



MedVZ Medizinisches Versorgungszentrum am Universitätsklinikum Leipzig gGmbH  
MedVZ gGmbH | Liebigstraße 20 | 04103 Leipzig

Frau  
Dr. med. XX  
Universitätsklinikum YY



#### MedVZ

Medizinisches Versorgungszentrum  
am Universitätsklinikum Leipzig gGmbH  
Fachbereichsleiter: Prof. Dr. med. Johannes Lemke  
Prof. Dr. med. Rami Jamra  
Dr. med. Konrad Platzer  
Dr. med. Franziska Schnabel  
Dr. med. Vincent Strehlow

Ambulanz: Semmelweisstraße 14, 04103 Leipzig  
Labor: Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Telefon: +49 341 97 23840 (Sprechstunde)  
+49 341 97 23844 (Befundanfragen)  
Fax: +49 341 97 23839  
E-Mail: humangenetik@medvz-leipzig.de

Leipzig, den 26.02.2026

Untersuchungsgrund: Verdacht auf genetisch bedingte Entwicklungsstörung

**Diagnostik:** Exom-Sequenzierung und Auswertung aller klinisch relevanten Gene bezüglich Punktvarianten (SNV) und Kopienzahlvarianten (CNV)

|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Nachname, Vorname, *TT.MM.JJJJ ♀ | LaborNr: 1111111-2222222-3333333 |
| Diagnostik aus Blut, EDTA vom    | Laboreingang: Auftrag:           |

**Symptome:** Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung, cMRT schmaler Balken, diskrete Myelinisierungsverzögerung, unspezifische Gliosen, körperlich unauffällig, keine größeren Fehlbildungen, keine sichere Dysmorphie

**Familienanamnese:** Eltern nicht konsanguin, 8-jähriger Halbbruder mütterlicherseits Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Autismus und Epilepsie, 7-jähriger Bruder Entwicklungsverzögerung ähnlich wie Index

**Erhobener Befund:** Kein Nachweis einer klinisch relevanten Punktvariante (SNV).  
Kein Nachweis einer klinisch relevanten, mehrere Gene umfassende Kopienzahlvariation (CNV). Karyotyp: seq(X,1-22)x2.

|                        |                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Interpretation:</b> | Eine genetische Ursache konnte nicht identifiziert werden.<br>Weil mittels der durchgeführten Methode nicht alle genetischen Ursachen identifizierbar sind, ist eine Ausweitung auf eine Genom-Sequenzierung sinnvoll. |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Um eine Trio-Genom-Sequenzierung einleiten zu können, fehlen uns noch

- Mehr klinische Information zum Index (z.B. Arztbriefe)
- Klinische Information zu den Eltern (insbesondere mild ausgeprägte Symptome)
- EDTA-Blutproben der Eltern und, wenn möglich, Überweisungsscheine von den Eltern
- Einwilligungserklärung zur Identifizierung von seltenen Erkrankungen (s. unsere Webseite und anbei)
- Alternativ ist eine Aufnahme ins Modellvorhaben nach vorheriger persönlicher Vorstellung des Indexpatienten in unserer Sprechstunde möglich. Zur Anmeldung/Terminvereinbarung bitten wir um Kontaktaufnahme über [seltene.erkrankungen@medizin.uni-leipzig.de](mailto:seltene.erkrankungen@medizin.uni-leipzig.de).

Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen gerne auch telefonisch zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Facharzt für Humangenetik

Facharzt für Humangenetik

wiss. Mitarbeiter

Die Informationen auf dieser Seite sind essentiell und für Laien möglichst verständlich dargestellt. Auf den nachfolgenden Seiten führen wir weitere Informationen aus, welche vorrangig an die betreuenden Ärzte gerichtet sind. Nach §10 und §15 Gendiagnostikgesetz (GenDG) muss zur Mitteilung des Befundes der genetischen Untersuchung eine genetische Beratung angeboten werden.

