

VON DER KLASSISCHEN GENDIAGNOSTIK ZUR MULTI-OMICS-ÄRA: LEITLINIEN FÜR DIE DERMATOLOGISCHE PRAXIS | FROM TRADITIONAL GENETIC DIAGNOSTICS TO THE MULTI-OMICS ERA: GUIDELINES FOR DERMATOLOGICAL PRACTICE

Judith Fischer^{1, 2, §*}, Johann W. Bauer^{3, 4, §}

„Erstveröffentlichung dieses Beitrags: *Deutsche Dermatologie*. 2026;74(5):372-381; doi.org/10.1007/s15011-026-7297-x“ Springer Verlag gekürzt.

- 1 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Albert-Ludwig-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- 2 B-Zentrum für Verhornungsstörungen, Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Freiburg, Albert-Ludwig-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
*Corresponding author
- 3 Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Universität, Salzburg, Österreich
- 4 EB Haus Austria, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Universität, Österreich

§ European Reference Network for Rare and Complex Skin Diseases, ERN Skin

Abstract

Die genetische Diagnostik hat sich in der Dermatologie in den letzten Jahren grundlegend weiterentwickelt und ist heute ein zentraler Bestandteil der Abklärung hereditärer und erworbener Hauterkrankungen. Klassische Methoden wie Sanger-Sequenzierung, MLPA oder aCGH bilden weiterhin wichtige Säulen der Diagnostik, stoßen jedoch insbesondere bei genetisch heterogenen Erkrankungen, Mosaiken und komplexen Strukturvarianten an ihre Grenzen. Mit der Etablierung von Next-Generation-Sequencing-Technologien (NGS) wurden Genpanel, Whole-Exome-Sequencing (WES) und Whole-Genome-Sequencing (WGS) zu festen Bestandteilen der Routinediagnostik. Gleichzeitig zeigen Short-Read-basierte Verfahren Limitationen bei repetitiven Regionen, Phasierungsfragen und strukturellen Varianten.

Neue Ansätze wie Long-Read-Sequenzierung, Optical Genome Mapping (OGM) und RNA-Sequenzierung erweitern die diagnostische Toolbox und ermöglichen eine präzisere Erfas-

Judith Fischer^{1, 2, §*}, Johann W. Bauer^{3, 4, §}

“First publication of this article: *Deutsche Dermatologie*. 2026;74(5):372-381; doi.org/10.1007/s15011-026-7297-x” Springer Verlag (abridged).

- 1 Institute of Human Genetics, University Medical Center Freiburg, Albert Ludwig University of Freiburg, Freiburg, Germany
- 2 B-Center for Keratinization Disorders, Freiburg Center for Rare Diseases, University Medical Center Freiburg, Albert Ludwig University of Freiburg, Freiburg, Germany *Corresponding author
- 3 University Clinic for Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical Private University, Salzburg, Austria
- 4 EB Haus Austria, University Clinic for Dermatology and Allergology, University Hospital of Paracelsus Medical Private University, Salzburg, Austria

§ European Reference Network for Rare and Complex Skin Diseases, ERN Skin

Abstract

Genetic diagnostics in dermatology has undergone fundamental advances in recent years and is now a central component of evaluating hereditary and acquired skin diseases. Classical methods such as Sanger sequencing, MLPA, or aCGH remain important pillars of diagnostics but have their limits, particularly in cases of genetically heterogeneous diseases, mosaicism, and complex structural variants. With the establishment of next-generation sequencing (NGS) technologies, gene panels, whole exome sequencing (WES), and whole genome sequencing (WGS) have become integral components of routine diagnostics. At the same time, short-read-based methods exhibit limitations regarding repetitive regions, phasing issues, and structural variants.

New approaches such as long-read sequencing, optical genome mapping (OGM), and RNA sequencing

sung struktureller und funktioneller Veränderungen. Gerade in der Dermatologie, in der postzygotische Mosaik und gewebespezifische Mutationen eine zentrale Rolle spielen, ist die Wahl des geeigneten Untersuchungsmaterials entscheidend für den diagnostischen Erfolg.

Dieser Übersichtsartikel stellt die verfügbaren genetischen Methoden im dermatologischen Kontext dar, diskutiert ihre jeweiligen Stärken und Limitationen und leitet daraus eine klinische Entscheidungslogik ab. Ziel ist es, genetische Diagnostik nicht als Abfolge einzelner Tests, sondern als integrierten diagnostischen Prozess zu verstehen, der klinische Fragestellung, Probenauswahl, Technologieeinsatz und Re-Analyse systematisch miteinander verknüpft.

Einleitung

Die genetische Diagnostik hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend gewandelt. Viele monogene Erkrankungen zeigen heterogene, überlappende oder atypische Ausprägungen; ohne molekulare Analysen bleiben sie oft unklar. Während genetische Hauterkrankungen früher vor allem klinisch und histopathologisch eingeordnet wurden, stehen heute moderne molekulargenetische Verfahren im Mittelpunkt der Diagnostik. Damit lassen sich auch bei bislang nur klinisch beschriebenen Phänotypen die genetischen Ursachen systematisch identifizieren.

Der rasante technologische Fortschritt, insbesondere im Bereich der Sequenzierung, ermöglicht präzisere und schnellere Diagnosen und eröffnet neue therapeutische Ansätze. Für Dermatologen bedeutet dies einen Paradigmenwechsel von einem rein klinisch-pathologischen Ansatz hin zu einer präzisionsmedizinischen Herangehensweise. Ein eindeutiges molekulargenetisches Ergebnis bildet die Grundlage für Prognose, Therapieentscheidungen und genetische Beratung.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die verfügbaren Methoden, ihre Limitationen und Entwicklungen von besonderer klinischer Relevanz.

Bedeutung der Genetik in der Dermatologie

Die Haut macht genetische Erkrankungen besonders sichtbar. Zahlreiche seltene Krankheiten – sogenannte Genodermatosen – manifestieren sich durch spezifische Hautsymptome, die diagnostisch wegweisend sein können. Dazu zählen über 150 genetisch unterscheidbare epidermale Differenzierungsstörungen (EDDs) [1–3], Epidermolysis bullosa (EB), hereditäres Angioödem oder syndromale Erkrankungen mit erhöhtem Tumorrisiko wie das Cowden-Syndrom.

