

Mikrozephaler Osteodysplastischer Primordialer Kleinwuchs Typ II

Synonyme: Majewski Osteodysplastischer primordialer Kleinwuchs Typ II, MOPDII, PCNT-
bedingter mikrozephaler Osteodysplastischer Primordialer Kleinwuchs

Erstellt: 30. Dezember 2021



Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Klinische Merkmale	1
1.2	Diagnose/Tests	1
1.3	Behandlung	1
1.4	Genetische Beratung.....	2
2	Diagnose.....	2
2.1	Befunde/Erkenntnisse	2
2.1.1	Klinische Befunde	2
2.1.2	Bildgebende Befunde	3
3	Stellung der Diagnose	3
3.1	Option 1	3
3.2	Option 2	5
4	Klinische Eigenschaften	6
4.1	Klinische Beschreibung	6
4.2	Genotyp-Phänotyp-Korrelationen	12
4.3	Nomenklatur.....	12
4.4	Häufigkeit.....	12
5	Genetisch verwandte (Allel-)Störungen	13
6	Differenzialdiagnose.....	13
7	Management	15
7.1	Auswertungen nach Erstdiagnose	15
8	Behandlung von Manifestationen	17
8.1	Probleme bei der Behandlung von Entwicklungsverzögerungen / geistiger Behinderung ..	18
9	Überwachung	19
9.1	Zu vermeidende Mittel/Umstände.....	21
9.2	Bewertung von Angehörigen in Gefahr.....	21
9.3	Therapien in Untersuchung	21
10	Genetische Beratung.....	21
10.1	Art der Vererbung.....	21
10.2	Trägererkennung.....	22
10.3	Verwandte Themen der genetischen Beratung.....	22
10.4	Pränatale Tests und genetische Präimplantationstests	23

1 Zusammenfassung

1.1 Klinische Merkmale

Der mikrozephale osteodysplastische primordiale Kleinwuchs Typ II (MOPDII) ist die häufigste Form des mikrozephalen primordialen Kleinwuchses und zeichnet sich durch extreme Kleinwüchsigkeit und Mikrozephalie (verringerte Kopfgröße im Vergleich) sowie markante Gesichtszüge aus. Merkmale, die mit dieser Art des Kleinwuchses assoziiert werden und ihn von anderen Formen des primordialen Kleinwuchses unterscheiden sowie eine Behandlung erforderlich machen können umfassen:

- Abnormales Gebiss
- Schlanke Skelettdysplasie des Knochens mit Hüftdeformität und/oder Skoliose
- Insulinresistenz / Diabetes mellitus
- Chronische Nierenerkrankung
- Herzfehlbildungen und
- Globale vaskuläre Erkrankung.

Letzte umfassen neurovaskuläre Erkrankungen wie Moyamoya-Vaskulopathie und intrakranielle Aneurysmen (die zu Schlaganfällen führen können), koronare Herzkrankheit (die zu vorzeitigen Myokardinfarkten führen kann) und Nierengefäßerkrankungen. Die ebenfalls häufige Hypertonie kann aufgrund der komplexen Komorbiditäten mehrere Ursachen haben.

1.2 Diagnose/Tests

Die Diagnose von MOPDII wird bei einem Probanden mit suggestiven Befunden und biallelischen Funktionsverlust-pathogenen Varianten bei PCNT (**Pericentrin**), die durch molekulargenetische Tests identifiziert wurden, gestellt.

1.3 Behandlung

Behandlung von Symptomen: Verlässt sich auf die symptomatische Versorgung durch multidisziplinäre Spezialisten für Pädiatrie, Orthopädie, Zahnheilkunde, Neurochirurgie, Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie und medizinische Genetik sowie durch Pädagogen, wenn Lernschwierigkeiten auftreten.

Überwachung: Routinemäßige Überwachung von Wachstum und Entwicklung sowie Überwachung aller bekannten oder potenziellen Komplikationen in Bezug auf Hüft- oder Wirbelsäulendeformitäten, Zahnanomalien, zerebrovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck und/oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und/oder Bildungsprobleme.

Zu vermeidende Wirkstoffe/Begleitumstände: Wachstumshormonergänzung ohne Wachstumshormonmangel; übermäßige Nahrungsergänzung im Säuglingsalter.

1.4 Genetische Beratung

MOPDII wird autosomal-rezessiv vererbt. Wenn bekannt ist, dass beide Elternteile für eine PCNT-pathogene Variante heterozygot (mischerbig) sind, hat bei der Empfängnis jedes Kind eine Wahrscheinlichkeit von 25 % betroffen zu sein, eine Chance von 50% ein asymptomatischer Träger zu sein und eine Chance von 25% nicht betroffen und demnach kein Träger zu sein. Sobald die PCNT-pathogenen Varianten bei einem betroffenen Familienmitglied identifiziert wurden, sind Trägertests für gefährdete Verwandte, pränatale Tests auf eine Schwangerschaft mit erhöhtem Risiko und genetische Präimplantationstests möglich.

2 Diagnose

Für den mikrozephalen osteodysplastischen primordialen Kleinwuchs Typ II (MOPDII) wurden keine einvernehmlichen klinischen Diagnosekriterien veröffentlicht.

2.1 Befunde/Erkenntnisse

Der **Verdacht** auf MOPDII sollte bei Personen mit den folgenden klinischen sowie radiologischen Befunden und der Familienanamnese bestehen.

2.1.1 Klinische Befunde

- Schwere prä- und postnatale Wachstumseinschränkung
- Extreme Mikrozephalie
- Skelettdysplasie
- Auffällige Gesichtsmerkmale (Abbildung 1) einschließlich:
 - Markante Nase mit breitem Nasenrücken und breiter Wurzel
 - Niedrig hängender Nasensteg
 - Ohren mit einfacher Struktur und angebrachten Lappen
- Abnormales Gebiss
 - Mikrodontie
 - vorzeitiger Zahnverlust
- Umfassende Gefäßerkrankung
 - Moyamoya-Vaskulopathie
 - Aneurysmen (vorwiegend zentrales Nervensystem)
 - Koronare Herzkrankheit mit vorzeitigem Myokardinfarkt
 - Nierenarterienerkrankung
- Chronische Nierenerkrankung
- Insulinresistenz / Diabetes Mellitus
- Hypertonie
- Hämatologische Anomalien
 - Thrombozytose
 - Anämie
- Hohe nasale Stimme

2.1.2 Bildgebende Befunde

- Skelett
 - Mesomelie
 - Schlanke lange Knochen
 - Progressive Erweiterung der Metaphysen
 - Epiphysäre Ossifikationsverzögerung
 - Luxation oder Subluxation von Radiusköpfchen
 - Brachymesoplangie (siehe Abbildung 1)
 - Kleine Beckenflügel mit flachen Pfannenwinkeln
 - X-Hüfte / Coxa vara
 - Verrutschte Femurepiphyse (Abbildung 2)
 - Skoliose (siehe Abbildung 2)
- Neuroimaging
 - Moyamoya
 - Intrakranielle Aneurysmen

Die **Familienanamnese** stimmt mit einer autosomal-rezessiven Vererbung überein (z. B. betroffene Geschwister und/oder elterliche Blutsverwandschaft). Das Fehlen einer bekannten Familienanamnese schließt die Diagnose nicht aus.

