



Institut für Humangenetik
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Frau
Dr. med. XX
Universitätsklinikum YY

Institut für Humangenetik
Leiter: Prof. Dr. med. Johannes Lemke
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Ambulanz: Semmelweisstraße 14, 04103 Leipzig

Telefon: +49 341 97 23800
Fax: +49 341 97 23839 (Sprechstunde)
+49 341 97 28217 (Diagnostik)
E-Mail: humangenetik@medizin.uni-leipzig.de

Leipzig, den 26.02.2026

Ergebnis im Rahmen des Modellvorhabens Genomsequenzierung zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung

Diagnostik: Trio-Genomsequenzierung

Nachname, Vorname, *TT.MM.JJJJ ♀ (Index)	LaborNr: 1111111-2222222-3333333
Nachname, Vorname, *TT.MM.JJJJ (Mutter)	LaborNr: 1111111-2222223-3333334
Nachname, Vorname, *TT.MM.JJJJ (Vater)	LaborNr: 1111111-2222224-3333335
Diagnostik aus Blut, EDTA vom	Laboreingang: Auftrag:

Symptome: kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung mit Tiefpunkt Motorik, Ataxie, choreatiforme/dystone Bewegungsstörung, muskuläre Hypotonie des Rumpfes, Extremitäten hyperten, V.a. Nystagmus seitens der Eltern (nicht während Untersuchung reproduzierbar), hoher Gaumen, faz. Auffälligkeiten, Fußfehlstellung, Röcheln seit Geburt

Familienanamnese: unauffällig bezüglich Fragestellung

Erhobener Befund: Eine heterozygote, pathogene Variante: c.709G>A, p.Glu237Lys im *GNAO1*-Gen.
Kein Nachweis der Variante bei den Eltern (*de novo*).
Kein Nachweis einer klinisch relevanten, mehrere Gene umfassende Kopienzahlvariation (CNV). Karyotyp: seq(X,1-22)x2.

Interpretation: Eine *GNAO1*-assoziierte Entwicklungs- und Bewegungsstörung konnte molekulargenetisch bestätigt werden

Weitere Aspekte: Da die Eltern nicht Träger der Variante sind, beträgt das Wiederholungsrisiko <1%. Für die Abschätzung eines individualisierten Wiederholungsrisikos sind weitere Untersuchungen möglich. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an mosaike@medizin.uni-leipzig.de

Inhalt der interdisziplinären Fallkonferenz

1. Interdisziplinäre Fallkonferenz am 27.01.2026: Es besteht ein begründeter Verdacht auf eine Seltene Erkrankung mit monogener Ursache. Eine gezielte Testung ist mangels Verdachtsdiagnose nicht möglich. Die Regelversorgungsdiagnostik ist ausgeschöpft. Eine patientenrelevante Konsequenz ist zu erwarten. Die Ganzgenomsequenzierung ist als nächster diagnostischer Schritt indiziert.

2. Interdisziplinäre Fallkonferenz am 17.02.2026: Die Genomdiagnostik ergab ursächlich eine *GNAO1*-assoziierte Erkrankung durch Nachweis einer heterozygoten pathogenen *de novo* Missense-Variante c.709G>A, p.Glu237Lys im Gen *GNAO1*. Die klinische Symptomatik ist konkordant mit dem beschriebenen Genotyp-Phänotyp-Spektrum dieser in der Literatur vorbeschriebenen Variante, das insbesondere Entwicklungsverzögerung und hyperkinetische Bewegungsstörungen ohne Epilepsie umfasst (Briere et al. 2023, GeneReviews, PMID: 37956232). Das Management sollte multidisziplinär erfolgen; vordringlich sind die neuropädiatrische Anbindung mit Fokus auf die

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.

Aufsichtsratsvorsitzender: Prof. Dr. Dr.h.c.mult. Wolfgang Holzgreve, MBA
Medizinischer Vorstand und Sprecher des Vorstandes: Prof. Dr. Christoph Josten
Kaufmännischer Vorstand: Dr. Robert Jacob

Bewegungsstörung und deren medikamentöse Behandlung (Benzodiazepine, Tetrabenazin, Oxcarbazepin; ggf. Evaluation einer tiefen Hirnstimulation; PMID: 36247896). Eine Spezialsprechstunde für GNAO1-Patienten besteht an der Universitätskinderklinik Köln (Dr. Moritz Thiel, moritz.thiel@uk-koeln.de). Eine etablierte kausale Therapie existiert bisher nicht. Die Studienteilnahme an der GNAO1-EU: European Natural History Study sollte erwogen werden. Der nächste Schritt ist die genetische Beratung der Familie zur Erläuterung des Befundes.