Eine molekulargenetische Diagnosesicherung ermöglicht präzisere Prognosen, erleichtert die genetische Beratung sowie Familienplanung. Sie eröffnet zudem den Zugang zu spe-

have been added to the diagnostic toolbox, enabling the more precise detection of structural and functional changes. Particularly in dermatology, where postzygotic mosaics and tissue-specific mutations play a central role, the choice of appropriate testing material is crucial for diagnostic success.

This review article presents the available genetic methods in a dermatological context, discusses their respective strengths and limitations, and constructs a clinical decision-making framework from them. The goal is to understand genetic diagnostics not as a sequence of individual tests, but as an integrated diagnostic process that systematically links clinical questions, sample selection, technology use, and reanalysis.

Introduction

Genetic diagnostics has undergone fundamental changes in recent years. Many monogenic diseases exhibit heterogeneous, overlapping, or atypical manifestations; without molecular analyses they often remain unclear. While genetic skin diseases were previously classified primarily on clinical and histopathological grounds, modern molecular genetic methods now form the core of diagnostics. This allows for the systematic identification of genetic causes even in phenotypes previously described only clinically.

Rapid technological advances, particularly in the field of sequencing, enable more precise and faster diagnoses and open up new therapeutic approaches. For dermatologists, this represents a paradigm shift from a purely clinical-pathological approach to a precision medicine approach. A clear molecular genetic result forms the basis for prognosis, treatment decisions, and genetic counseling.

This article provides an overview of the available methods, their limitations, and developments of particular clinical relevance.

The importance of genetics in dermatology

The skin makes genetic disorders particularly visible. Numerous rare diseases—so-called genodermatoses—manifest as specific skin symptoms that can be diagnostically revealing. These include over 150 genetically distinct epidermal differentiation disorders (EDDs) [1–3], epidermolysis bullosa (EB), hereditary angioedema, or syndromic disorders with an increased risk of tumors, such as Cowden syndrome.

Confirmation of a diagnosis through molecular genetic testing enables more precise prognoses, facilitates genetic counseling and family planning, and opens access

zifischen Therapien. Daher ist die Kenntnis diagnostischer Methoden für den dermatologischen Alltag unverzichtbar.

Klassische genetische Methoden

Die klassischen zytogenetischen Verfahren bilden nach wie vor die Grundlage der genetischen Diagnostik, auch wenn ihre Bedeutung in der dermatologischen Routinediagnostik heute eher ergänzend ist. Zu diesen Methoden zählen Chromosomenanalysen, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und arraybasierte Verfahren. Die Chromosomenanalyse, die mithilfe eines Lichtmikroskops durchgeführt wird, ist seit den 1950er-Jahren etabliert und erlaubt den Nachweis sowohl numerischer Anomalien (Aneuploidien) als auch größerer struktureller Chromosomenveränderungen ab einer Größe von etwa 5-10 Megabasen, wie terminaler Stückverlust, Inversionen oder Translokationen. FISH kommt vor allem dann zum Einsatz, wenn gezielt einzelne Gene oder Loci analysiert werden sollen, mit einer Auflösung von 100 Kilobasen bis 1 Megabase. Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) ermöglicht eine genomweite Detektion von Kopienzahlvariationen (Copy Number Variations, CNVs) mit einer Auflösung von 30 bis 100 Kilobasen. Trotz ihrer historischen Bedeutung sind diese Verfahren in ihrer Auflösung begrenzt und daher nicht geeignet, kleine Varianten oder komplexe strukturelle Veränderungen zuverlässig zu erfassen. Auch der vergleichsweise geringe Durchsatz schränkt ihre Anwendung ein, sodass sie meist nur für spezifische Fragestellungen eingesetzt werden. In der dermatologischen Diagnostik spielen sie daher hauptsächlich bei Tumorerkrankungen oder gezielten Bestätigungen familiärer Varianten eine Rolle.

Die Sanger-Sequenzierung, publiziert 1977, war über viele Jahre der Goldstandard für molekulargenetische Analysen und wird heute weiterhin für gezielte Analysen einzelner Mutationen oder Gene genutzt.

Next-Generation Sequencing (NGS)

Mit der Einführung von *Next-Generation-Sequencing* (NGS)-Technologien hat sich die genetische Diagnostik grundlegend verändert. Anstatt einzelne Gene gezielt zu untersuchen, ist es nun möglich, hunderte bis tausende Gene gleichzeitig zu analysieren.

Die Panel-Diagnostik ermöglicht die fokussierte Analyse definierter Genlisten und ist besonders sinnvoll, wenn ein klarer klinischer Verdacht besteht. *Whole-Exome-Sequencing* (WES) erlaubt die Analyse sämtlicher kodierenden Genregionen, die etwa 1,5 Prozent des Genoms ausmachen, und ist besonders effizient bei heterogenen oder unklaren Krankheitsbildern. *Whole-Genome-Sequencing* (WGS) erfasst das gesamte Genom einschließlich nichtkodierender und regulatorischer Regionen und erhöht so die Wahrscheinlichkeit, auch bei bisher unklaren Fällen eine Diagnose zu stellen.

to specific therapies. Therefore, knowledge of diagnostic methods is indispensable for everyday dermatological practice.

Classical genetic methods

Classical cytogenetic methods continue to form the backbone of genetic diagnostics, although their role in routine dermatological diagnostics is now largely supplementary. These methods include chromosome analysis, fluorescence *in situ* hybridization (FISH), and array-based techniques. Chromosome analysis, which is performed using a light microscope, has been established since the 1950s and allows for the detection of both numerical abnormalities (aneuploidies) and larger structural chromosomal changes starting at a size of approximately 5–10 megabases, such as terminal deletions, inversions, or translocations. FISH is primarily used when specific individual genes or loci must be analyzed, with a resolution of 100 kilobases to 1 megabase. Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) enables the genome-wide detection of copy number variations (CNVs) at a resolution of 30 to 100 kilobases. Despite their historical significance, these methods have resolution limitations and are therefore not suitable for reliably detecting small variants or complex structural changes. Their comparatively low throughput also limits their application, so they are usually used only to answer specific questions. In dermatological diagnostics, therefore, they play a role mainly in tumor diseases or for targeted confirmation of familial variants.

Sanger sequencing, first described in 1977, was the gold standard for molecular genetic analyses for many years and is still used today for performing targeted analyses of individual mutations or genes.