3 Stellung der Diagnose

Die Diagnose von MOPDII wird bei einem Probanden mit suggestiven Befunden und biallelischen Funktionsverlust-pathogenen Varianten bei PCNT, die durch molekulargenetische Tests identifiziert wurden, gestellt (siehe Tabelle 1).

Hinweis: Die Identifizierung von nur einer bekannten pathogenen PCNT-Variante schließt eine Diagnose dieser Erkrankung nicht aus, da gelegentlich eine in trans-kryptische Variante, die durch konventionelle molekulare Analyse nicht nachgewiesen wurde, durch funktionelle Studien, die das Fehlen von PCNT-Protein belegten, impliziert wurde [Bober et al. 2012].

Molekulargenetische Testansätze können je nach Phänotyp eine Kombination aus gen-gezielter Testung (Einzel-Gen-Test oder Multigen-Panel) und umfassender genomischer Testung (Exom-Sequenzierung, Genom-Sequenzierung) umfassen.

3.1 Option 1

Einzelgen-Tests. Die Sequenzanalyse von PCNT wird zuerst durchgeführt, um kleine intragene Deletionen/Insertionen und Missense-, Nonsense- (sinnentstellend) und Spleißstellen-Varianten nachzuweisen. Hinweis: Je nach verwendeter Sequenzierungsmethode werden Einzel-Exon-, Multi-Exon- oder Ganzgen-Deletionen/-Duplikationen möglicherweise nicht erkannt. Wenn durch das verwendete Sequenzierungsverfahren nur eine oder keine Variante nachgewiesen wird, besteht der nächste Schritt darin, eine genzielgerichtete Deletions-/Duplikationsanalyse durchzuführen, um Exons- und Ganzgendeletionen oder -duplikationen nachzuweisen.

Das **primordialer Kleinwuchs/Mikrozephalie-Multigen-Panel**, das PCNT und andere Gene von Interesse umfasst (siehe Differenzialdiagnose), kann am ehesten die genetische Ursache der Erkrankung identifizieren, während die Identifizierung von Varianten mit ungewisser Bedeutung und pathogenen Varianten in Genen, die die zugrunde liegende Ursache nicht erklären, eingeschränkt wird Phänotyp. Hinweis: (1) Die im Panel enthaltenen Gene und die diagnostische Sensitivität der für jedes Gen verwendeten Tests variieren je nach Labor und ändern sich wahrscheinlich im Laufe der Zeit. (2) Einige Multigen-Panels können Gene enthalten, die nicht mit der in diesem GeneReview besprochenen Erkrankung in Verbindung stehen. (3) In einigen Labors können die Panel-Optionen ein benutzerdefiniertes im Labor entworfenes Panel und/oder eine benutzerdefinierte phänotyp-fokussierte Exomanalyse umfassen, die vom Kliniker spezifizierte Gene einschließt. (4) In einem Panel verwendete Methoden können Sequenzanalyse, Deletions-/Duplikationsanalyse und/oder andere nicht auf Sequenzierung basierende Tests umfassen.

Für eine Einführung in Multigen-Panels klicken Sie [hier](#). Ausführlichere Informationen für Kliniker, die Gentests bestellen, finden Sie [hier](#).

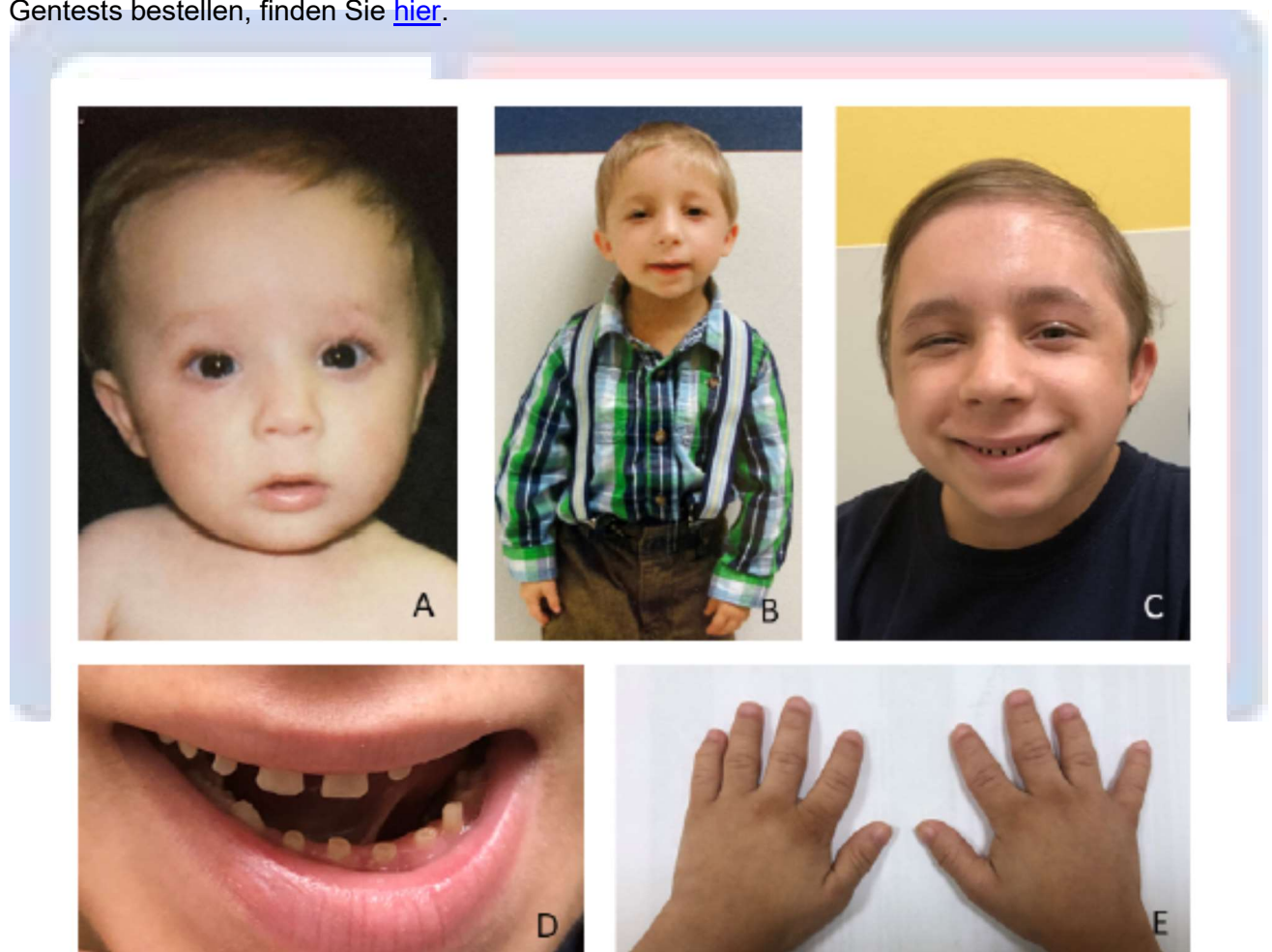


Abbildung 1.