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

Mit freundlichen Grüßen

Facharzt für Humangenetik

Facharzt für Humangenetik

Fachärztin für Allgemeinmedizin

wiss. Mitarbeiter

Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Befundes und Beurteilung

Gen, OMIM, Erbgang	Variante (hg38)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG
GNAO1 Neurodevelopmental disorder with involuntary movements (#617493) autosomal dominant	16:56336846 NM_020988.3 c.709G>A p.Glu237Lys	Index: heterozygot Mutter: Wildtyp Vater: Wildtyp	pathogen 24 Punkt(e): PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PS2_VSTR, PS3, PS4 

Evidenz über die Relevanz der identifizierten Variante(n)

NM_020988.3:c.709G>A

- MAF: 0% (0x heterozygot in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen), PM2
- HGMD: CM181834, 27x pathogen, u.a. PMID: 38881224
- ClinVar-ID: 420523, 8x (wahrscheinlich) pathogen
- Die Veränderung wurde hier sowie in der Literatur bereits mehrfach de novo bei Betroffenen nachgewiesen (PS2_VSTR, siehe HGMD und ClinVar).
- Missense-Varianten wurden in diesem Gen in der Allgemeinbevölkerung seltener als erwartet beobachtet (Z-Score > 3.09 in gnomAD, PP2)
- Mindestens eine funktionelle Studie hat den Pathomechanismus der o.g. Variante untersucht und bestätigt (PS3, Lasa-Aranzati et al. 2024, PMID: 38881224). Hier konnte gezeigt werden, dass die Variante signifikant die Funktionalität des Proteinprodukts beeinträchtigt
- Die Variante liegt in einer funktionell bedeutsamen Domäne des Proteins oder in einem Bereich mit gehäuftem Vorkommen von pathogenen Varianten (PM1).
- *in silico*: funktionelle Beeinträchtigung vorhergesagt (PP3, REVEL: 0.92)
- An der betroffenen Aminosäureposition ist ein anderer Aminosäureaustausch in den Datenbanken für krankheitsverursachende Varianten und in der Literatur bereits als pathogen beschrieben (PM5): p.Glu237Asp, PMID: 38553553
- Die Variante wurde bereits bei mehreren anderen nicht-verwandten Betroffenen nachgewiesen und als pathogen berichtet (PS4, siehe HGMD und ClinVar).

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

Eine GNAO1-assoziierte Erkrankung umfasst ein breites phänotypisches Kontinuum, das hyperkinetische Bewegungsstörungen und/oder Epilepsie umfasst und typischerweise mit Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung einhergeht. Nach dem Alter des Auftretens können drei Gruppen in diesem Kontinuum beobachtet werden: (1) Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie (DEE) mit oder ohne ausgeprägte Bewegungsstörungen; (2) ausgeprägte Bewegungsstörungen und neurologische Entwicklungsstörungen mit oder ohne Epilepsie im Kindesalter mit unterschiedlichen Anfallsformen; (3) Bewegungsstörungen im späteren Kindes- oder Erwachsenenalter mit unterschiedlicher Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung. Für eine Zusammenfassung siehe Briere et al. 2023, GeneReviews, PMID: 37956232.

Die hier identifizierte Variante p.Glu237Lys konnte insbesondere bei PatientInnen mit einer Entwicklungsverzögerung und hyperkinetischen Bewegungsstörung ohne Epilepsie beobachtet werden. Die Behandlung sollte in Absprache mit einem multidisziplinären Team erfolgen. Mögliche Therapieansätze der Bewegungsstörung sind eine Behandlung mit Benzodiazepinen, Tetrabenazin, Oxcarbazepin oder eine tiefe Hirnstimulation (siehe GeneReviews sowie PMID: 36247896). Eine inzwischen abgeschlossene klinische Studie der Universität Köln beschäftigt sich mit weiteren Therapieversuchen GNAO1-assoziiierter Erkrankungen (Clinical Trials ID NCT06412653, Ansprechpartner: Dr. Moritz Thiel). Hier gibt es auch eine Spezialsprechstunde für GNAO1-Patienten: <https://kinderklinik.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/neuropaediatric/bewegungsstoerungen/> und ein Kontakt der behandelnden Ärzte bzw. der Eltern direkt an Dr. Thiel wird angeboten: moritz.thiel@uk-koeln.de.

Da die Eltern nicht Träger der Variante sind, beträgt das Wiederholungsrisiko <1%. Für die Abschätzung eines individualisierten Wiederholungsrisikos sind weitere Untersuchungen möglich. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an mosaik@medizin.uni-leipzig.de.

