI (28 GENI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | AMER1, ANKH, CA2, CLCN7, CTSK, DLX3, FAM20C, FERMT3, GJA1, LEMD3, LRP4, LRP5, LRRK1, OSTM1, PLEKHM1*, PTSS1, PTH1R, RASGRP2, SLC29A3, SLC4A2, SLC20A1, SNX10, SOST, TCIRG1, TGFBI, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11 |
| <b>MALATTIA DI PAGET (3 GENI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SQSTM1, TNFRSF11A, ZNF687                                                                                                                                                                                        |

  

| PANNELLO ESTESO:<br>DISPLASIE SCHELETRICHE CON BASSA STATURA (173 GENI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ACAN, ACP5, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS2, AFF3*, AGPS, ALPL, ANAPC1*, ANKRD11*, ARSL, ATR, B3GAT3, B4GALT7, BGN, BMP2, BMPER, BMPR1B, BPNT2, CA2, CANT1, CCDC8, CN6, CDC45, CDC6, CDKN1C, CDT1, CENPE, CENP1, CEP120, CEP152, CEP63, CFAP410, CHST11, CHST3, COG4, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL27A1, COL2A1, COMP, CPLANE1, CRIPT, CTSK, CUL7, DAAM2, DDR2, DDRGK1, DLL3, DNA2, DONSON, DVL1, DVL3, EBP, EIF2AK3, FAM111A, FAR1, FBN1, FGD1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLNB, FN1, FZD2, GDF5, GINS2, GMNN, GNAS, GNPAT, GORAB, GPC6, GPX4, GSC, GZF1, HES7, HS2ST1, HSPG2, HYAL1, ID4, IFT140, IFT57, IHH, INPPL1, KDM6A, KIF22, KIF5B, KIF7, KMT2D, LAMAS, LARP7, LBR, LFNG, LMBR1, LTBP2, MAB21L2, MAP3K7, MATN3, MCM3, MCM5, MCM7, MESP2, MGP, MIR140, MMP13, MMP9, NANS, NBAS, NIN, NKX3-2, NLRP3, NPR2, NSDHL, NSMCE2, NXN, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, PAM16, PAPSS2, PCNT, PCYT1A, PDE4D, PEX5, PEX7, PHEX, PIK3R1, POC1A, POLE, PRKAR1A, PRKG2, PTSS1, PTH1R, PTPN11, PYCR1, RBBP8, RECQL4, RIPPY2, RMRP, RNU4ATAC, ROR2, RPS6KA3, RSPRY1, RUNX2, SCUBE3, SEC24D, SH3PD2B, SHOX, SLC10A7, SLC26A2, SLC35B2, SLC39A13, SLC50A1, SMAD4, SMARCA1, SOX9, SRCAP, SULF1, TAB2, TBCE, TBX22, TNFRSF11B, TONSL, TRAIP, TRAPPC2, TRIP11, TRPV4, WNT5A, WNT7A, XRCC4, XLT1 |                                                           |
| SOTTOPANNELLI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |
| <b>CONDRODISPLASIA PUNCTATA (10 GENI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | AGPS, ARSL, EBP, FAR1, GNPAT, LBR, MGP, NSDHL, PEX5, PEX7 |

  

| PANNELLO ESTESO:<br>DISPLASIE SCHELETRICHE CON ALTA STATURA E/O IPERACCRESIMENTO SEGMENTALE (63 GENI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ACTB, AKT1, AKT2, APC, ASAH1, ATP6V1A, C1R, CANT1, CDKN1C, CHST14, COL1A2, COL2A1, COL6A1, DDRGK1, DNA2, DNMT3A, DSE, EED, EFEMP2, EZH2, FBLN5, FBN1, FBN2, FGFR3, FKBP14, GLI3, GNAS, GPC3, GPC4, HNRNPK, HPGD, HSPG2, IHH, IPO8, KIF7, LRP4, MAN2B1, NF1, NFIX, NPR2, NPR3, NSD1, NSDHL, PDGFRB, PLOD1, POLR3A, POR, PRKAR1A, SETD2, SKI, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMS, SOST, SUZ12*, TGFBI, TGFBI2, TGFBI3, TGFBR1, TGFBR2, TPM2, ZNF469 |  |