A-C. Derselbe junge Mann mit MOPDII im Alter von 1 Jahr, 5 Jahren, 7 Monaten und 16 Jahren und 6 Monaten

D. Sekundärzähne sind klein und dysplastisch mit Schmelzhyoplasie.

E. Brachymesophalangie und Faltenbildung in den Händen eines 16-Jährigen

3.2 Option 2

Umfassende genomische Tests erfordern keine Bestimmung des Arztes welches/welche Gen(e) wahrscheinlich beteiligt sind.

Die Exom-Sequenzierung wird am häufigsten verwendet; auch eine Genomsequenzierung ist möglich.

Für eine Einführung in umfassende genomische Tests klicken Sie [hier](#). Detailliertere Informationen für Kliniker zum Bestellen von Genomtests finden Sie [hier](#).



Abbildung 2. A. Epiphyse des rechten Femurkapitals bei einem 26 Monate alten Mädchen, die anschließend mit in **situ-Pinning** behandelt wurde **B.** Thorakolumbale 110-Grad-Skoliose bei einem Jungen im Alter von 13 Jahren, nachfolgend mit einer posterioren Wirbelsäulenfusion durch Instrumentation behandelt

Tabelle 1. Molekulargenetische Tests bei mikrozephaler Osteodysplastischer Primordialer Kleinwuchs Typ II

Gene ¹	Methode	Anteil pathogener Varianten ² Nachweisbar durch Methode
PCNT	Sequenz-Analyse ³	>98% ^{4 5 6}
	Gen-gezielte Deletion/Duplikation-Analyse ⁷	~1% ⁴

4 Klinische Eigenschaften

4.1 Klinische Beschreibung

Mikrozephaler Osteodysplastischer Primordialer Kleinwuchs Typ II (MOPDII), die häufigste der mikrozephalen primordialen Kleinwuchssyndrome, ist gekennzeichnet durch extreme Kleinwüchsigkeit und Mikrozephalie zusammen mit auffälligen Gesichtszügen. Assoziierte Merkmale, die es von anderen Formen des primordialen Kleinwuchses unterscheiden und die eine Behandlung erforderlich machen können, umfassen: anormales Gebiss, eine schmale Skelettdysplasie des Knochens mit Hüft-Deformität und/oder Skoliose, Insulinresistenz/Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Herzfehlbildungen und Gefäßerkrankung. Letztere umfassen

¹ Siehe Tabelle A. Gene und Datenbanken für Chromosomenlokus und Protein.

² Siehe Molekulare Genetik für Informationen zu Varianten, die in diesem Gen nachgewiesen wurden.

³ Die Sequenzanalyse erkennt Varianten, die gutartig, wahrscheinlich gutartig, von ungewisser Bedeutung, wahrscheinlich pathogen oder pathogen sind. Die Varianten können kleine intragene Deletionen/Insertionen und Missense-, Nonsense- und Spleißstellen-Varianten umfassen; typischerweise Exon oder ganzes Gen. Deletionen/Duplikationen werden nicht erkannt. Für Fragen, die bei der Interpretation von Sequenzanalyseergebnissen zu berücksichtigen sind, klicken Sie [hier](#).

⁴ Daten aus der abonnementbasierten professionellen Sicht der Human Gene Mutation Database [Stenson u.a. 2020]

⁵ Rauch u.a. [2008] (28 von 29 Betroffenen)

⁶ Duker u.a. [2021] (44 von 46 Betroffenen)

⁷ Gen-gezielte Deletions-/Duplikationsanalyse weist intragene Deletionen oder Duplikationen nach. Die verwendeten Methoden können quantitative PCR, Long-Range-PCR, Multiplex-Ligation-abhängige Sondenamplifikation (MLPA) und ein Gen-Target-Microarray zum Nachweis von Einzel exon-Deletionen oder –Duplikationen umfassen.

neurovaskuläre Erkrankungen wie die Moyamoya-Vaskulopathie und intrakranielle Aneurysmen (die zu Schlaganfällen führen können), koronare Herzkrankheit (die zu vorzeitigen Herzinfarkten führen können) und Nierengefäßerkrankungen. Bluthochdruck, der ebenfalls häufig vorkommt, kann mehrere zugrundeliegende Ursachen haben angesichts der komplexen Komorbiditäten [Bober & Jackson 2017, Duker u.a. 2021].

Die voraussichtliche Lebenserwartung verkürzt sich aufgrund der damit verbundenen Komorbiditäten, die unbehandelt zum vorzeitigen Tod führen können, überwiegend im frühen Erwachsenenalter (Altersgruppe 7-41 Jahre) [Duker u.a. 2021].

Mehr als 150 Personen mit einer molekular bestätigten Diagnose wurden identifiziert [Bober & Jackson 2017].

Die folgende Beschreibung der mit dieser Erkrankung verbundenen phänotypischen Merkmale basiert auf den neuesten Überprüfung von 47 Personen mit molekular bestätigtem MOPDII [Duker et al. 2021].



Merkmal		% der Personen mit diesem Merkmal	Kommentar
Extreme prä- & postnatale Wachstumseinschränkung		~ 100%	Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), starke Kleinwüchsigkeit
Mikrozephalie		~ 100%	
Skelettsyslaspie		~ 100%	Kann eine Hüftdeformität und/oder Skoliose zusätzlich zu Osteochondrodysplasie entwickeln. Dysplasie kann in der Neugeborenenperiode schwierig sein zu erkennen.
kleine, locker verwurzelte Zähne		~ 100%	Häufigkeit in größeren Studien nicht abschließend evaluiert, aber typischerweise sind Sekundärzähne stärker betroffen als Milchzähne.
Hämatologie	Anämie	>75%	Asymptomatisch
	Thrombozytose	>75%	Asymptomatisch
Zerebrovaskulär	Moyamoya Vaskulopathie	~ 50%	Risiko hauptsächlich im jüngeren Alter, beginnt im Uterus
	Aneurysmen & Moyamoya-Krankheit	36%	
Kardiovaskulär	Hypertonie	43%	Durchschnittsalter 13 Jahre
	Hypercholesterinämie	>32%	Durchschnittsalter 18 Jahre
	Herzfehlbildungen	28%	ASD, VSD, PFO
	Koronare Herzkrankheit mit vorzeitigem MI	17%	Durchschnittsalter des MI 24 Jahre

Merkmal		% der Personen mit diesem Merkmal	Kommentar
Renal	Chronische Nierenerkrankung	32%	Nierentransplantation bei 2 Personen registriert
	Nebennierenarterien	15%	Alle bekannten betroffenen Personen waren männlich
	Nierengefäßerkrankung	4%	Nierenarterienstenose, Aneurysmen
Genital	Kryptorchismus/ zurückziehbare Hoden	44% der Männer	
	Hypospadie	8 % der Männer	
Endokrin	Insulinresistenz und/oder Diabetes mellitus	>38%	Durchschnittsalter 11 Jahre
Kognitive Fähigkeiten	Borderline/ niedrig-normale intellektuelle Funktion	die meisten	Mehr Beeinträchtigungen bei Personen, die Schlaganfälle hatten
	ADHS	die meisten	Noch nicht abschließend in größeren Studien evaluiert

Basierend auf Duker u.a. [2021]

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; **ASD** = Vorhofseptumdefekt; **MI** = Myokard Infarkt; **PFO** = offenes Foramen ovale; **VSD** = Ventrikelseptumdefekt

Wachstumseinschränkung und Mikrozephalie.