## Methoden

### Wichtige Informationen zur Aussagekraft der Untersuchung

#### 1. Umfang und Qualität der Analysen

Im Rahmen einer Exom-Sequenzierung wird die Basenabfolge von praktisch allen kodierenden Abschnitten des Genoms mittels Next Generation Sequencing (NGS) bestimmt, wobei mind. 99 % der Zielsequenzen mind. 20-fach abgedeckt werden. Methodisch bedingt kann daher keine lückenlose Anreicherung aller vorhandenen Varianten des Exoms garantiert werden, insbesondere in GC-reichen Regionen (z.B. häufig das erste Exon) oder bei Pseudogenen. Bezüglich Punktvarianten oder kleinen Deletionen und Duplikationen, welche nur ein Gen betreffen, fokussieren wir uns im Rahmen der diagnostischen Auswertung auf ca. 5000 Gene, die mit einem Krankheitsbild beim Menschen bereits assoziiert wurden (aktuell MorbidGenes\_v2026-02.1). In diesem Panel enthaltene Gene und deren klinisch relevante Varianten können auf der Webseite eingesehen werden: <https://morbidgenes.uni-leipzig.de/>. Die Größe des Panels beträgt 12,2 Megabasen. Methodisch bedingt kann nicht jedes Exon dieser Gene vollständig abgedeckt werden. Derzeit sind 28 Gene zu mehr als 10% nicht abgedeckt. Eine Liste dieser Gene ist auf unserer Webseite hinterlegt: <https://tinyurl.com/2km4ewse>. Bei Varianten mit zweifelhafter Qualität führen wir eine Validierung mit einer zweiten Methode (z.B. Sanger, MLPA oder qPCR) durch, bevor wir berichten. Der im Befund angegebene Karyotyp reflektiert nicht jede identifizierte Variante bei der untersuchten Person. Unerwähnte Varianten können Normvarianten, Polymorphismen oder seltene Veränderungen sein, die soweit beurteilbar ohne klinische Relevanz für den Patienten sind. Weitere Information bezüglich der Priorisierungsansätze sind unten dargestellt.