Next-Generation Sequencing (NGS)

With the introduction of *next-generation sequencing* (NGS) technologies, genetic diagnostics has undergone a fundamental transformation. Instead of specifically examining individual genes, it is now possible to analyze hundreds to thousands of genes simultaneously.

Panel-based diagnostics enables the targeted analysis of defined gene lists and is particularly useful when there is a clear clinical suspicion. *Whole exome sequencing* (WES) allows for the analysis of all coding gene regions, which account for approximately 1.5 percent of the genome, and is particularly effective in cases of heterogeneous or unclear clinical presentations. *Whole genome sequencing* (WGS) examines the entire genome, including non-coding and regulatory regions, thereby increasing the likelihood of reaching a diagnosis even in previously unclear cases.

Die umfangreichen Datenmengen, die durch NGS entstehen, erfordern eine aufwendige bioinformatische Verarbeitung. Je umfassender die Analyse, desto größer ist das Risiko, Zufallsbefunde zu identifizieren, die für die aktuelle Fragestellung irrelevant sind. Zudem steigt die Anzahl der Varianten unklarer Signifikanz (Variants of Uncertain Significance, VUS), deren Interpretation eine besondere Herausforderung darstellt. Um die Auswertung zu fokussieren, werden bei WES und WGS häufig Human Phenotype Ontology (HPO)-Termini eingesetzt, die die Analyse auf die für den Patienten relevanten Gene eingrenzen. WGS-Ergebnisse werden zunehmend mithilfe spezieller Cloud-basierter und KI-gestützter Auswerteprogramme bewertet.

Short-Read- versus Long-Read-Sequenzierung

Short-Read-Technologien dominieren aktuell die Routine-diagnostik. Sie liefern kurze Fragmente von typischerweise 100–150 Basenpaaren (bp) und überzeugen durch hohe Genauigkeit, etablierte Workflows und vergleichsweise geringe Kosten. Panels, WES und WGS auf Short-Read-Basis haben in den vergangenen Jahren die Diagnoseraten genetischer Erkrankungen deutlich erhöht. Sie eignen sich besonders für die präzise Identifikation punktueller Varianten (Single Nucleotide Variants, SNVs) sowie kleiner Insertionen oder Deletionen (Indels). Panels kommen vor allem bei klar umrissenen Phänotypen zum Einsatz, während WES bevorzugt bei heterogenen Erkrankungsbildern oder unklaren klinischen Entitäten angewendet wird. WGS wiederum wird eingesetzt, wenn eine umfassende Abdeckung einschließlich der nichtkodierenden Regionen erforderlich ist. Trotz dieser Vorteile stoßen Short-Read-Verfahren an Grenzen: repetitive Sequenzen, komplexe strukturelle Varianten wie Inversionen und Translokationen sowie größere Insertions- oder Deletionseignisse können nur eingeschränkt erfasst werden. Auch niedriggradige Mosaik bleiben häufig unentdeckt, da sie eine hohe Sequenziertiefe oder spezialisierte Analysepipelines erfordern.

Long-Read-Technologien bieten hier entscheidende Vorteile, da sie Sequenz-Ablesungen (Reads) von mehreren Kilobasen (kb) Länge erfassen und dadurch komplexe strukturelle Varianten präzise identifizieren können. Erste Studien zeigen, dass Long-Read-Technologien auch bei bisher unklaren Fällen neue Diagnosen ermöglichen [4, 5].

Besonders wiederholungsreiche Regionen, wie sie bei Mutationen in Strukturproteinen wie Keratinen, Kollagenen oder Filaggrin vorkommen sowie Repeat-Expansionen lassen sich damit zuverlässig analysieren.

Long-Reads ermöglichen zudem die Phasierung von Varianten (*cis* versus *trans*), also die Unterscheidung, ob mehrere Varianten auf demselben oder auf unterschiedlichen elterlichen Allelen vorliegen, was die Interpretation genetischer Befunde erheblich erleichtert. Auch epigenetische Modifikationen wie DNA-Methylierungsmuster können direkt miterfasst werden.

The vast amounts of data generated by NGS require extensive bioinformatic processing. The more comprehensive the analysis, the greater the risk of identifying incidental findings that are irrelevant to the current clinical question. Additionally, the number of variants of uncertain significance (VUS) increases, and interpreting these poses a particular challenge. To refine the analysis, Human Phenotype Ontology (HPO) terms are frequently used in WES and WGS to narrow the analysis down to genes relevant to the patient. WGS results are increasingly being evaluated using specialized cloud-based and AI-supported analysis programs.

Short-read versus long-read sequencing

Short-read technologies currently dominate routine diagnostics. They deliver short fragments of typically 100–150 base pairs (bp) and offer high accuracy, established workflows, and comparatively low costs. Short-read-based panels, WES, and WGS have significantly increased the diagnosis rates of genetic diseases in recent years. They are particularly well-suited for the precise identification of single nucleotide variants (SNVs) as well as small insertions or deletions (indels). Panels are primarily used for clearly defined phenotypes, while WES is preferred for heterogeneous clinical presentations or unclear clinical entities. WGS, on the other hand, is used when comprehensive coverage, including non-coding regions, is required. Despite these advantages, short-read methods have their limitations: Repetitive sequences, complex structural variants such as inversions and translocations, and larger insertion or deletion events can only be detected to a limited extent. Low-grade mosaics also often remain undetected, as they require great sequencing depth or specialized analysis pipelines.

Long-read technologies offer decisive advantages here, as they provide sequence reads several kilobases (kb) in length and can thus be used to precisely identify complex structural variants. Initial studies show that long-read technologies enable new diagnoses even in previously unclear cases [4, 5].

Regions particularly rich in repeats, such as those found in mutations in structural proteins like keratins, collagens, or filaggrin, as well as repeat expansions, can be reliably analyzed using this method.

Long reads also enable the phasing of variants (*cis* versus *trans*) (i.e., distinguishing whether multiple variants are present on the same or on different parental alleles), which significantly facilitates the interpretation of genetic findings. Epigenetic modifications, such as DNA methylation patterns, can also be directly identified.

Die Analyse von Hautbiopsien mittels Long-Read-Technologien eröffnet neue Möglichkeiten zur Detektion von Mosaiken oder segmental auftretenden Hautmanifestationen, die für zahlreiche Genodermatosen klinisch relevant sind.

