



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

MedVZ
Medizinisches Versorgungszentrum
am Universitätsklinikum Leipzig gGmbH

Herr
Dr. med. XXX
Universitätsklinikum XYX
XYX

Prof. Dr. med. Rami Jamra
Dr. med. Konrad Platzer
Dr. med. Constanze Heine
Dr. med. Vincent Strehlow

Semmelweisstraße 14, 04103 Leipzig

Telefon: +49 341 97 23840 (Sprechstunde)
+49 341 97 23844 (Diagnostik)
Fax: +49 341 97 23839 (Sprechstunde)
+49 341 97 28217 (Diagnostik)
E-Mail: humangenetik@medvz-leipzig.de

Leipzig, den 04.10.2021

Untersuchungsgrund: Verdacht auf genetisch bedingte Entwicklungsverzögerung und Mikrozephalie

Diagnostik: Multigenpanel "Intelligenzminderung und Mikrozephalie"
Segregationsanalyse bei den Eltern

Name, Vorname, *01.01.2021 ♀ (Index)	LaborNr: 1111111-2222222-3333333
Name, Vorname, *03.03.1993 (Mutter)	LaborNr: 1111111-2222223-3333334
Name, Vorname, *04.04.1994 (Vater)	LaborNr: 1111111-2222224-3333335
Diagnostik aus Blut, EDTA vom	Auftrag vom

Erhobener Befund: Eine heterozygote, wahrscheinlich pathogene *de novo* Variante: c.760C>T, p.(Arg254Trp) im *ACTG1*-Gen

Interpretation: Eine *ACTG1*-assoziierte Entwicklungsverzögerung (Baraitser-Winter-Syndrom) wurde molekulargenetisch bestätigt.

Weitere Aspekte: Da die Eltern nicht Träger der Variante sind, beträgt das Wiederholungsrisiko <1%.

Nach § 10 Gendiagnostikgesetz (GenDG) muss zur Mitteilung des Befundes der genetischen Untersuchung eine genetische Beratung angeboten werden.

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

Facharzt für Humangenetik

Facharzt für Humangenetik

Wissenschaftlicher 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.

Symptome: milde Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie, Balkenhypoplasie, Schädelasymmetrie
 Familienanamnese: unauffällig bezüglich der Fragestellung

Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Befundes und Beurteilung

Gen, OMIM, Erbgang	Variante(n)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG ^{2,f}
ACTG1 Baraitser-Winter Syndrome 2 (#614583) autosomal dominant	17:79478256; NM_001614.5: c.760C>T, p.(Arg254Trp)	heterozygot de novo	wahrscheinlich pathogen (PS2_MOD, PS4_MOD, PM2_SUP, PP2, PP3)

Evidenz über die Relevanz der identifizierten Variante(n)

c.760C>T, p.(Arg254Trp)

- MAF: 0% (nicht in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen, PM2_SUP)
- *in silico*: einheitlich pathogen (PP3), hoch konservierte Aminosäure
- HGMD: Die o.g. Variante wurde bereits zweimal als pathogen berichtet (CM122517, Rivière *et al.*, 2012, Nat Genet, PMID: 22366783).
- ClinVar: Die Variante bereits einmal als wahrscheinlich pathogen und zweimal als pathogen berichtet (29589).
- Die Variante wurde bereits bei mehreren anderen nicht-verwandten Betroffenen nachgewiesen und als pathogen berichtet (PS4_MOD, siehe HGMD und clinVar).
- Es handelt sich bei dieser Variante um eine *de novo*-Veränderung, d.h. beide Elternteile sind nicht Träger der o.g. Veränderung. Der Phänotyp passt zum betroffenen Gen, ist jedoch nicht hochspezifisch (PS2_MOD).
- Missense-Varianten wurden in diesem Gen in der Allgemeinbevölkerung seltener als erwartet beobachtet (Z-Score > 3.09 in gnomAD, PP2)

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 for Medical Genetics, eine international anerkannte Instanz für klinisch-genetische Diagnostik; HerediCare: Datenbank des Brustkrebskonsortiums

Fachliche Zusammenfassung des Phänotyps und weitere Aspekte

- Eine ACTG1-assoziierte Entwicklungsverzögerung (Baraitser-Winter-Syndrom) ist gekennzeichnet durch eine leichte bis schwere Entwicklungsverzögerung und typische kraniofaziale Merkmale wie Trigonozephalus und Retrognathie. Viele Betroffene zeigen ein Iris- oder Netzhautkolobom, sensorineurale Taubheit und Muskelschwund, was zu Kyphose, antevierten Schultern und leicht gebeugten Ellbogen und Knien führt. Epilepsien, Herzfehler und Nierenfehlbildungen können ebenfalls auftreten (Verloes *et al.*, 2015, GeneReviews, PMID: 26583190).
- Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Für erstgradig Verwandte besteht daher eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Träger der o.g. Variante zu sein.
- Die Variante ist *de novo* entstanden, d.h. die Eltern sind nicht Träger der Variante. Damit liegt das Wiederholungsrisiko bei <1%. Es ist jedoch ein Keimzellmosaik bei den Eltern möglich.

Methoden

Generelle Informationen zu Next Generation Sequencing (NGS)

Mittels NGS untersucht man in einem einzelnen Test viele DNA-Abschnitte und somit zahlreiche Gene (Panel oder ganzes Exom) gleichzeitig. Hierbei wird die überwiegende Mehrheit der Zielsequenzen abgelesen, jedoch nicht unbedingt jedes relevante Nukleotid (s. u. Angaben zum Kit und Qualität). Die Befunde basieren auf den aktuell zur Verfügung stehenden klinischen und familiären Informationen und auf der Literaturlage. Insbesondere negative und unklare Befunde könnten in einer zukünftigen Re-Evaluierung anders ausfallen.