#### 2. Angewendete Methoden

- Next-Generation-Sequencing nach Probenvorbereitung mittels Twist Library Preparation EF Kit 2.0 und Twist Universal Adapter System - TruSeq Compatible, 96 Samples Plate A-D und Anreicherung mittels Twist Exome 2.0 plus Comp Exome spike-in, Twist Mitochondrial Panel, Twist CNV Backbone spike-in Panel (50kb) sowie Twist Custom spike-in Panel (Design ID: TE-93140523). Probenidentifikation mittels Nimagen RC-PCR-Assay. Sequenzierung auf NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit; Sequencer: Illumina NovaSeq 6000.
- Mittels der Software Varfeed und Varvis wurden die Rohdaten der Sequenzierung in einer bioinformatischen (end to end) pipeline bearbeitet, genetische Varianten identifiziert und annotiert (Limbus Medical Technologies, varvis® 2.7.3 / fc9-0a9-00b, genomische DNA: SNVs Sensitivität 98.7%, PPV 99.4%; InDels Sensitivität 89.4%, PPV 78.5%; mitochondriale DNA: Sensitivität 99.5%, PPV 99.6% bei einem Detektionslimit von 2% Heteroplasmiegrad bei einer coverage von 1200x). Eine Annotation der Exon-Intron Übergänge ist bis +/-50bp möglich. CNVs werden mit dem Tool Varfeed CNV (Limbus Medical Technologies, varvis® 2.7.3 / 8a2-0a9-080, Sensitivität 99.3%, PPV 89.9%) identifiziert. Komponenten des Algorithmus basieren auf der Beschreibung von Talevich et al., 2014, PMID: 27100738.
- Die Priorisierung der Varianten und CNVs führten wir basierend auf klinischen (Überlappung mit angegebenen Symptomen, Familienanamnese) und Varianten-basierten Kriterien durch (Frequenz in der Allgemeinbevölkerung (Database of Genomic Variants, Decipher, GnomAD, ISCA, als auch in-house-Databank), Listung in öffentlichen Datenbanken (OMIM, PubMed, HGMD, ClinVar, HerediCare etc.), Konservierungsgrad, Einfluss auf das gebildete Protein inclusive in silico Analysen (Proteinfunktion), den in der CNV betroffenen Genen (kodierend oder nicht, in OMIM oder nicht, tolerant für Haploinsuffizienz/Triplosensitivität oder nicht, etc.), dem Einfluss auf das Protein sowie basierend auf den Zusammenhängen mit bekannten Krankheitsbildern durch. Eine abschließende Aussage über die klinische Relevanz der berichteten Varianten obliegt oft dem Auftraggeber (sog. retrospektive Phänotypisierung), weil uns das gesamte klinische Bild in aller Regel nicht vorliegt.
- Wir führten im Morbid Genes Panel bzw. bei o.g. Zielgenen im Panel eine Analyse zur Identifizierung von Einzelexon-Deletionen und Duplikationen durch. Hierbei ist die Identifizierung von Deletionen von zwei oder mehr konsekutiven Exons wahrscheinlich und von nur einem Exon oft möglich, aber nicht garantiert. Bei vom Einsender bestimmten Verdachtsdiagnosen von wenigen Genen (unter 100) ist eine zuverlässige Aussage über alle Exons hinweg möglich.
- Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgte nach HGVS oder ggf. ISCN 2024, Bestimmung genomischer Positionen nach hg38.
- Klassifikation der berichteten Varianten nach Richards et al., 2015 (Genet Med, PMID: 25741868), sowie aktuelle ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification und ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendations. Klassifikation mitochondrialer Varianten nach McCormick et al. 2020 (PMID: 32906214)
- Eine Liste der nachgewiesenen CNVs, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht als krankheitsverursachend beurteilt wurden, ist auf Anfrage erhältlich.
- Schwache Mosaik, balancierte Aberrationen, Punktmutationen, Imprinting-Defekte und Aberrationen in Regionen, die nicht abgedeckt sind (z.B. Heterochromatinbereich) werden mit dieser Methode nicht erfasst.
- Re-Evaluierungen finden nicht automatisch statt. Falls Sie an einer Re-Evaluierung interessiert sind, bitten wir um Rückmeldung.

#### 3. Informationen zu den Zufallsbefunden

Sofern vorhanden und vom Patienten erwünscht, teilen wir im Rahmen von separaten Zufallsbefunden (wahrscheinlich) pathogene Varianten in sog. actionable genes mit, da diese zu behandelbaren Erkrankungen beziehungsweise zu Empfehlungen für spezifische Vorsorge-Programme führen können (aktuell gemäß SF v3.3, PMID: 40568962). Tumor-Syndrome: APC, RET, BRCA1, BRCA2, PALB2, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, MAX, TMEM127, BMPR1A, SMAD4, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MEN1, MUTYH, NF2, STK11, PTEN, RB1, TSC1, TSC2, VHL, WT1, kardiovaskuläre Erkrankungen: FBN1, TGFBRI, TGFBRI2, SMAD3, ACTA2, MYH11, PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, RYR2, CASQ2, TRDN, TNNT2, LMNA, FLNC, TTN, BAG3, DES, RBM20, TNNC1, PLN, COL3A1, LDLR, APOB, PCSK9, MYH7, MYBPC3, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, MYL2, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CALM1, CALM2, CALM3, Stoffwechselstörungen: BTBD, CYP27A1, GLA, OTC, GAA, ABCD1, weitere Phänotypen: HFE, ACVRL1, ENG, RYR1, CACNA1S, HNF1A, RPE65, ATP7B, TTR. Bitte beachten Sie, dass damit kein vollständiger Ausschluss von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in den o.g. Genen garantiert werden kann.