Erweiterte diagnostische Methoden: RNA-Seq, Optical Genome Mapping und Multi-Omics

Neben Long-Read-Sequenzierung gewinnen weitere Technologien zunehmend an Bedeutung. *Optical Genome Mapping* (OGM) erlaubt die hochauflösende Analyse komplexer struktureller Varianten und ergänzt klassische Sequenzierungsverfahren. RNA-Sequenzierung wiederum ermöglicht die funktionelle Einordnung unklarer Varianten, indem sie deren Auswirkungen auf das Spleißen oder die Genexpression sichtbar macht. *Multi-Omics*-Ansätze, die zusätzlich Epigenomik, Proteomik oder Metabolomik einbeziehen, bieten eine integrative Sicht auf genetische Erkrankungen, die über die reine DNA-Sequenz hinausgeht und besonders bei komplexen Krankheitsbildern wertvoll ist.

Die Wahl der geeigneten genetischen Methode hängt dabei wesentlich von der klinischen Fragestellung, dem untersuchten Gewebe sowie den jeweiligen Stärken und Limitationen der verfügbaren Technologien ab. Einen vergleichenden Überblick über klassische Verfahren, Short-Read- und Long-Read-Sequenzierung sowie ergänzende Methoden bietet Tab. 1.

Dermatologische Besonderheiten

Die Dermatologie nimmt in der genetischen Diagnostik eine Sonderrolle ein, da viele Genodermatosen auf postzygotischen oder somatischen Mutationen beruhen und gewebespezifisch auftreten. Mosaiken manifestieren sich häufig entlang der Blaschko-Linien und sind im Blut nur mit niedriger Allelfrequenz oder gar nicht nachweisbar [6, 7]. Für eine zuverlässige Diagnostik ist daher die Analyse von frischen Hautbiopsien oder gezielt mikrodisszierten Paraffinschnitte essenziell. Die Wahl des Untersuchungsmaterials kann den Erfolg der Untersuchung entscheidend beeinflussen, wie exemplarisch bei epidermalen Nävi gezeigt wird, in denen pathogene Varianten oft ausschließlich in betroffenen Hautarealen nachweisbar sind. Auch Situationen, in denen zusätzlich zu einer Keimbahnvariante ein zweiter somatischer Hit (Loss of Heterozygosity, LOH) erforderlich ist, wie bei Porokeratosen oder Morbus Flegel, müssen berücksichtigt werden [8, 9]. Dermatologen tragen daher nicht nur die Verantwortung für die Auswahl der molekulargenetischen Technologien, sondern auch für die korrekte Probennahme in enger Zusammenarbeit mit der Humangenetik.

Klinische Entscheidungslogik und Strategien

Eine erfolgreiche genetische Diagnostik beginnt nicht im Labor, sondern bei der klinischen Einschätzung des Krankheitsbildes.

The analysis of skin biopsies using long-read technologies opens up new possibilities for detecting mosaics or segmental skin manifestations that are clinically relevant for numerous genodermatoses.

Advanced diagnostic methods: RNA-seq, optical genome mapping, and multi-omics

In addition to long-read sequencing, other technologies are gaining even more importance. *Optical genome mapping* (OGM) enables the high-resolution analysis of complex structural variants and complements classical sequencing methods. RNA sequencing, in turn, enables the functional classification of unclear variants by revealing their effects on splicing or gene expression. *Multi-omics* approaches, which additionally incorporate epigenomics, proteomics, or metabolomics, offer an integrative view of genetic diseases that goes beyond the DNA sequence alone; thus, it is particularly valuable in complex clinical presentations.

The choice of the appropriate genetic method depends largely on the clinical question, the tissue being examined, and the respective strengths and limitations of the available technologies. Table 1 provides a comparative overview of classical methods, short-read and long-read sequencing, as well as complementary methods.

Dermatological relevance

Dermatology plays a special role in genetic diagnostics, as many genodermatoses are based on postzygotic or somatic mutations and occur in a tissue-specific manner. Mosaics frequently manifest along Blaschko's lines and are detectable in blood only at low allele frequencies or not at all [6, 7]. For reliable diagnosis, the analysis of fresh skin biopsies or specifically microdissected paraffin sections is therefore essential. The choice of test material can decisively influence the success of the examination, as exemplified by epidermal nevi, in which pathogenic variants are often detectable exclusively in the affected skin areas. Situations in which a second somatic hit (loss of heterozygosity, LOH) is required in addition to a germline variant, such as in porokeratosis or Flegel's disease, must also be taken into account [8, 9]. Dermatologists are therefore responsible not only for selecting molecular genetic technologies but also for properly collecting samples in close collaboration with human geneticists.

Clinical decision-making logic and strategies

Successful genetic diagnosis does not begin in the laboratory, but with the clinical assessment of the clinical picture.

Entscheidend ist, ob ein klar umrissenes, typisches Krankheitsbild vorliegt oder ein heterogener Phänotyp, bei dem mehrere Entitäten differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen. Auf dieser Grundlage wird festgelegt, wie breit oder fokussiert die genetische Analyse erfolgen sollte. Bei eindeutig zuordenbaren Phänotypen, wie etwa Epidermolysis bullosa (EB) oder epidermalen Differenzierungsstörungen (EDD), stellt eine gezielte Paneldiagnostik in der Regel die effizienteste und ressourcenschonendste Strategie dar. Bei atypischen, variabel ausgeprägten oder über mehrere Organsysteme verteilten Phänotypen empfiehlt sich hingegen WES oder WGS, um auch bislang unbekannte genetische Ursachen zu identifizieren. Short-Read-Verfahren sind dabei hochsensitiv für punktuelle Varianten und kleine InDels, während Long-Read-Technologien oder OGM zum Einsatz kommen, wenn klassische Methoden keine Diagnose liefern oder ein dringender Verdacht auf genetische Ursachen besteht. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass genetische Diagnostik in der Dermatologie weniger einer linearen Testabfolge folgt als vielmehr einer klinisch gesteuerten Entscheidungslogik.