Alle Individuen haben extreme Wachstumsbeschränkungen. Dies wurde bereits im ersten Trimester der Schwangerschaft erkannt und hält lebenslang an. Bei der Geburt war die durchschnittliche Länge -7,0 Standard Abweichungen (SA), Gewicht -3,9 SA und Kopfumfang -8,5 SA. Bei der Skelettentwicklung betrug die durchschnittliche Höhe -10,3 SA, Gewicht -14,3 SA und Kopfumfang -A,5 SD. Die durchschnittliche Körpergröße eines Erwachsenen beträgt etwa 100 cm.

Das körperliche Erscheinungsbild entwickelt sich mit der Zeit. Säuglinge und Kleinkinder haben ein vermindertes Unterhautfettgewebe; Stammfettleibigkeit neigt dazu, sich in der Pubertät zu

entwickeln. Im Gegensatz zur Gewichtszunahme bei Gleichaltrigen ist die durchschnittlich erwartete tägliche Gewichtszunahme bei Personen mit MOPDII etwa 2 g pro Tag während der gesamten Lebensspanne, vom Säuglingsalter bis zum voll entwickeltem Individuum. Angemessene Erwartungen an eine Gewichtszunahme sind von größter Bedeutung, um übermäßige und unnötige Eingriffe in die Ernährung zu vermeiden. [Bober et al. 2012, Bober & Jackson 2017, Duker et al. 2017] (siehe Management).

Skelettdysplasie

Mesomelie ist bei der Geburt vorhanden und scheint im Laufe der Zeit stärker zu werden. Bei den dünnen, langen Knochen wird bei der Geburt eine verzögerte, epiphysäre Ossifikation und eine fortschreitende Erweiterung der Metaphysen festgestellt.

Das Radiusköpfchen kann im Kindesalter verrenken oder subluxieren, was zu einer eingeschränkten Beweglichkeit des Ellenbogens führt.

Kugel- und kegelförmigen Phalangeal-Epiphysen wurden beschrieben; Klinodaktylie des fünften Fingers und Brachymesophlangie sind häufig. Die Beckenflügel sind klein mit flachen Hüftpfannenwinkeln. Auch Skoliose kann auftreten und in der späten Kindheit/ Pubertät schnell fortschreiten, was zur Notwendigkeit einer Wirbelsäulenversteifung führt. [Hall u.a. 2004, Bober & Jackson 2017].

Die assoziierte Hüftpathologie umfasst Coxa vara, Coxa valga, Entwicklungsdysplasie, Luxation (Ausrenkung)/Subluxation, proximale femorale Epiphysiolyse und avaskuläre Nekrose. Acht von zwölf Personen hatten eine Hüftpathologie, einige einseitig (entspricht 50% der gesamten Hüften). Entwicklungsbedingte Coxa vara war der häufigste Befund, oft beginnend mit einer verrutschten Femurepiphyse und fortschreitend zu schwerer Coxa vara, typischerweise identifiziert zwischen zwei und fünf Jahren [Karatat u.a. 2014] (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2).

Zahnanomalien

Milchzähne sind für das Alter klein, können aber proportional zum Mund erscheinen. Sie können einen mangelhaften Zahnschmelz haben und abnormal geformt sein. Hypodontie kann auftreten. Die bleibenden Zähne sind in der Regel stärker betroffen. Sie sind unverhältnismäßig klein, dysplastisch und können Zahnschmelzhyplapsie haben. Sie sind in der Regel schlecht verwurzelt und das Kauen kann beeinträchtigt werden. Bei vielen Menschen werden die bleibenden Zähne entweder vorzeitig abgestoßen oder extrahiert und durch Zahnersatz und/oder Implantate ersetzt. [Hall u.a. 2004, Kantaputra et al. 2011, Bober & Jackson 2017] (siehe Abbildung 1).

Hämatologische Anomalien

Asymptomatische Thrombozytose, Leukozytose und Anämie sind häufig [Unal u.a. 2014, Bober & Jackson 2017, Duker u.a. 2021].

Zerebrovaskulär

Von Geburt an wurden bei 25 von 47 Personen intrakranielle Aneurysmen diagnostiziert (im Alter von 30 mehr als einem Aneurysma), bei 22 wurde eine Moyamoya-Vaskulopathie diagnostiziert, bei 17 wurden beide Moyamoya Vaskulopathie und intrakranielle Aneurysmen diagnostiziert, und 17 hatten keines von beiden. Ungefähr die Hälfte der mit Moyamoya-Vaskulopathie und/oder Aneurysmen diagnostizierten hatten letztendlich einen Schlaganfall (ischämisch bzw. hämorrhagisch). Das Aneurysma-Risiko schien während der Kindheit relativ konstant zu sein,

während das Moyamoya-Vaskulopathie-Risiko bei unter 5-jährigen Jahren höher ist [Duker et al. 2021].

Herz-Kreislauf

Bei fast 50 % der Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet. Die vielen verflochtenen Komorbiditäten, die zu Bluthochdruck beitragen, sind Moyamoya-Vaskulopathie, Nierenerkrankungen, koronare Herzkrankheit, Dyslipidämie und Insulinresistenz. In einer Kohorte von 47 Personen erlitten acht als junge Erwachsene einen Myokardinfarkt (Bereich 17-33 Jahre; Durchschnittsalter $24 \pm 5,2$ Jahre; Durchschnittsalter 24 Jahre); mehrere Personen hatten mehr als ein akutes koronares Ereignis.

Ungefähr 25 % der Personen hatten Herzfehlbildungen, einschließlich Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt und persistierendes offenes Foramen ovale. Eine Person hatte multiple kardiale Rhabdomyome [Duker u.a. 2021].

Andere Vaskulopathien

MOPDII wird mit globalen Gefäßerkrankungen in Verbindung gebracht. Neben der Beteiligung des zerebralen Gefäßsystems sowie Nieren- und Koronargefäßsystem, war die die Arteria carotis externa war ebenso stenotisch wie die Stelle eines Aneurysmas. Mindestens sechs Personen hatten Schwierigkeiten mit dem Verschluss der Femoralarterien nach Katheterisierungsverfahren [Duker u.a. 2021].

Nieren

Von 47 Personen litt ein Drittel an einer chronischen Nierenerkrankung (Ursache nicht angegeben). Das Durchschnittsalter mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium III diagnostizierten Individuen betrug 22 Jahre. Außerdem erhielten zwei Personen eine Nierentransplantation im Alter von 21 und 23 Jahren, einer der beiden hatte ein Nierenarterienaneurysma. Eine andere Person, die zusätzlich zu einem Nierenarterienaneurysma eine Nierenarterienstenose hatte, hatte schließlich einen partiellen Infarkt einer Niere.