Methoden und wichtige Informationen zur Aussagekraft der Untersuchung

1. Angaben zu Umfang und Qualität der Analysen

Bei all unseren Untersuchungen sind mind. 95 % der Zielsequenzen mind. 20-fach abgedeckt. Im Rahmen der Exom-Sequenzierung werden praktisch sämtliche kodierende Abschnitte des Genoms sequenziert, jedoch fokussieren wir unsere Auswertung auf die Gene, die mit einem Krankheitsbild beim Menschen assoziiert wurden (sogenanntes „Morbid Genes Panel“). Dieses Morbid Genes Panel umfasst aktuell über 4300 Gene und wird von uns fortlaufend aktualisiert (aktuell: MorbidGenesPanelv7). Wir berichten lediglich Varianten in Genen, welche einen Zusammenhang zu den beim Patienten berichteten Symptomen aufweisen.

Unsere Laboreinrichtung beteiligt sich regelmäßig an den vom EMQN durchgeführten Qualitätskontrollen.

2. Angewendete Methoden

a. Next-Generation-Sequencing fand nach Anreicherung mittels Nextera DNA Flex Pre-Enrichment LibraryPrep und Enrichment, IDT for Illumina Nextera DNA UD Indexes und Human Core Exome Probes (TWIST Bioscience) statt. Sequenzierung auf einer NovaSeq 6000 S1 Reagent Kit; Sequencer: Illumina NovaSeq 6000. Bidirektionale Sanger-Sequenzierung: Anteile von Exon 4 des ACTG1-Gens (NM_001614.5). Sequencer: Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer, Auswertung: Sequence Pilot Software (JSI medical systems).

b. Mittels der Software varfeed® und Varvis (Limbus, Rostock) wurden die zur Verfügung gestellten Rohdaten der Sequenzierung in einer end to end Pipeline bearbeitet, die Varianten identifiziert und annotiert. Die Priorisierung der Varianten führten wir basierend auf den angegebenen Symptomen und Familienanamnese, Vererbung, der Frequenz in der Allgemeinbevölkerung (GnomAD), der Listung in den öffentlichen Datenbanken (OMIM, PubMed, HGMD, ClinVar, HerediCare etc.), dem Einfluss auf das Protein sowie der *in silico* Analysen und der Konservierung, der Funktion des Proteins, sowie basierend auf den Zusammenhängen mit bekannten Krankheitsbildern durch.

c. Wir führten im Morbid Genes Panel bzw. bei den o.g. Zielgenen im Panel eine Analyse zur Identifizierung von Einzellexon Deletionen und Duplikationen durch.

d. Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgen nach HGVS, genomische Positionen nach hg19.

e. Re-Evaluierungen finden nicht automatisch statt. Falls Sie an einer Re-Evaluierung interessiert sind, bitten wir um Rückmeldung.

f. Klassifikation der berichteten Varianten nach Richards et al., 2015 (Genet Med, PMID: 25741868), ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019 und ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendation for PM2 - Version 1.0 und PM3 - Version 1.0

3. Einschränkungen bei Panel- und Exom-Sequenzierung

a. Mittels dieser Methode kann keine vollständige Identifizierung aller möglichen Varianten garantiert werden, weil die Anreicherung nicht alle denkbaren Mutationen abdeckt (wie bspw. intronische oder regulatorische Varianten).

b. Eine abschließende Aussage über die Relevanz der Varianten macht nur der Auftraggeber nach Einschätzung des Gesamtbildes aus klinischer und genetischer Sicht (sog. retrospektive Phänotypisierung).

4. Informationen zu den Zusatzbefunden

a. Durch NGS (insbesondere Exom, aber auch durch andere Anreicherungsverfahren) können Varianten identifiziert werden, welche mit dem klinischen Bild des Patienten nicht in Assoziation stehen, welche jedoch eine klinische Relevanz haben. Diese Befunde werden Zusatzbefunde (oder auch Zufallsbefunde) genannt.

b. Von den Zusatzbefunden teilen wir, wenn vom Patienten erwünscht, nach Empfehlung der ACMG lediglich die pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten in den sog. actionable genes mit. Actionable Genes sind solche Gene, welche, wenn mutiert, zu behandelbaren oder vorbeugbaren Erkrankungen oder zu Empfehlungen für spezifische Vorsorge-Programme führen könnten. Hierbei handelt es sich derzeit um folgende Gene: Tumor-Syndrome: BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MUTYH, VHL, MEN1, RET, NTRK1, PTEN, RB1, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, TSC1, TSC2, WT1, NF2, Bindegewebserkrankungen: COL3A1, FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYLK, MYH11, Herzmuskelerkrankungen: MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA, Arrhythmien: RYR2, PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, Fettstoffwechselstörungen: LDLR, APOB, PCSK9, maligne Hyperthermie: RYR1, CACNA1S.

c. Sollten solche Varianten identifiziert werden, so werden diese in einem separaten Befund mitgeteilt. Sollte kein weiterer Befund für Zufallsbefunde an Sie versandt worden sein, dann hat entweder der Patient diese nicht wissen wollen oder wir haben keine relevanten Befunde identifiziert. Bitte beachten Sie, dass dies nicht mit einem generellen Ausschluss von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in den o.g. Genen gleichzusetzen ist.