Ethische und rechtliche Aspekte

Die genetische Diagnostik unterliegt klaren ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen. In Österreich regelt das Gentechnikgesetz (GTG) zentrale Aspekte der Aufklärung, Einwilligung, Durchführung und des Datenschutzes genetischer Untersuchungen. Demnach dürfen genetische Daten nur erhoben werden, wenn sie für Diagnostik oder Therapie relevant sind. Patienten müssen umfassend über Ziel, Grenzen und mögliche Zufallsbefunde informiert werden. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) dürfen nicht als gesicherte Diagnose interpretiert, sollten jedoch regelmäßig re-analysiert werden, da neue wissenschaftliche Erkenntnisse ihre Bewertung verändern können. International etablierte Klassifikationsrichtlinien, wie die des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und der Association for Molecular Pathology (AMP), gewährleisten eine standardisierte Bewertung genetischer Varianten, eine einheitliche Kommunikation zwischen Labor und Klinik und tragen wesentlich zur Qualitätssicherung und Vergleichbarkeit genetischer Befunde bei.

Implementierung und Qualität

Die erfolgreiche Implementierung genetischer Diagnostik in der klinischen Praxis erfordert klar definierte Strukturen und Qualitätsstandards. Interdisziplinäre Boards, standardisierte diagnostische Workflows sowie verbindliche Standard Operating Procedures (SOPs) für Probennahme, Sequenzierung und Befunderstellung sind dabei essenziell.

Regelmäßige Schulungen des beteiligten medizinischen und wissenschaftlichen Personals sowie festgelegte Re-Analysezyklen genetischer Daten tragen wesentlich zur Steigerung der Diagnoserate und zur langfristigen Sicherung der Versorgungsqualität bei.

The decisive factor is whether a clearly defined, typical clinical picture is present or a heterogeneous phenotype in which several entities must be considered in the differential diagnosis. Based on this, the determination of how broad or focused the genetic analysis should be follows. For clearly identifiable phenotypes, such as epidermolysis bullosa (EB) or epidermal differentiation disorders (EDD), targeted panel testing is generally the most efficient and resource-conserving strategy. For atypical, variably expressed, or multi-system phenotypes, however, WES or WGS is recommended to identify previously unknown genetic causes. Short-read methods are highly sensitive for detecting point variants and small indels, while long-read technologies or OGM are used when conventional methods fail to provide a diagnosis or genetic causes are strongly suspected. Against this backdrop, it becomes clear that genetic diagnostics in dermatology is performed by applying a clinically driven decision-making logic rather than by conducting a linear sequence of tests.

Ethical and legal aspects

Genetic diagnostics is subject to clear ethical and legal frameworks. In Austria, the Genetic Engineering Act (GTG) regulates key aspects of informed consent, consent, the conduct of, and data protection for genetic testing. Accordingly, genetic data may only be collected if it is relevant for diagnosis or therapy. Patients must be fully informed about the purpose, limitations, and potential incidental findings. Variants of uncertain significance (VUS) must not be interpreted as a confirmed diagnosis but should be reanalyzed regularly, as new scientific findings may alter their evaluation. Internationally established classification guidelines, such as those of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Association for Molecular Pathology (AMP), ensure the standardized evaluation of genetic variants, support consistent communication between the laboratory and the clinic, and contribute significantly to quality assurance and the comparability of genetic findings.

Implementation and quality

The successful implementation of genetic diagnostics in clinical practice requires clearly defined structures and quality standards. Interdisciplinary boards, standardized diagnostic workflows, and binding Standard Operating Procedures (SOPs) for sample collection, sequencing, and report generation are essential in this regard.

Regular training of the medical and scientific staff involved, as well as established re-analysis cycles for genetic data, contribute significantly to increasing the diagnostic rate and ensuring the long-term quality of care.

Zukunftsperspektiven

Die genetische Diagnostik befindet sich in einem rasanten Wandel. Es ist absehbar, dass WGS, zunehmend auch in Kombination mit Long-Read-Technologien, künftig eine zentrale Rolle in der klinischen Routine einnehmen wird. Parallel dazu gewinnen KI-gestützte bioinformatische Tools zur Analyse und Interpretation großer und komplexer Datensätze weiter an Bedeutung.

Für die Dermatologie bedeutet diese Entwicklung eine enge Verzahnung mit der Humangenetik sowie angrenzenden Disziplinen wie Bioinformatik und Systemmedizin. Registerbasierte Forschung und internationale Netzwerke werden entscheidend dazu beitragen, seltene Varianten besser zu klassifizieren und neue Gen-Phänotyp-Zusammenhänge zu identifizieren. Auf diese Weise wird die Präzisionsmedizin in der Dermatologie schrittweise von einem Zukunftskonzept zu einer klinischen Realität.

Fazit für die Praxis

- Die genetische Diagnostik ist heute ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen Dermatologie.
- Klassische genetische Methoden bleiben für gezielte Fragestellungen relevant, stoßen jedoch bei komplexen oder unbekannten Varianten an ihre Grenzen.
- Short-Read-NGS-Verfahren (Genpanel, WES, WGS) bilden die Basis der Routinediagnostik, weisen jedoch Limitationen bei strukturellen Varianten, repetitiven Regionen und Mosaiken auf.
- Long-Read-Technologien überwinden viele dieser Einschränkungen und eröffnen neue diagnostische Möglichkeiten.
- OGM ermöglicht die hochauflösende Darstellung struktureller Varianten, während RNA-Sequenzierung funktionelle Effekte genetischer Veränderungen klärt.
- Multi-Omics-Ansätze und funktionelle Analysen erweitern den diagnostischen Blick über die DNA hinaus.
- Dermatologische Besonderheiten wie gewebespezifische Mosaik erfordern eine gezielte Probenauswahl, insbesondere die Analyse betroffener Hautareale.
- Das österreichische Gentechnikgesetz (<https://ris.bka.gv.at>) setzt klare ethische und rechtliche Rahmenbedingungen für Aufklärung, Einwilligung und Datenschutz.
- Zukünftig wird eine kombinierte Anwendung von WGS, Long-Read- und Multi-Omics-Technologien zunehmend in die klinische Routine integriert werden.

TEIL 2: PRAKTISCHE ANWENDUNG

Während Teil 1 die verfügbaren Technologien und ihre Limitationen darstellt, liegt der Fokus dieses Abschnitts auf der praktischen Umsetzung im klinischen Alltag. Die moderne genetische Diagnostik wirkt dann besonders effektiv, wenn sie als strukturierter Handlungspfad verstanden wird – nicht als Aneinander-

Future prospects

The field of genetic diagnostics is undergoing rapid change. It is foreseeable that WGS, increasingly in combination with long-read technologies, will play a central role in routine clinical practice in the future. At the same time, AI-supported bioinformatics tools for the analysis and interpretation of large and complex datasets are becoming even more important.

