

Patient ID #	XXX, XX männlich (*TT.MM.JJJJ)
Probeneingang	xxx
Material	EDTA-Blut
Externe ID	#
Befunddatum	xxx
Befund-ID	R#

Molekulargenetischer Befund – XXX, XX (*TT.MM.JJJJ)

Indikation V. a. MCADD; erhöhtes Homocystein

Auftrag Untersuchung auf die familiären Varianten c.1941dup; p.Arg648Thrfs*17 und c.3518C>T; p.Pro1173Leu im Gen *MTR* (Segregation zu #).

Ergebnis: Auffälliger Befund

- **Compound-heterozygoter Nachweis der familiären Varianten c.1941dup; p.Arg648Thrfs*17 und c.3518C>T; p.Pro1173Leu im Gen *MTR*, die gemeinsam ursächlich für einen Methylcobalamin-Mangel bei Ihrem Patienten sind.**

Gen	Variante	Zygotie	Erbgang	MAF (%)	Bewertung
<i>MTR</i>	c.1941dup; p.Arg648Thrfs*17 chr1:237016375 T>TA (hg19)	het.	AR	< 0,01	pathogen
<i>MTR</i>	c.3518C>T; p.Pro1173Leu chr1:237058770 C>T (hg19)	het.	AR	0,01	pathogen

Informationen zur Interpretation dieser Tabelle können im Abschnitt *Ergänzende Informationen* eingesehen werden.

Empfehlung

Wir empfehlen eine weiterführende klinische Diagnostik und Versorgung entsprechend dem aktuellen Protokoll für *MTR*-assoziierten Methylcobalamin-Mangel Typ cbl G (Sloan et al., aktualisiert 2021, PMID: 20301503, GeneReviews).

Eine Testung adulter asymptomatischer Familienangehöriger hinsichtlich der nachgewiesenen Veränderungen c.1941dup; p.Arg648Thrfs*17 und c.3518C>T; p.Pro1173Leu im Gen *MTR* kann erst nach humangenetischer Beratung erfolgen.

Humangenetische Relevanz

Der Patient ist compound-heterozygoter Träger von zwei pathogenen Varianten im Gen *MTR*, die für die zukünftige Familienplanung und auch für Verwandte relevant sein können.

Wir weisen darauf hin, dass formalgenetisch jede Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 50 % weitervererbt werden kann. Aufgrund der Compound-Heterozygotie der Veränderungen im Gen *MTR* wird in jedem Fall jeweils ein verändertes Allel an jeden Nachkommen weitervererbt.

Klinische Information und Varianten-Interpretation

MTR, NM_000254.3

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
250940	Methylcobalamin-Mangel Typ cbl G (HMAG)	AR

Das Gen *MTR* kodiert eine Methyltransferase, welche den finalen Schritt der Methionin-Biosynthese katalysiert. Pathogene Varianten in *MTR* können einen autosomal rezessiven HMAG hervorrufen, welcher typischerweise in der frühen Kindheit beginnt und neben Stoffwechselfälligkeiten (Homocysteinurie, Hypomethioninämie, Hyperhomocysteinämie) durch neurologische Symptome wie eine verzögerte psychomotorische Entwicklung, Gangauffälligkeiten, Krampfanfälle und cerebrale Atrophie gekennzeichnet ist.

MTR, c.1941dup; p.Arg648Thrfs*17 (het.)

ACMG/ACGS Kriterium	Punkte	Erklärung
PVS1	+8	Die Veränderung führt wahrscheinlich zum Verlust (oder Trunkierung) des Proteins und entspricht somit dem bekannten Pathomechanismus für eine <i>MTR</i> -assoziierte Erkrankung.
PM2	+2	Die Variante ist nur in sehr niedriger Frequenz in der Populationsdatenbank gnomAD gelistet.
ACMG/ACGS Klassifizierung: pathogen	+10	