| SOTTOFAMILIE                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BRACHIDATTILIA CON O SENZA SINDATTILIA (48 GENI)</b> | <i>ARID1A, ARID1B, BMP2, BMPR1B, BPNT2, CHRNA1, CHRND, CHST11, CHSY1, CILK1, CPLANE1, CREBBP, EP300, ERF, EXT1, FGD1, GDF5, GPC4, HDAC4, HOXA13, HOXD13, IFT140, IHH, KCNJ2, KMT2D, LMNA, LTBP1, MIR140, MYCN, NOG, PAX3, PDE3A, PIGV, POC1A, PRMT7, PTCH1, PTHLH, RMRP, RNU4ATAC, ROR2, SH3PXD2B, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SRCAP, TBCTD24, TGDS, TRPS1</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>POLIDATTILIA CON O SENZA SINDATTILIA (86 GENI)</b>   | <i>B9D2, BHLHA9, C2CD3, CC2D2A, CCNQ, CEP120, CEP290, CILK1, CKAP2L, CPLANE1, CREBBP, CSPP1, DDX59, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2L1, EBP, EFTUD2, EVC2, FBLN1, FGF10, FGF16, FGFR2, FGFR3, FLNA, FMN1, GDF5, GJA1, GLI1, GLI2, GLI3, GPC3, GREM1, HNRNPK, HOXA13, HOXD13, IFT122*, IFT140, IFT172, IFT43, IFT52, IFT57, IFT80, IFT81, IHH, INTU, KIAA0586, KIAA0753, KIAA0825, KIF7, LBR, LMBR1, LRP4, MAP3K20, MAPKAPK5, MKS1, NEK1, OFD1, PITX1, PORCN, PRKACA, PRKACB, RAB23, RBBP8, RPGRIP1L, SALL1, SALL4, SETBP1, SHH, SMO, SMOC1, TBX3, TCTN2, TCTN3, TMEM107, TMEM216, TMEM231*, TMEM67, TRAF3IP1, TTC21B, WDR19, WDR35, WNT7A, ZIC3, ZSWIM6</i> |

| PANNELLO ESTESO:<br>DISPLASIE SCHELETRICHE CON COINVOLGIMENTO VERTEBRALE (138)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| ACAN, ACP5, ACTB, ACVR1, AEBP1, AFF4, AIFM1, ALG9, ANKRD11*, BMPER, BNIP1, BPNT2, CCN6, CDC45, CDK10, CFAP410, CHRNA1, CHRND, CHRNG, COG1, COL11A1, COL27A1, COL2A1, DDR2, DDRGK1, DLL3, DVL1, DVL3, DYM, EBP, EIF2AK3, ELMO2, ENPP1, EXTL3, FANCB, FGD1, FGFR1, FGFR2, FLNA, FLNB, FN1, FZD2, GDF3, GDF5, GDF6, GLI3, GNPAT1, GPC3, GPC4, GPX4, HAAO, HES7, HHAT, HNRNPK, HOXD13, HSPA9, IARS2, IKBKG*, IL1RN, INPPL1, JAG1, KDM6A, KMT2D, KYNU, LARP7, LBR, LFNG, LONP1, LRP4, LTBP3, MAFB, MAP3K7, MATN3, MBTPS1, MBTPS2, MEOX1, MESP2, MID1, MNX1, MYH3, MYO18B, NADSYN1, NALCN, NANS, NBAS, NKX3-2, NMINAT1, NOG, NOTCH2*, NPR2, NXN, ORC1, PAM16, PCYT1A, PGM3, PISD, PLCB3, POCTA, POR, PTCH1, PTDSS1, PTK7, RAB33B, RAD21, RBM8A, RINT1, RIPPPLY2, RMRP, RNU4A, TAC, ROBO3, ROR2, RPL13, RPS6KA3, RSPRY1, SALL4, SBD5, SH3PXD2B, SLC26A2, SLC35D1, SLC39A13, SMAD4, SMARCA1, SNRPB, TBC1D24, TBX5, TBX6, TMC01, TMEM165, TNNI2, TNN3, TONSL, TRAPPC2, TRIP11, TRPV4, UFS2, WNT5A, WNT7A, ZIC3 |                                     |
| SOTTOPANNELLI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |
| SINDROME DI KLIPPEL-FEIL (5 GENI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | GDF3, GDF6, MEOX1, MYO18B, RIPPPLY2 |

**DISPLASIE SCHELETRICHE "SHORT-RIB" (68 GENI)**

*ALPL, ATP7A\*, C2CD3, CEP120, CFAP410, CILK1, COL11A1, COL11A2, COL2A1, CSPP1, CUL7, DDR2, DDRGK1, DYNC2H1, DYNC211, DYNC212, DYNC2L11, DYNLT2B, EVC, EVC2, EZH2, FGFR3, FIG4, FLNA, GNPTAB, GPC3, GPC4, GPX4, GRK2, HSPG2, IFT122\*, IFT140, IFT172, IFT43, IFT52, IFT80, IFT81, IHH, INPPL1, INTU, KIAA0586, KIAA0753, LAMA5, LBR, LMX1B, NEK1, NKX3-2, NSDHL, ORC1, ORC6, PAM16, PLCB3, PORCN, PTH1R, RUNX2, SF3B4, SLC26A2, SLC35D1, SMO, TAPT1, TRAF3IP1, TRIP11, TRPV4, TRPV6, TTC21B, VAC14, WDR19, WDR35*