In the field of dermatology, this development means working more closely with human geneticists as well as professionals in related disciplines such as bioinformatics and systems medicine. Registry-based research and international networks will play a vital role in improving the classification of rare variants and identification of new gene-phenotype associations. In this way, precision medicine in dermatology is gradually evolving from a future concept into a clinical reality.

Practical conclusions

- Genetic diagnostics is now an indispensable component of modern dermatology.
- Classical genetic methods remain relevant for answering specific questions but hit their limits when faced with complex or unknown variants.
- Short-read NGS methods (gene panels, WES, WGS) form the core of routine diagnostics but have limitations regarding structural variants, repetitive regions, and mosaics.
- Long-read technologies overcome many of these limitations and open up new diagnostic possibilities.
- OGM enables high-resolution mapping of structural variants, while RNA sequencing clarifies the functional effects of genetic alterations.
- Multi-omics approaches and functional analyses expand the diagnostic perspective beyond DNA.
- Dermatological peculiarities such as tissue-specific mosaics require targeted sample selection, and particularly the analysis of affected skin areas.
- The Austrian Genetic Engineering Act (<https://ris.bka.gv.at>) establishes clear ethical and legal frameworks for informed consent, consent, and data protection.
- In the future, the combined use of WGS, long-read, and multi-omics technologies will be increasingly integrated into routine clinical practice.

PART 2: PRACTICAL APPLICATION

While Part 1 outlines the available technologies and their limitations, this section focuses on practical implementation in everyday clinical practice. Modern genetic diagnostics is most effective when understood as a structured pathway—not as a series of individual tests. The

reihung einzelner Tests. Die eigentliche Kompetenz liegt weniger im technischen Wissen als in der klinischen Navigation:

- Welches Gewebe?
- Welche diagnostische Tiefe?
- Welche zeitliche Wiederholung?
- Welche Konsequenz für die Patienten?

Die größte diagnostische Wirksamkeit entsteht dort, wo Klinik und Genetik iterativ verzahnt werden. So wird aus molekularer Information ein klinischer Nutzen, aus einem genetischen Ergebnis ein Versorgungspfad – und aus Diagnostik echte therapeutische Relevanz.

Gewebespezifische Analyse

Die Wahl des richtigen Untersuchungsmaterials ist in der dermatologischen Diagnostik entscheidend. Während Blut in internistischen Krankheitsbildern meist ausreicht, ist es bei segmentalen oder Mosaikerkrankungen der Haut häufig unzureichend. Hier liefert das klinisch betroffene Areal die diagnostisch relevante DNA.

Praxisempfehlung: Die Kombination aus Blut- und Hautanalyse ist oft am aussagekräftigsten. Blut eignet sich primär für Keimbahnvarianten, bei postzygotischen Mutationen ist eine Hautbiopsie aus dem betroffenen Areal unverzichtbar. Bei konkretem Verdacht auf ein postzygotisches Mosaik führt die Analyse einer Blutprobe regelmäßig zu falsch-negativen Ergebnissen – die Mutation ist dabei schlicht nicht in diesem Material vorhanden.

Vom Befund zur klinischen Konsequenz

Nachdem das richtige Material gewonnen und die passende Methode gewählt wurde, bestimmt die klinische Interpretation den Nutzen des Befunds. Eine molekulare Diagnose ist erst dann vollständig, wenn sie in Bezug auf Handlungsrelevanz, Prognose, Vorsorgeempfehlungen und Einbeziehung von Angehörigen bewertet wird.

In unklaren Fällen sind Segregationsanalysen von Angehörigen sowie regelmäßige Reanalysen fester Bestandteil des Workflows.

In der Praxis lassen sich dabei drei Ebenen unterscheiden:

1. *Diagnostische Zuordnung* – Kann die Genvariante das Krankheitsbild ausreichend erklären?
2. *Funktionelle Plausibilisierung* – Ist der Effekt der Variante belegt oder muss er z.B. mittels RNA-Seq noch nachgewiesen werden?
3. *Konsequenzen für Versorgung und Follow-up* – Hat die Diagnose Konsequenzen für Therapie, weitere Diagnostik oder familiäre Beratung?

true expertise lies less in technical knowledge than in clinical navigation:

- Which tissue?
- What level of diagnostic depth?
- How often should testing be repeated?
- What are the implications for patients?

The greatest diagnostic effectiveness arises where clinical practice and genetics are interlinked iteratively. In this way, molecular information becomes a clinical benefit, a genetic result becomes a care pathway—and diagnostics gain true therapeutic relevance.

Tissue-specific analysis

Choosing the right sample material is crucial in dermatological diagnostics. While blood is usually sufficient for internal medicine conditions, it is often inadequate for segmental or mosaic skin disorders. In these cases, sampling the clinically affected area provides the diagnostically relevant DNA.

Clinical recommendation: The combination of blood and skin analyses is often the most informative. Blood is primarily suitable for germline variants; for postzygotic mutations, a skin biopsy from the affected area is indispensable. In cases of concrete suspicion of a postzygotic mosaic, the analysis of a blood sample regularly leads to false-negative results; the mutation is simply not present in this material.

From findings to clinical implications

Once the correct material has been obtained, and the appropriate method has been selected, the clinical interpretation determines the utility of the findings. A molecular diagnosis is only complete when it is evaluated in terms of clinical relevance, prognosis, preventive recommendations, and the involvement of family members.

In unclear cases, segregation analyses of relatives and regular re-analyses are an integral part of the workflow.

In practice, three levels can be distinguished:

1. *Diagnostic classification:* Can the genetic variant sufficiently explain the clinical presentation?
2. *Functional validation:* Is the effect of the variant substantiated, or does it still need to be demonstrated (e.g., with RNA-seq)?
3. *Implications for care and follow-up:* Does the diagnosis have implications for therapy, further diagnostics, or family counseling?

Re-Analyse als zweite diagnostische Ebene

Reanalyse ist heute Standard und entscheidend für die korrekte Einordnung von Varianten, insbesondere VUS. Durch kontinuierliche Updates in Datenbanken, Publikationen und Algorithmen können ehemals unklare Befunde nachträglich klassifiziert werden.