Sechs Personen litten im frühen Erwachsenenalter an Nephrolithiasis; alle nahmen zum Zeitpunkt der die Diagnose blutdrucksenkende Medikamente ein.

Angeborene Anomalien umfassten akzessorische/duplizierte Nierenarterien bei sieben Männern und keiner Frau [Duker u.a. 2021].

Urogenital

Zwei von 25 Männern hatten Hypospadie und 11 hatten Kryptorchismus oder **zurückziehbare Hoden** [Duker u.a. 2021].

Insulinresistenz und/oder Diabetes mellitus

18 von 21 Personen, die älter als vier Jahre waren, hatten eine Insulinresistenz oder Diabetes [Huang-Doran u.a. 2011].

17 von 46 Personen (in einer anderen, aber überlappenden Kohorte) hatten Insulinresistenz und/oder Diabetes, typischerweise in der Adoleszenz nachgewiesen [Duker u.a. 2021].

Diese Probleme können auch zu Dyslipidämie und Fettleber führen [Huang-Doran u.a. 2011].

Kognitive Fähigkeit

Trotz der deutlichen Mikrozephalie liegt die geistige Entwicklung im Allgemeinen typisch im grenzwertigen Bereich und die Sozialkompetenz ist ausgezeichnet.

Viele Personen wurden als hyperaktiv mit leichter Ablenkbarkeit in der Kindheit beschrieben [Hall u.a. 2004; persönliche Beobachtung der Autoren].

Diejenigen, die Schlaganfälle aufgrund einer Gefäßerkrankung hatten, waren jedoch stärker beeinträchtigt [Bober & Jackson 2017]. Der Besuch typischer Schulen wird erwartet und einige Individuen haben das College besucht. Für Erwachsene kann es jedoch eine Herausforderung sein, unabhängig zu leben [Hall et al. 2004].

Zusätzliche Merkmale

- Haut
 - Die wiederholt dokumentierte Acanthosis nigricans steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer begleitenden Insulinresistenz [Hall u.a. 2004, Bober & Jackson 2017].
 - Es wurden Café-au-lait-Flecken mit später im Leben hypopigmentierten Bereichen beschrieben.
 - Es wurden „verrunzelte Hände“ mit mehreren Falten im Kindesalter festgestellt (siehe Abbildung 1).
- Neuroimaging-Befunde können vereinfachte Gyralmuster und eine Hypoplasie des Corpus callosum umfassen [Hall u.a. 2004, Abdel-Salam et al. 2020].
- Kraniosynostose wurde selten beschrieben und erforderte manchmal einen chirurgischen Eingriff. Bei einem Kind wurde in der Neugeborenenperiode eine bilaterale koronale Synostose erkannt, die eine Korrektur erforderte [Hall u.a. 2004; Abdel-Salam et al. 2020; unveröffentlichte Daten].

4.2 Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Es wurden keine Genotyp-Phänotyp-Korrelationen identifiziert.

4.3 Nomenklatur

MOPDII kann auch als PCNT-bedingter mikrozephaler osteodysplastischer primordialer Kleinwuchs bezeichnet werden, basierend auf dem, von Biesecker u.a. [2021] vorgeschlagenen, dyadischen Ansatz, um mendelsche genetische Störungen abzugrenzen.

4.4 Häufigkeit

Mikrozephaler osteodysplastischer primordialer Kleinwuchs Typ II (MOPDII) ist selten. Mehr als 150 Personen mit molekular bestätigtem MOPDII wurden in vielen Populationen weltweit identifiziert [Bober & Jackson 2017].

Viele verschiedene Funktionsverlustvarianten wurden erfasst. Gründervarianten, die in bestimmten Populationen gemeldet wurden einschließlich des Folgenden:

- Kolumbien.c.1468C>T (p.Gln490Ter) [Pachajoa u.a. 2014; Authors, unpublished data]

- Israelische Drusen.c.3465-1G>A (p.Ala1157ProfsTer36) [Weiss u.a. 2020]

5 Genetisch verwandte (Allel-)Störungen

Es ist nicht bekannt, dass andere als die in diesem GeneReview diskutierten Phänotypen mit Keimbahn-biallelischen pathogenen Varianten in PCNT assoziiert sind.

Während heterozygote Missense-Varianten bei PCNT bei einigen Personen im Zusammenhang mit intrakraniellen Aneurysmen berichtet wurden [Lorenzo-Betancor et al. 2018, Sauvigny et al. 2020], sind weitere Studien erforderlich, um festzustellen, ob die identifizierten PCNT-Mißense-Varianten ein Risikofaktor für diesen Phänotyp sind.

6 Differenzialdiagnose

Tabelle 3. Ausgewählte Gene von Interesse für die Differentialdiagnose des mikrozephalen osteodysplastischen primordialen Kleinwuchses Typ II

Gene/Genetischer Mechanismus	DiffDx-Störung	MOI	Hauptmerkmale der DiffDx-Störung	
			Geteilt mit MOPDII	Abgrenzung zu MOPDII
CDC6 CDC45 CDT1 GMNN ORC1 ORC4 ORC6	Meier-Gorlin-Syndrom (OMIM PS224690)	AD AD (1)	IUGR, extremer Kleinwuchs mit Mikrozephalie	Mikrotie, Aplasie/Hypoplasie der Patellae; angeborenes Emphysem; Broncho-Laryngomalazie; Brusthypoplasie; CDC45 Meier-Gorlin-Syndrom ist assoziiert mit Kraniosynostose.
CDKN1C	IMAGE-Syndrom	AD (aufgedruckt)	IUGR, extremer Kleinwuchs; kann eine Mikrozephalie haben	Angeborene Nebenniereninsuffizienz, Kryptorchismus, kleiner Penis
LIG4	Ligase-IV-Mangel (LIG4-Syndrom; OMIM 606593)	AR	IUGR, extremer Kleinwuchs mit Mikrozephalie	Knochenmarkversagen, Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung, Immunschwäche
POLE	IMAGE-I-Syndrom	AR	IUGR, extremer Kleinwuchs; kann eine	Immunschwäche; angeborene

	(OMIM 618336)		Mikrozephalie haben	Nebenniereninsuffizienz, Kryptorchismus, kleiner Penis
RNU4ATAC	RNU4atac-Pathie (inkl. MOPDI/III, Roifman-Syndrom und Lowry-Wood-Syndrom) (OMIM 601428)	AR	IUGR, Mikrozephalie, Skelettdysplasie	Immunschwäche, Fehlbildungen des Gehirns, Anomalien der Netzhaut
XRCC4	XRCC4-Mangel (OMIM 616541)	AR	IUGR, extremer Kleinwuchs mit Mikrozephalie	Endokrine Dysfunktion: hypergonadotroper Hypogonadismus, Insulinresistenz, Schilddrüsenfunktionsstörung ; selten Ataxie
4p 2 ASPM ATR BLM CDK5RAP2 CENPJ CEP152 DNA2 DNMT3A DONSON ERCC6 IGR1R NBN NCAPD3 PHGDH PLK4 PRIM1 RTTN SMARCAL1 SRCAP TOP3A TRAIP VPS13B	Siehe Fußnote 3.	AR AD	Extrem kleiner Wuchs mit Mikrozephalie	Entweder keine Unterscheidungsmerkmale oder genspezifische Merkmale, die retrospektiv erkannt werden, verbunden mit syndromalen Diagnosen wie Nijmegen-Breakage-Syndrom, Bloom-Syndrom und Seckel-Syndrom (siehe Anmerkung in der folgenden Tabelle). Mikrozephaler Kleinwuchs kann auch ein seltenes Erscheinungsbild anderer Erkrankungen sein (z. B. Floating-Harbor-Syndrom).