MTR, c.3518C>T; p.Pro1173Leu (het.), ClinVar ID: 14278

ACMG/ACGS Kriterium	Punkte	Erklärung
PS3 (supporting)	+1	Funktionelle Studien stützen die Pathogenität der Variante. Gulati et al., 1997, PMID: 9235907
PM2	+2	Die Variante ist nur in sehr niedriger Frequenz in der Populationsdatenbank gnomAD gelistet.
PM3 (strong)	+4	Die Variante wurde bereits <i>in trans</i> mit einer pathogenen Veränderung und/oder im homozygoten Zustand nachgewiesen. Gulati et al., 1996, PMID: 8968736; Kripps et al., 2021, PMID: 34625984
PP3	+1	Die Variante wird von den verwendeten <i>in silico</i> Vorhersageprogrammen als pathogen eingestuft.
PP4 (moderate)	+2	Die mit der nachgewiesenen Veränderung assoziierte Erkrankung ist mit spezifischen Symptomen des Patienten vereinbar.
ACMG/ACGS Klassifizierung: pathogen	+10	

Für jede genetische Diagnostik wird eine genetische Beratung empfohlen, insbesondere wenn eine genetische Erkrankung diagnostiziert wurde.

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

Validiert durch: XXX

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Friedmar Kreuz

Facharzt für Humangenetik

Ergänzende Informationen

Für die Beurteilung der Befundergebnisse werden die korrekten Verwandtschaftsverhältnisse vorausgesetzt.

Information zur Interpretation der Tabellen

Erbgang: AD – autosomal dominant; AR – autosomal rezessiv; XL – X-chromosomal; mito – mitochondrial

MAF: Die *minor allele frequency* gibt Auskunft über die Seltenheit einer Variante in der Bevölkerung. Für Varianten, die auf der mitochondrialen DNA kodiert sind, wird die Frequenz homoplasmatischer Träger in einer Referenzpopulation angegeben (gnomAD).

Bewertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den Richtlinien der ACMG, der ACGS-2020v4.01 sowie der ClinGen SVI WG (Richards et al., 2015, PMID: 25741868; Ellard et al., 2020, Association for Clinical Genomic Science; <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>). Die Gewichtung der Kriterien bzw. deren Modifikation erfolgt nach den aktuellen Empfehlungen der ACGS in den Stärken *Very Strong* (+ 8), *Strong* (+/- 4), *Moderate* (+/- 2), sowie *Supporting* (+/- 1). Entsprechend der jeweiligen Kategorie (pathogen, benigne) und Kriteriumsstärke werden oben genannte positive oder negative Punkte vergeben (Tavtigian et al., 2020, PMID: 32720330). Varianten unklarer Signifikanz (VUS) werden nach ihrer Wahrscheinlichkeit zukünftig eine pathogene Klassifikation zu erreichen einem Temperaturgradienten folgend in *hot*, *warm*, *tepid*, *cool*, *cold* und *ice cold* VUS subkategorisiert. Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit nimmt in dieser Reihenfolge von 90 % bis 10 % ab (Ellard et al., 2020, Association for Clinical Genomic Science). Erreicht eine Variante die Klasse pathogen werden, nach Prüfung aller benignen Kriterien, nicht zwingend alle weiteren anwendbaren Kriterien aufgeführt.

Die chromosomalen Positionen der im Befund aufgeführten Varianten beziehen sich auf das humane Referenzgenom hg19.

Methoden

Für die molekulargenetische Diagnostik wurde der relevante Bereich des *MTR*-Gens (NM_000254.3) mittels der PCR-Methode amplifiziert und mit flankierenden bzw. internen Primern bidirektional direkt sequenziert. Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2020v4.01 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, Ellard et al., 2020, Association for Clinical Genomic Science). Pathogene Veränderungen, Deletionen und Duplikationen in nicht untersuchten Bereichen des *MTR*-Gens können wir jedoch nicht ausschließen.

Im Falle einer molekulargenetischen Diagnostik beruhend auf PCR-basierten Methoden können wir das unwahrscheinliche Vorliegen eines sog. *allelic dropout* aufgrund von seltenen Varianten in einer Primerbindestelle nicht mit Sicherheit ausschließen.

Die Probe hat die bei uns geltenden Qualitätskriterien nach Probeneingang und den jeweiligen analytischen Bearbeitungsschritten im Labor eingehalten.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren handelt es sich um einen inhouse entwickelten und validierten Test (Laboratory developed test; LDT).

Bezüglich Mitteilung, Weitergabe und wissenschaftlicher Verwendung dieses Befundes gelten die Bestimmungen des GenDG.