Praktische Hinweise:

- Re-Analyse ist besonders sinnvoll bei Patienten mit klarer Klinik, aber unvollständiger molekularer Bestätigung.
- Neue wissenschaftliche Evidenz kann frühere Grenzfälle neu einordnen: *Ein unklarer Befund heute kann die Diagnose von morgen sein.*

LERNKASTEN 1:

Wann ist Re-Analyse besonders sinnvoll?

- Wenn technische Grenzen die Erstdiagnostik eingeschränkt haben (z.B. frühe Panelversion, fehlende SV-Analyse, begrenzte Referenzdaten)
- Bei neuen klinischen Manifestationen oder Verschiebung des Phänotyps (progressive oder syndromale Verläufe)
- Wenn funktionelle Evidenz verfügbar ist, die zuvor fehlte (z.B. RNA-Seq als nachträgliche Ergänzung)
- Bei Änderung der Verdachtsdiagnose durch neue klinische Informationen oder Bildgebung
- Bei neuen Erkenntnissen zu ursächlichen Zusammenhängen zwischen pathogenen Genvarianten und Erkrankung (z.B. *NKPD1-nEDD* [10]).

LERNKASTEN 2:

Häufige Fallstricke – und wie man sie in der Praxis vermeidet

1. Blut statt betroffener Haut: häufigster Fehler bei Mosaikverdacht; Hautbiopsie ist oft entscheidend,
2. Zu enger diagnostischer Einstieg: Panels sind effizient – aber nur bei klar definierter Klinik; unspezifische oder heterogene Phänotypen erfordern WES/WGS als Erstlinie,
3. „Negatives Ergebnis“ vorschnell als Ausschluss interpretiert: Short-Read-Technologien erkennen Punktmutationen gut, erfassen jedoch komplexe SVs oder repetitive Regionen nur eingeschränkt; ein „negatives“ Ergebnis bedeutet nicht zwingend „nicht vorhanden“.

Verfasst nach der Originalvorlage von Johann Bauer.

Korrespondenz: editors@skinonline.at

Reanalysis as a second diagnostic level

Reanalysis is now standard practice and highly important for the correct classification of variants, and particularly VUS. Through continuous updates in databases, publications, and algorithms, previously unclear findings can be reclassified retrospectively.

Practical notes:

- Re-analysis is especially useful for patients with clear clinical presentation but incomplete molecular confirmation.
- New scientific evidence can reclassify previous borderline cases: *An unclear finding today may be tomorrow's diagnosis.*

LEARNING BOX 1:

When is reanalysis particularly useful?

- When technical limitations restricted the initial diagnosis (e.g., early panel version, missing SV analysis, limited reference data)
- In cases of new clinical manifestations or a shift in the phenotype (progressive or syndromic courses)
- When functional evidence is available that was previously lacking (e.g., RNA-seq as a retrospective supplement)
- In the event of a change in the suspected diagnosis due to new clinical information or imaging
- In the event of new findings regarding causal relationships between pathogenic gene variants and disease (e.g., *NKPD1-nEDD* [10]).

LEARNING BOX 2:

Common pitfalls – and how to avoid them in practice

1. Blood instead of affected skin: the most common mistake when mosaic is suspected; skin biopsy is often crucial
2. Overly narrow diagnostic approach: Panels are efficient, but only for clearly defined clinical presentations; nonspecific or heterogeneous phenotypes require WES/WGS as a first-line approach
3. “Negative result” prematurely interpreted as exclusion: Short-read technologies can be used to detect point mutations well but often cannot be used effectively to detect complex SVs or repetitive regions; a “negative” result does not necessarily mean “not present”.

Written following the original manuscript by Johann Bauer.

Correspondence: editors@skinonline.at

Abkürzungsverzeichnis und Glossar

aCGH – Array-comparative genomic hybridization
ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics
AMP – Association for Molecular Pathology
Aneuploidie – numerische Chromosomenaberrationen, bei denen die Anzahl der Chromosomen abweicht, z.B. Triploidien, Trisomien, Monosomien
CNV – Copy Number Variation: Kopienzahlvariante
FFPE – Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
GTG – Gentechnikgesetz
HPO – Human Phenotype Ontology: standardisierte Ontologie zur Beschreibung menschlicher Phänotypen
Indels – Insertions/Deletions
NMD – nonsense-mediated decay: Mechanismus zum Abbau fehlerhafter mRNA mit vorzeitigem Stopcodon
MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification
OGM – Optical Genome Mapping
Phasierung – Zuordnung von Varianten zu elterlichen Haplotypen (cis/trans)
RNA-Seq – RNA-Sequencing
SNV – Single Nucleotide Variant
STR – Short Tandem Repeat: kurze, tandemartig wiederholte DNA-Sequenz
SV – Structural Variant: strukturelle Variante
VUS – Variant of Uncertain Significance: Variante unklarer Signifikanz
WES – Whole Exome Sequencing
WGS – Whole Genome Sequencing

List of Abbreviations and Glossary

aCGH – array-comparative genomic hybridization
ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics
AMP – Association for Molecular Pathology
Aneuploidy – numerical chromosomal aberrations in which the number of chromosomes deviates, e.g., triploidy, trisomy, monosomy
CNV – copy number variation
FFPE – formalin-fixed paraffin-embedded
GTG – Genetic Engineering Act (Austria)
HPO – Human Phenotype Ontology: standardized ontology for describing human phenotypes
Indels – insertions/deletions
MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification
NMD – nonsense-mediated decay: mechanism for degrading defective mRNA with a premature stop codon
OGM – optical genome mapping
Phasing – assignment of variants to parental haplotypes (cis/trans)
RNA-seq – RNA sequencing
SNV – single nucleotide variant
STR – short tandem repeat: short tandem-repeated DNA sequence
SV – structural variant
VUS – variant of uncertain significance
WES – whole exome sequencing
WGS – whole genome sequencing