AD = autosomal-dominant; AR = autosomal rezessiv; DiffDx = Differentialdiagnose; IUGR = intrauterine Wachstumsrestriktion; MOI = Vererbungsmodus; MOPD = mikrozephaler osteodysplastischer primordialer Kleinwuchs; SD = Standardabweichung(en).

1. Das Meier-Gorlin-Syndrom wird typischerweise autosomal-rezessiv vererbt. GMNN-verwandtes Meier-Gorlin wird autosomal-dominant vererbt.
2. Oder andere Mikrodeletion
3. Aufgeführte Gene sind diejenigen, bei denen pathogene Varianten bei mindestens zwei Personen mit mikrozephaler Kleinwuchs (definiert als Größe und Kopfumfang, beide unter - 4 SD zum Zeitpunkt der Untersuchung) identifiziert wurden, die zur Untersuchung an das Forschungslabor des Autors verwiesen wurden [APJ, persönliche Mitteilung]. Andere Gene sind bei manchen Personen auch mit extremem mikrozephaler Kleinwuchs assoziiert. (Anmerkung: Primäre Mikrozephalie-Gene werden manchmal mit Kleinwuchs in Verbindung gebracht und überschneiden sich daher mit dieser Definition des mikrozephaler Kleinwuchs [Shaheen et al 2019].

Hinweis: Obwohl das Seckel-Syndrom im Differential von MOPDII berücksichtigt wurde, ist es als Diagnose aufgrund seiner variablen Definition problematisch. Die breite ursprüngliche Definition des Seckel-Syndroms umfasst jede Form von mikrozephalischem Kleinwuchs mit intrauteriner Wachstumsbeschränkung, während eine engere Definition Folgendes umfasst: Mikrozephalie, die schwerwiegender ist als Kleinwuchs, das Vorhandensein einer erheblichen geistigen Behinderung und charakteristische Gesichtszüge, einschließlich einer abfallenden Stirn. OMIM listet die folgenden Gene als mit dem Seckel-Syndrom assoziiert auf: ATR, CENPJ, CEP152, CEP63, DNA2, NSMCE2, RBBP8 (CTIP) und TRAP (OMIM PS210600).

7 Management

Klinische Praxisrichtlinien für mikrozephaler osteodysplastischer primordialer Kleinwuchs Typ II (MOPDII) wurden vorgeschlagen [Bober & Jackson 2017].

7.1 Auswertungen nach Erstdiagnose

Um das Ausmaß der Erkrankung und die Bedürfnisse bei einer mit MOPDII diagnostizierten Person festzustellen, werden die in Tabelle 4 zusammengefassten Untersuchungen empfohlen (falls sie nicht im Rahmen der Untersuchung durchgeführt wurden, die zur Diagnose geführt hat).

Tabelle 4. Empfohlene Bewertungen nach der Erstdiagnose bei Personen mit mikrozephalischem osteodysplastischem primordialem Kleinwuchs Typ II.

System/Sorge	Auswertung	Kommentar
Wachstumsbeschränkung	Größe, Gewicht, Kopfumfang messen.	Verwenden Sie MOPDII-spezifische Wachstumskurven. 1
Skelettdysplasie	AP/seitliche Röntgenaufnahme der thorakolumbalen Wirbelsäule und AP-Röntgenaufnahme der Hüften	Röntgenaufnahmen in der frühen Kindheit zur Beurteilung einer verrutschten femoralen Epiphyse, Coxa vara und Skoliose
Zerebrovaskulär	Gehirn-MRT & MRA	Einschließlich bei der Geburt, da sowohl In-utero-Schlaganfälle als auch Moyamoya-Vaskulopathie in der Neugeborenenperiode identifiziert wurden.
Herz	Echokardiogramm, EKG	
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> - Nierenultraschalluntersuchung - Blutdruck messen. - Wenn Alter \geq 5 Jahre, Laboruntersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion 	
Insulinresistenz / Diabetes mellitus	Bei einem Alter von \geq 5 Jahren führen Sie Laboruntersuchungen durch, um die Glukosehomöostase, Lipide und Leberfunktion zu beurteilen.	
Kognitive Fähigkeiten	Entwicklungsbeurteilung	<ul style="list-style-type: none"> - Einschließlich motorischer, adaptiver, kognitiver und Sprach-/Sprachbewertung - Eval für Frühförderung / Sonderpädagogik
Genetische Beratung	Von Genetikern 2	Um betroffene Personen und ihre Familien über Natur, MOI und Auswirkungen von MOPDII zu informieren, um die medizinische und persönliche Entscheidungsfindung zu erleichtern
Familienunterstützung & Ressourcen		Bedarf einschätzen für: <ul style="list-style-type: none"> - Community or online resources such as Parent to Parent; - Soziale Arbeit zur Unterstützung der Eltern.

Basierend auf den Richtlinien für die klinische Praxis, vorgeschlagen von Bober & Jackson [2017]

1. Bober et al [2012]
2. Medizinischer Genetiker, zertifizierter genetischer Berater, zertifizierte fortgeschrittene genetische Krankenschwester

8 Behandlung von Manifestationen

Tabelle 5. Behandlung von Manifestationen bei Personen mit mikrozephalischem osteodysplastischem primordialem Kleinwuchs Typ II.