Methoden

Allgemeine Aspekte der Genomsequenzierung

Die Genomsequenzierung (GS) basiert auf der Technologie der massiv parallelen Sequenzierung (auch NGS genannt). Wir werten Einzelnukleotidvarianten (sowie kleine MNVs bis zu 10 bp), kleinere CNVs (Kopienzahlvariationen) ab einer Größe von ca. 1 kb als auch größere Deletionen und Duplikationen und einige der Strukturvarianten aus. Deletionen und Duplikationen zwischen 10 Nukleotiden und 1 kb können wir häufig, aber nicht garantiert identifizieren. Wir werten auch genomweit Short Tandem Repeat Expansions (STR) aus. Die Ergebnisse können nur im Zusammenhang mit der medizinischen Bewertung des Patienten, der Familienanamnese und der wissenschaftlichen Literatur interpretiert werden. Somit ist das Vorliegen von klinischen Daten essentiell. Bitte beachten Sie, dass sich die Ergebnisse und die Klassifizierung der Varianten im Laufe der Zeit ändern kann, wenn mehr Informationen verfügbar werden.

1. Qualität der Analysen und Einschränkungen der Genomsequenzierung

- Für alle Familienmitglieder wurde eine durchschnittliche Abdeckung von mehr als 30x erreicht.
- Wir können keine vollständige Abdeckung aller möglichen Varianten durch diese Methode garantieren, da an einigen Stellen, insbesondere bei nicht einzigartigen genetischen Sequenzen, Lücken in der Sequenzierung bestehen können.
- Wir bewerten nur Varianten, welche eine Abdeckung von mehr als 10x erreichen
- Wir bewerten und berichten die Daten auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Informationen. Eine endgültige Entscheidung über die Relevanz der Varianten kann jedoch nur vom überweisenden Arzt nach einer detaillierten Bewertung der klinischen Symptome und der genetischen Ergebnisse getroffen werden.
- Wir bewerten und berichten die Daten auf der Grundlage der aktuellen Literatur. Es kann sein, dass wir die Daten in Zukunft neu auswerten. Sollten wir zu einem deutlich abweichenden Ergebnis kommen, werden wir Sie informieren. Ein Anspruch auf eine Neubewertung der Daten besteht nicht.

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. Sequenzierung auf NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit; Sequencer: Illumina NovaSeq 6000. Bidirektionale Sanger-Sequenzierung: Anteile von Exon 6 des GNAO1-Gens (NM_020988.3). Sequencer: Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer, Auswertung: Sequence Pilot Software (JSI medical systems).
- Die Rohdatenanalyse wurde mit Dragen4.3 durchgeführt, implementiert in der Emedgene-Software (Illumina, Version 100.39, SNVs Sensitivität 99.36%, PPV 99.78%; InDels Sensitivität 98.74%, PPV 98.12%). Die Varianten wurden mit der Emedgene-Software bewertet und priorisiert. Wir haben alle potenziell relevanten Varianten im Hinblick auf ihre Pathogenität und klinische Relevanz nach allen möglichen Vererbungsmodi priorisiert.
- Die Priorisierung der Varianten führten wir basierend auf klinischen (Überlappung mit angegebenen Symptomen, Familienanamnese) und Varianten-basierten Kriterien durch (Frequenz in der Allgemeinbevölkerung (GnomAD), Listing in öffentlichen Datenbanken (OMIM, PubMed, HGMD, ClinVar, HerediCare etc.), Konservierungsgrad, Einfluss auf das gebildete Protein inclusive in silico Analysen, Proteinfunktion). Wir führten eine genomweite Detektion von CNV/SVs mit DragenCNV4.3 und Dragen-Manta4.3 durch, die in Emedgene implementiert wurden. Klinisch relevante CNV/SVs wurden mit einer zweiten Methode (z. B. qPCR, MLPA) validiert, wenn Bruchpunkte nicht zuverlässig erkannt werden konnten. Eine abschließende Aussage über die klinische Relevanz der berichteten Varianten obliegt dem Auftraggeber (sog. retrospektive Phänotypisierung).
- Wir haben eine genomweite Schätzung der Expansions von Short-Tandem-Repeats (STR) mit Hilfe von DragenSTR4.3, das in Emedgene implementiert ist, durchgeführt. Klinisch relevante Short-Tandem-Repeat-Expansions wurden mit einer zweiten Methode validiert. Derzeit gibt es keine Studien, die die Sensitivität der Methode belegen.
- Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgte nach HGVS, bzw. bei CNVs nach ISCN2024 mit der 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)
- 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, TGFBRI1, 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, TNIN3, 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.

4. Interdisziplinäre Beratungen im Rahmen des Modellvorhabens Genomsequenzierung

Datum: 27.01.2026 und 17.02.2026

Beteiligte seitens Humangenetik Leipzig / UZSEL: Prof. Dr. med. R. Jamra, Dr. med. K. Platzer, PD Dr. med. S. Beblo, Prof. Dr. med. J. Lemke, P. Diepers, M. Kratzmann, K. Richter

5. Information zu Kandidatengen

Wir konnten kein Kandidatengen identifizieren.