Methode	Primäre Indikation	Stärken	Limitationen	Typische Fehlerquellen	Dermatologische Beispiele/Einsatz
Sanger-Sequenzierung	Gezielte Bestätigung bekannter Varianten	Hohe Genauigkeit; ideal zur Validierung einzelner Varianten	Nicht geeignet für systematische Suche oder komplexe Varianten	Zu früher Einsatz ohne klare Zielvariante	Bestätigung familiärer Varianten bei monogenen Genodermatosen
Gen-Panel (Short-Read)	Klarer, definierter klinischer Phänotyp	Hohe Sequenzierentiefe; kosteneffizient; schnelle Befundung	Begrenzte Genliste; eingeschränkte SV-Detektion	Zu enger diagnostischer Einstieg veraltete Panelsets	EB-Subtypen, nEDD, bekannte Genodermatosen
WES (Short-Read)	Heterogene oder unklare Phänotypen	Breites Suchspektrum; Abdeckung aller kodierenden Bereiche	Keine Abdeckung nichtkodierender Regionen; Limitationen bei SV	Übersehen regulatorischer Varianten	Syndromale Hauterkrankungen; unklare Genodermatosen
WGS (Short-Read)	Umfassende Erstdiagnostik bei komplexen Fällen	Analyse des gesamten Genoms; bessere CNV-Detektion als WES	Repetitive Regionen, komplexe SVs und Mosaik limitiert erfassbar; hoher Datenumfang; KI-unterstützte Software notwendig zur Variantenauswertung	Fehlinterpretation negativer Befunde	Unklare Genodermatosen mit systemischer Beteiligung
Long-Read-Sequenzierung (genomweit)	Unklare Befunde nach Short-Read-NGS; SV- oder Repeat-Verdacht	Detektion komplexer SVs; Phasierung; Repeat-Regionen gut erfassbar; Miterfassung von epigenetischen Modifikationen	Höhere Kosten; geringere Verfügbarkeit; Verwendung von hochmolekularer DNA	Zu früher Einsatz ohne klare Fragestellung	Mosaikerkrankungen, Keratinopathien oder Kollagen-erkrankungen

Methode	Primäre Indikation	Stärken	Limitationen	Typische Fehlerquellen	Dermatologische Beispiele/Einsatz
OGM (Optical Genome Mapping)	Verdacht auf komplexe strukturelle Umlagerungen	Hochauflösende SV-Darstellung mit präziser visueller Bruchpunktkartierung; komplementär zu Sequenzierung	Keine Punktmutationen detektierbar	Alleiniger Einsatz ohne Sequenzierungsdaten	Komplexe chromosomale Rearrangements
RNA-Sequenzierung	Funktionelle Abklärung von VUS	Nachweis aberranten Spleißens oder Expressionseffekte	Gewebeabhängig; zeitaufwendig	Ungeeignetes Ausgangsgewebe	EB, Porokeratosen, unklare Splice-Varianten

Method	Primary indication	Strengths	Limitations	Common sources of error	Dermatological examples/applications
Sanger sequencing	Targeted confirmation of known variants	High accuracy; ideal for validating individual variants	Not suitable for systematic screening or complex variants	Using too early without a clear target variant	Confirmation of familial variants in monogenic genodermatoses
Gene panel (short-read)	Clearly defined clinical phenotype	High sequencing depth; cost-effective; rapid reporting	Limited gene list; limited SV detection	Overly narrow diagnostic scope; outdated panel sets	EB subtypes, nEDD, known genodermatoses
WES (short-read)	Heterogeneous or unclear phenotypes	Broad search spectrum; coverage of all coding regions	No coverage of non-coding regions; limitations with SV	Regulatory variants may be missed	Syndromic skin disorders; unclear genodermatoses
WGS (short-read)	Comprehensive initial diagnosis for complex cases	Analysis of the entire genome; better CNV detection than WES	Repetitive regions, complex SVs, and mosaics are only partially detectable; large data volume; AI-supported software required for variant analysis	Misinterpretation of negative results	Unclear genodermatoses with systemic involvement
Long-read sequencing (genome-wide)	Unclear results after short-read NGS; suspected SVs or repeats	Detection of complex SVs; phasing; repeat regions well-determined; co-detection of epigenetic modifications	Higher costs; lower availability; use of high-molecular-weight DNA	Premature use without a clear clinical question	Mosaic disorders, keratinopathies, or collagen disorders
OGM (Optical Genome Mapping)	Suspected complex structural rearrangements	High-resolution SV visualization with precise visual breakpoint mapping; complementary to sequencing	No point mutations detectable	Standalone use without sequencing data	Complex chromosomal rearrangements
RNA sequencing	Functional characterization of VUS	Detection of aberrant splicing or expression effects	Tissue-dependent; time-consuming	Unsuitable source tissue	EB, porokeratosis, unclear splice variants



Literatur | References

1. Akiyama M, Choate K, Hernández-Martín Á, Aldwin-Easton M, Bodemer C, Gostyński A, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025;193: 619-41.
2. Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, Granier Tournier C, Hovnanian A, et al. Syndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025;193:592-618.
3. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025;193: 364-80.
4. Li Q, Keskus AG, Wagner J, Izydorczyk MB, Timp W, Sed-lazeck FJ, et al. Unraveling the hidden complexity of cancer through long-read sequencing. *Genome Res.* 2025;35:599-620.
5. Smits DJ, Ferraro F, Drost M, van der Linde HC, de Graaf BM, van Bever Y, et al. Nanopore long-read sequencing for the critically ill facilitates ultrarapid diagnostics and urgent clinical decision-making. *Eur J Hum Genet.* 2026;34:108-18.
6. Heinz L, Bourrat E, Vabres P, Thevenon J, Hotz A, Hörer S, et al. Mosaicism due to postzygotic mutations in women with focal dermal hypoplasia. *Br J Dermatol.* 2019; 180:657-61.
7. Has C, Küsel J, Happle R, Steinke H, Technau-Hafsi K, Fischer J. Extending the phenotypic spectrum associated with mosaicism for GJB2 mutations. *Br J Dermatol.* 2019; 181:623-24.
8. Jägle S, A Juratli H, Hickman G, Süssmuth K, Boente MC, Kopp J, et al. Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata caused by congenital pathogenic variants in the MVD gene and loss of heterozygosity in affected skin. *Acta Derm Venereol.* 2021;101: adv00397.
9. Jägle S, Hsu HH, Juratli HA, Zimmer AD, Prieschl A, Alter S, et al. Pathogenic variants in the SPTLC1 gene cause hyperkeratosis lenticularis perstans. *Br J Dermatol.* 2023;188:94-9.
10. Komlosi K, Glocker C, Hsu-Rehder HH, Alter S, Kopp J, Hotz A, et al. Autosomal dominant lamellar ichthyosis due to a missense variant in the gene NKPD1. *J Invest Dermatol.* 2024;144:2754-63.

<https://doi.org/10.61783/oegdv11001>