Manifestation/Bedenken	Behandlung	Überlegungen/Sonstiges
Wachstum	Erwarten Sie eine Gewichtszunahme von ~2 g/Tag während der gesamten Kindheit und Kindheit. Vermeiden Sie die Platzierung einer Gastrostomiesonde, es sei denn, es wird eine weniger als erwartete Zunahme für diese Störung nach typischen Fütterungsschemata festgestellt.	<ul style="list-style-type: none"> - Verwenden Sie MOPDII-spezifische Wachstumskurven 1 für geeignete Maßnahmen und Erwartungen. - G-Sonden-Überfütterung kann zu iatrogenor oraler Aversion führen.
Skelettdysplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Die Hüftpathologie wurde mit In-situ-Pinning oder Osteotomie behandelt. 2 - Skoliose wurde durch Wirbelsäulenversteifung behandelt. 	
Zahnanomalien	Letztendlich mit Zahnersatz oder Implantaten behandelt	Typischerweise im späten Teenager- oder frühen Erwachsenenalter
Hämatologische Anomalien	Anämie und Thrombozytose sind häufig, erfordern aber im Allgemeinen keine Behandlung.	
Zerebrovaskuläre Krankheit	Die Moyamoya-Vaskulopathie bei MOPDII wurde mit Enzephaloduroarteriosynangiose oder Pia-Synangiose behandelt.	Die Behandlung der Moyamoya-Vaskulopathie ist überwiegend im Kindesalter erforderlich
	Die Behandlung von Aneurysmen erfolgte durch Clipping, Coiling oder Stenting. 3	<ul style="list-style-type: none"> - Eine Aneurysmabehandlung kann sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter erforderlich sein. - Die Entwicklung von Aneurysmen wird wahrscheinlich durch

		Bluthochdruck verschlimmert.
Koronare Herzkrankheit	<ul style="list-style-type: none"> - Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden mit/Stents und Bypass behandelt. - Hypercholesterinämie und Bluthochdruck wurden mit/Medikamenten behandelt. <p>4</p>	<p>Die Definition von Bluthochdruck ist nicht gut verstanden; Standardbereiche für Erwachsene sind wahrscheinlich zu hoch für Erwachsene mit MOPDII. Betrachten Sie 110/70 als Grenzwert für Bluthochdruck im Erwachsenenalter. 4</p>
Nierenkrankheit	<p>Chronische Nierenerkrankung wurde mit/Medikamenten, Dialyse und/oder Nierentransplantation behandelt.</p> <p>4</p>	
Insulinresistenz / Diabetes mellitus	<p>Diabetes wurde mit/Medikamenten behandelt. 4</p>	<p>Mehrheit mit Metformin und/oder Insulin behandelt</p>
Kognitive Fähigkeit	<p>Siehe Entwicklungsverzögerung / Managementprobleme bei geistiger Behinderung.</p>	<p>Sofern keine Komplikationen durch neurovaskuläre Erkrankungen aufgetreten sind, ist die intellektuelle Entwicklung im Allgemeinen im typischen bis grenzwertigen Bereich und die sozialen Fähigkeiten sind ausgezeichnet.</p>

Basierend auf den Richtlinien für die klinische Praxis, vorgeschlagen von Bober & Jackson [2017]

1. Bober et al [2012], Duker et al [2017]
2. Karatas et al [2014]
3. Teo et al [2016]
4. Duker et al [2021]

8.1 Probleme bei der Behandlung von Entwicklungsverzögerungen / geistiger Behinderung

Die folgenden Informationen stellen typische Behandlungsempfehlungen für Personen mit Entwicklungsverzögerung/intellektueller Behinderung in den Vereinigten Staaten dar; Standardempfehlungen können von Land zu Land variieren.

Alter 0-3 Jahre. Die Überweisung an ein Frühinterventionsprogramm wird empfohlen, um Zugang zu Beschäftigungs-, Physio-, Sprach- und Ernährungstherapie sowie zu Säuglingspsychiatriediensten, Sonderpädagogen und Spezialisten für sensorische Beeinträchtigungen zu erhalten. In den USA ist

die Frühintervention ein staatlich finanziertes Programm, das in allen Bundesstaaten verfügbar ist und häusliche Dienstleistungen anbietet, um auf individuelle Therapiebedürfnisse einzugehen.

Alter 3-5 Jahre. In den USA wird eine Entwicklungsvorschule durch den örtlichen öffentlichen Schulbezirk empfohlen. Vor der Platzierung wird eine Bewertung durchgeführt, um die erforderlichen Dienste und Therapien zu bestimmen, und es wird ein individueller Bildungsplan (IEP) für diejenigen entwickelt, die sich aufgrund einer festgestellten motorischen, sprachlichen, sozialen oder kognitiven Verzögerung qualifizieren. Das Frühinterventionsprogramm hilft typischerweise bei diesem Übergang. Entwicklungsvorschule ist zentrumsbasiert; Für Kinder, die aus medizinischer Sicht zu instabil sind, werden häusliche Dienste angeboten.

Jedes Alter. Die Konsultation eines Entwicklungskinderarztes wird empfohlen, um sicherzustellen, dass die entsprechenden kommunalen, staatlichen und Bildungsbehörden (USA) einbezogen werden, und um die Eltern bei der Maximierung der Lebensqualität zu unterstützen. Einige zu berücksichtigende Punkte:

- IEP-Dienste:
 - o Ein IEP bietet Kindern, die sich dafür qualifizieren, speziell konzipierten Unterricht und damit verbundene Dienstleistungen.
 - o Die IEP-Dienste werden jährlich überprüft, um festzustellen, ob Änderungen erforderlich sind.
 - o Das Sonderschulgesetz verlangt, dass Kinder, die an einem IEP teilnehmen, in der Schule in einem möglichst restriktiven Umfeld leben und so weit wie möglich in die allgemeine Bildung einbezogen werden, wann und wo dies angemessen ist.
 - o Körperliche Anpassungen für Kleinwuchs und kleine Hände, die mit MOPDII in Verbindung gebracht werden, sollten Teil des Plans sein.
 - o PT, OT und Sprachdienste werden im IEP in dem Umfang bereitgestellt, in dem der Bedarf den des Kindes betrifft Zugang zu wissenschaftlichem Material. Darüber hinaus kommen private unterstützende Therapien nach Bedarf des Betroffenen in Betracht. Konkrete Empfehlungen zur Art der Therapie können von einem Entwicklungspädiater ausgesprochen werden.
 - o Wenn ein Kind in die Teenagerjahre eintritt, sollte ein Übergangsplan besprochen und in das IEP aufgenommen werden. Für diejenigen, die IEP-Dienste erhalten, ist der öffentliche Schulbezirk verpflichtet, Dienste bis zum Alter von 21 Jahren bereitzustellen.
- Ein 504-Plan (Abschnitt 504: ein US-Bundesgesetz, das Diskriminierung aufgrund einer Behinderung verbietet) kann für diejenigen in Betracht gezogen werden, die Anpassungen oder Änderungen wie Sitzplätze vor dem Unterricht, Hilfsmittel, Klassenschreiber, zusätzliche Zeit zwischen den Unterrichtsstunden, modifizierte benötigten Aufgaben und modifizierte Ausstattung/Möbel des Klassenzimmers.
- Developmental Disabilities Administration (DDA) ist eine US-Behörde, die qualifizierte Personen mit Dienstleistungen und Unterstützung versorgt. Die Berechtigung ist je nach Staat unterschiedlich, wird jedoch in der Regel durch die Diagnose und/oder damit verbundene kognitive/adaptive Behinderungen bestimmt.
- Familien mit begrenztem Einkommen und Ressourcen können sich auch für ein zusätzliches Sicherheitseinkommen (SSI) qualifizieren ihr Kind mit einer Behinderung.

