



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 Zahnauffälligkeiten

Diagnostik: Exom-Sequenzierung und Auswertung aller klinisch relevanten Gene

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

Symptome: Ankylose der Molaren, Mikrodontie. Bis zur Pubertät Rheuma (Juvenile Idiopathic Arthritis, Morbus Still)

Familienanamnese: Mutter und Großmutter ebenfalls betroffen

Erhobener Befund: Eine heterozygote, pathogene Variante: c.1234del, p.(Val412Cysfs*94) im *PTH1R*-Gen

Interpretation: Eine *PTH1R*-assoziierte Erkrankung konnte molekulargenetisch bestätigt werden

Empfehlung: klinische Einschätzung bezüglich der Diagnose

Weitere Aspekte: Eine Segregationsanalyse bei den Eltern ist möglich.

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

Mit freundlichen Grüßen

Facharzt für Humangenetik

Facharzt für Humangenetik

wiss. Mitarbeiterin

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.

MedVZ Medizinisches Versorgungszentrum am Universitätsklinikum Leipzig gGmbH: Liebigstraße 20 | 04103 Leipzig
Telefon: 0341 9712300 | Telefax: 0341 9712309 | E-Mail: info@medvz-leipzig.de | Internet: www.medvz-leipzig.de
Geschäftsführung: PD Dr. med. habil. Nikolaus von Dercks, Medizinischer Geschäftsführer | Sandra Ebert, Kaufmännische Geschäftsführerin
Gesellschafter: Universitätsklinikum Leipzig AöR | Sitz der Gesellschaft: Leipzig | Amtsgericht: Leipzig HRB 23685 Steuernummer: 231-124-01008
Bankverbindung: DKB Deutsche Kreditbank AG | IBAN: DE 18 1203 0000 0019 4576 21 | BIC: BYLADEM1001



Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Befundes und Beurteilung

Gen, OMIM, Erbgang	Variante (hg38)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG
<i>PTH1R</i> Failure of tooth eruption, primary (#125350) autosomal dominant	3:46902546 NM_000316.3 c.1234del p.(Val412Cysfs*94)	heterozygot	pathogen 10 Punkt(e): PVS1,PM2 

Evidenz über die Relevanz der identifizierten Variante(n)

NM_000316.3:c.1234del

- MAF: 0% (0x heterozygot in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen), PM2
- HGMD: nicht gelistet
- ClinVar-ID: nicht gelistet
- Die o.g. Variante ist trunkierend. Das heißt, es wird entweder ein stark verkürztes Protein translatiert oder die mRNA wird mittels nonsense-mediated decay (NMD) abgebaut. Weiter distal gelegene trunkierende Varianten sind bereits als ursächlich berichtet (PVS1).

MAF: Frequenz des Allels in der Allgemeinbevölkerung, basierend auf GnomAD; GnomAD: mehrere Populationen mit Schwerpunkt Mitteleuropa; HGMD: eine kommerzielle Datenbank für in der Literatur berichtete Varianten; ClinVar: eine öffentliche Datenbank für in der Literatur als auch von unterschiedlichen Laboren berichtete Varianten; ACMG: American College of Medical Genetics, eine international anerkannte Instanz für klinisch-genetische Diagnostik; HerediCare: Datenbank des Brustkrebskonsortiums; B: benigne; WB: wahrscheinlich benigne; VUS: Variante unklarer Signifikanz; WP: wahrscheinlich pathogen; P: pathogen

Fachliche Zusammenfassung des Phänotyps und weitere Aspekte

Pathogene, heterozygote Loss-of-Function-Varianten im *PTH1R*-Gen sind mit einem ausbleibenden Durchbruch von nicht ankylosierten bleibenden Zähnen ohne Anzeichen einer offensichtlichen mechanischen Obstruktion assoziiert. Am häufigsten sind die Seitenzähne betroffen (typischerweise alle Zähne distal des mesialsten nicht durchgebrochenen Zahnes), was zu einem offenen Biss im Seitenzahnbereich führt. Nicht ankylosierte Zähne neigen zur Ankylosierung, und eine kieferorthopädische Behandlung der betroffenen Zähne ist in der Regel erfolglos (siehe Orphanet-Eintrag ORPHA:412206; Decker et al., 2008, PMID: 19061984). Mikrodontie und Arthritis sind nicht beschrieben.

Die o.g. Variante könnte die Zahnauffälligkeiten bei Vorname Nachname erklären. Wir empfehlen jedoch eine klinische Einschätzung bezüglich der Diagnose.

Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Für erstgradig Verwandte besteht daher eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Träger der o.g. Variante zu sein. Zu beachten ist jedoch eine mögliche inkomplette Penetranz, sodass es nicht zwangsläufig bei allen TrägerInnen zu einer Symptomatik kommt (Grippaudo et al., 2019, PMID: 31730001).

Eine Segregationsanalyse bei den Eltern ist möglich. Hiermit kann abgeklärt werden, ob die Variante de novo vorliegt oder von der ebenfalls betroffenen Mutter vererbt wurde (EDTA-Blut sowie Einwilligungserklärung und Überweisungsscheine der Eltern notwendig).

Methoden

Wichtige Informationen zur Aussagekraft der Untersuchung

1. Umfang und Qualität der Analysen

Im Rahmen einer Exom-Sequenzierung wird die Basenabfolge der kodierenden Abschnitte 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. Im Rahmen der diagnostischen Auswertung fokussieren wir uns auf ca. 5000 Gene, die mit einem Krankheitsbild beim Menschen assoziiert wurden (aktuell MorbidGenes_v2026-01.1). 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 12,1 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>.

2. Angewendete Methoden

- a. 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.
- b. 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® 2.7.2 / 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.
- c. Die Priorisierung der Varianten führten wir basierend auf klinischen (Überlappung mit angegebenen Symptomen, Familienanamnese) und Varianten-basierten Kriterien durch (Frequenz in der Allgemeinbevölkerung (GnomAD), Listung in öffentlichen Datenbanken (OMIM, PubMed, HGMD, ClinVar, HerediCare etc.), Konservierungsgrad, Einfluss auf das gebildete Protein inclusive in silico Analysen, Proteinfunktion). Eine abschließende Aussage über die klinische Relevanz der berichteten Varianten obliegt dem Auftraggeber (sog. retrospektive Phänotypisierung), weil uns das gesamte klinische Bild in aller Regel nicht vorliegt.
- d. 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.
- e. Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgte nach HGVS oder ggf. ISCN 2024, Bestimmung genomischer Positionen nach hg38.
- f. 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)
- g. 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, TGFBR1, TGFBR2, 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, TNNI3, 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.