**PANNELLO ESTESO:**
**MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE CON INTERESSAMENTO SCHELETRICO (27 GENI)**

*ADAMTSL2, AGA, ARSB, ARSK, ASAH1, CTSA, FUCA1, GALNS, GBA\*, GLB1, GNPTAB, GNPTG, GNS, GUSB, HGSNAT, HYAL1, IDS\*, IDUA, MAN2B1, MANBA, NAGLU, NEU1, SGSH, SLC17A5, SUMF1, TMEM251, VPS33A*

**PANNELLO ESTESO:**
**SINDROMI CON IPERMOBILITÀ ARTICOLARE (98 GENI)**

*ABL1, ADAMTS2, AEBP1, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP7A\*, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BGN, BMP1, BPNT2, C1R, C1S, CANT1, CDC6, CHST14, CHST3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COLEC11, COMP, CREB3L1, CSGALNACT1, CUL7, DDRGK1, DNMT3A, DSE, EED, EFEMP1, EFEMP2, ELN, EXOC6B, FBLN5, FBN1, FGD1, FKBP10, FKBP14, FLNA, FLNB, GORAB, GZF1, IFITM5, IL6ST, IPO8, KDELR2, KDM6A, KIF22, KMT2D, LRP5, LTBP1, LTBP4, MAP3K7, MED12, NPR3, NSD1, NSDHL, PIK3R1, PLOD1, PRDM5, PYCR1, RIN2, RMRP, RPS6KA3, SKI, SLC10A7, SLC2A10, SLC35B2, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, SMS, SRCAP, TAB2, TGFB2, TGFB3, TGFB3, TGFB3, THBS2, TNXB\*, TONSL, TRIP11, XYLT1, ZDHHC9, ZNF469*

**PANNELLO ESTESO:**
**SINDROME DI EHLERS-DANLOS (E CORRELATE) E SINDROMI MARFANOIDI (70 GENI)**

*ABL1, ACTA2, ADAMTS2, AEBP1, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP7A\*, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BGN, C1R, C1S, CHST14, CHST3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL9A1, COL9A2, COL9A3, DSE, EFEMP1, EFEMP2, ELN, FBLN5, FBN1, FBN2, FKBP14, FLNB, FOXE3, GORAB, IPO8, LOX, LTBP2, LTBP4, MAT2A, MFAP5, MYH11, MYLK, NPR3, PLOD1, PRDM5, PRKG1, PYCR1, RIN2, ROBO3, SKI, SLC2A10, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, SMS, TGFB2, TGFB3, TGFB3, TGFB3, THBS2, TNXB\*, ZNF469*

**SOTTOPANNELLI:**

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SINDROME DI EHLERS-DANLOS (tutti i tipi) (21 GENI)</b> | <i>ADAMTS2, AEBP1, B3GALT6, B4GALT7, C1R, C1S, CHST14, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, DSE, FKBP14, PLOD1, PRDM5, SLC39A13, THBS2, TNXB*, ZNF469</i>                                                                               |
| <b>SINDROME DI MARFAN (e correlate) (34 GENI)</b>         | <i>ABL1, ACTA2, BGN, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3, FBN1, FBN2, FOXE3, IPO8, LOX, MAT2A, MFAP5, MYH11, MYLK, NPR3, PLOD1, PRKG1, SKI, SLC2A10, SMAD2, SMAD3, SMS, TGFB2, TGFB3, TGFB3, TGFB3</i> |
| <b>SINDROME DI LOEYS-DIETZ (7 GENI)</b>                   | <i>IPO8, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB3, TGFB3</i>                                                                                                                                                                                               |
| <b>SINDROME DI STICKLER (6 GENI)</b>                      | <i>COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3</i>                                                                                                                                                                                             |

*\*questi geni presentano pseudogeni o regioni di omologia di estensione variabile, pertanto, la percentuale di genotipizzazione (con profondità di lettura >10X) risulta inferiore al 100%. La sensibilità nel rilevare le varianti in tali geni è limitata. I dettagli delle regioni interessate possono essere forniti su richiesta.*