9 Überwachung

Tabelle 6. Empfohlene Überwachung für Personen mit mikrozephalischem osteodysplastischem primordialem Kleinwuchs Typ II

System/Sorge	Auswertung	Frequenz
Wachstumsbeschränkung	Messung der Wachstumsparameter 1 für angemessene Maßnahmen und Erwartungen	Bei jedem Besuch
Skelettdysplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Serienröntgen der Hüften in der frühen Kindheit - Bewertung für Skoliose durch Skelettreife. 2, 3 	Jährlich oder öfter je nach Bedarf
Zahnanomalien	<ul style="list-style-type: none"> - Regelmäßige Zahnpflege 3 - Prothetiker können für kleine Implantate im frühen Erwachsenenalter erforderlich sein. 	Alle 6 Mon
Hämatologische Anomalien	Vollständiges Blutbild 3	Jährlich
Zerebrovaskuläre Krankheit	Gehirn-MRA/MRT 3, 4	Kindheit: Alle 12-18 Monate Erwachsenenalter: Alle 12-24 Monate
Koronare Herzkrankheit	<ul style="list-style-type: none"> - Überwachen Sie den Blutdruck mit einer Manschette in angemessener Größe. 3, 4 - Betrachten Sie 110/70 als Grenzwert für Bluthochdruck im Erwachsenenalter. 4 - Denken Sie auch an Echokardiogramm und EKG. 	Jährlich
Nieren	Ab 5 Jahren: Überwachung der Nierenfunktion 3, 4	
Insulinresistenz &/oder Diabetes Mellitus	Ab dem Alter von 5 Jahren Laborbewertung der Glukosehomöostase, der Lipide und der Leberfunktion 3, 4, 5	
Kognitive Fähigkeit	Überwachen Sie den Entwicklungsfortschritt und den Bildungsbedarf.	
Familie	Bewerten Sie den Bedarf der Familie an sozialarbeiterischer Unterstützung (z. B. Entlastungspflege, andere lokale Ressourcen) oder führen Sie eine genetische	Bei jedem Besuch

	Beratung durch, wenn neue Fragen auftauchen.	
--	--	--

1. Bober et al [2012], Duker et al [2017]
2. Karatas et al [2014]
3. Bober & Jackson [2017]
4. Duker et al [2021]
5. Huang-Doran et al [2011]

9.1 Zu vermeidende Mittel/Umstände

Eine Wachstumshormon-Supplementierung ohne Wachstumshormonmangel war nicht hilfreich und kann tatsächlich zur Morbidität beitragen [Hall et al. 2004, Huang-Doran et al. 2011, Bober et al. 2012].

9.2 Bewertung von Angehörigen in Gefahr

Siehe Genetische Beratung für Fragen im Zusammenhang mit dem Testen von gefährdeten Verwandten für genetische Beratungszwecke.

9.3 Therapien in Untersuchung

Durchsuchen Sie ClinicalTrials.gov im Register für klinische Studien in den USA und der EU in Europa, um auf Informationen zu klinischen Studien für eine Vielzahl von Krankheiten und Zuständen zuzugreifen. Hinweis: Es gibt möglicherweise keine klinischen Studien für diese Störung.

10 Genetische Beratung

Genetische Beratung ist der Prozess, Einzelpersonen und Familien Informationen über die Art, die Art(en) der Vererbung und die Auswirkungen genetischer Störungen zur Verfügung zu stellen, um ihnen zu helfen, fundierte medizinische und persönliche Entscheidungen zu treffen. Der folgende Abschnitt befasst sich mit der genetischen Risikobewertung und der Verwendung von Familienanamnese und Gentests zur Klärung des genetischen Status von Familienmitgliedern; Es soll nicht alle persönlichen, kulturellen oder ethischen Probleme ansprechen, die auftreten können, oder die Beratung durch einen Genetiker ersetzen. —ED.

10.1 Art der Vererbung

Der mikrozephaler osteodysplastischer primordiale Kleinwuchs Typ II (MOPDII) wird autosomal-rezessiv vererbt.

Eltern eines Probanden:

- Die Eltern eines betroffenen Kindes sind in der Regel heterozygot (d. h. aufgrund der Familienanamnese vermutlich Träger einer PCNT-pathogenen Variante).

- Molekulargenetische Tests für die Eltern eines Probanden können durchgeführt werden, um zu bestätigen, dass beide Elternteile heterozygot für eine PCNT-pathogene Variante sind, und um eine zuverlässige Bewertung des Risikos eines erneuten Auftretens zu ermöglichen. Wenn eine pathogene Variante nur bei einem Elternteil nachgewiesen wird und die elterliche Identitätsprüfung die biologische Mutterschaft und Vaterschaft bestätigt hat, sollten die folgenden Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:
 - o Eine der im Probanden identifizierten pathogenen Varianten trat als De-novo-Ereignis beim Probanden oder als postzygoten De-novo-Ereignis bei einem Mosaik-Elternteil auf [Jónsson et al. 2017].
 - o Uniparentale Isodisomie für das elterliche Chromosom mit der pathogenen Variante führte zu Homozygotie für die pathogene Variante im Probanden.
- Heterozygote (Träger) sind asymptomatisch.

Geschwister eines Probanden

- Wenn bekannt ist, dass beide Elternteile für eine PCNT-pathogene Variante heterozygot sind, hat jedes Geschwisterkind einer betroffenen Person bei der Empfängnis eine Wahrscheinlichkeit von 25 %, betroffen zu sein, eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, asymptomatischer Träger zu sein, und eine Wahrscheinlichkeit von 25 %, nicht betroffen zu sein und kein Träger.
- Heterozygote (Träger) sind asymptomatisch.

Nachkomme eines Probanden. Die Nachkommen eines Individuums mit MOPDII sind obligate Heterozygoten (Träger) für eine pathogene Variante in PCNT.

Andere Familienmitglieder. Jedes Geschwisterkind der Eltern des Probanden hat ein Risiko von 50 %, Träger einer PCNT-pathogenen Variante zu sein.

10.2 Trägererkennung

Trägertests für gefährdete Verwandte erfordern die vorherige Identifizierung der PCNT-pathogenen Varianten in der Familie.

10.3 Verwandte Themen der genetischen Beratung

Familienplanung

- Der optimale Zeitpunkt für die Bestimmung des genetischen Risikos und die Diskussion über die Verfügbarkeit pränataler/Präimplantationsgenetests ist vor der Schwangerschaft.
- Es ist angebracht, jungen Erwachsenen, die betroffen sind, Träger sind oder Gefahr laufen, Träger zu werden, eine genetische Beratung (einschließlich Diskussion über potenzielle Risiken für die Nachkommen und Fortpflanzungsmöglichkeiten) anzubieten.

10.4 Pränatale Tests und genetische Präimplantationstests

Sobald die PCNT-pathogenen Varianten bei einem betroffenen Familienmitglied identifiziert wurden, sind eine pränatale Untersuchung auf eine Schwangerschaft mit erhöhtem Risiko und eine genetische Präimplantationsdiagnostik möglich.

Hinsichtlich des Einsatzes von Pränataltests kann es unter Medizinern und innerhalb von Familien Meinungsverschiedenheiten geben. Während die meisten Zentren die Verwendung pränataler Tests als eine persönliche Entscheidung ansehen würden, kann eine Diskussion dieser Fragen hilfreich sein.

