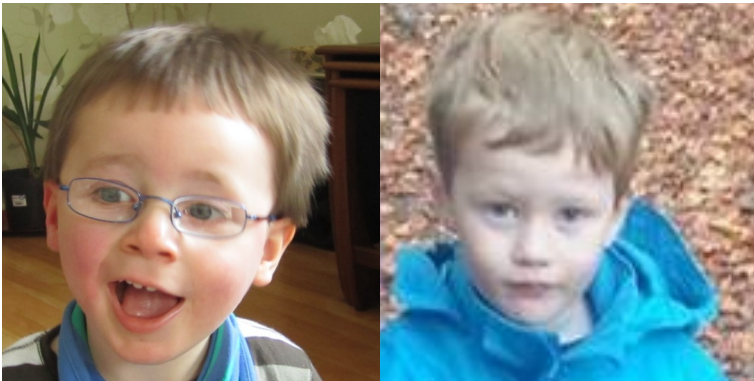


2p16.3 (*NRXN1*) deleties



Bronnen

De informatie uit deze folder is voor een deel afkomstig uit de medische wetenschappelijke literatuur. De naam van de eerste auteur en de datum van publicatie zijn genoemd zodat u de samenvattingen van de originele artikelen kunt vinden op internet via de website van PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). De meeste artikelen zijn bij Unique op te vragen. Verder is deze folder gebaseerd op een onderzoek onder leden van Unique uit 2013. Hiernaar verwijzen we als Unique. Toen deze folder in maart 2013 werd gemaakt waren er bij Unique 25 leden met een 2p16.3 deletie in de leeftijd van 3 jaar tot volwassen leeftijd.

2p16.3 (*NRXN1*) deleties

Een 2p16.3 deletie is een zeldzame aandoening. De oorzaak is het ontbreken van Bij deze aandoening ontbreekt een stukje van chromosoom 2. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeboren kind moet er de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig. Het ontbrekende stukje chromosoom 2 maakt dat er meer kans is op epilepsie, problemen met leren en gedrag en achterstand in de spraak- en taalontwikkeling.

Wat zijn chromosomen?

Chromosomen bestaan uit erfelijk materiaal, het DNA. Het DNA bestaat uit genen waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. De genen 'vertellen' het lichaam hoe het zich moet ontwikkelen, groeien en functioneren.

Chromosomen zitten in de lichaamscellen. De lichaamscellen zijn de bouwstenen van het lichaam. Elke lichaamscel heeft 23 paren chromosomen. Dat zijn in totaal 46 chromosomen. Van elk paar komt één chromosoom van de vader en één van de moeder.

Van de 23 paren zijn er 22 hetzelfde bij mannen en vrouwen. Deze paren zijn genummerd van 1 tot 22, van groot naar klein. Het 23e paar noemen we de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen (XX) en mannen hebben één X- en één Y-chromosoom (XY).

Elk chromosoom heeft een korte (p)arm. In het schema verderop is dat het bovenste deel van het chromosoom. Ook heeft ieder chromosoom een lange (q)arm. In het schema is dat het onderste deel van het chromosoom.

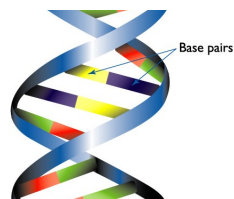
Bij mensen met een 2p16.3 deletie ontbreekt een stukje van de korte arm van chromosoom 2.

Deleties van chromosomen

In iedere zaadcel van de vader zit 1 exemplaar van elk chromosoom. Hetzelfde geldt voor de eikel van de moeder. Smelten eikel en zaadcel samen, dan bevat de bevruchte eikel 2 exemplaren van elk chromosoom. Deze cel (en dus ook de chromosomen in de cel) kopieert zichzelf heel vaak. Zo groeit een bevruchte eikel uit tot een baby.

Soms gaat er iets mis. Dit kan gebeuren bij de vorming van de zaadcel of de eikel, of bij het kopiëren. Dan kunnen stukjes chromosoom verdwijnen of van plaats verwisselen.

Bij een 2p16.3 deletie ontbreekt er op één exemplaar van chromosoom 2 een stukje op de korte arm. Met het andere chromosoom 2 is niets aan de hand. Door het ontbreken van dit stukje chromosoom 2, heeft iemand van alle genen in dit stukje slechts één exemplaar, in plaats van de gebruikelijke twee. We denken dat de meeste kenmerken van de 2p16.3 deletie hierdoor ontstaan. Het is wel belangrijk te bedenken dat naast de deletie ook alle andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren een rol spelen bij hoe het kind zich kan ontwikkelen.



bp= basenpaar
 kb= kilo basenpaar of 1000 basenparen
 Mb = mega basenpaar of 1 miljoen basenparen

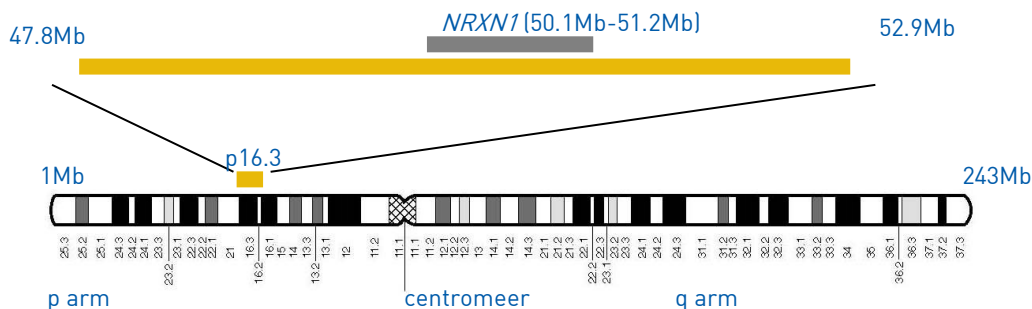
Hoe kunnen we kijken naar 2p16.3 deleties?

Chromosomen zijn niet met het blote oog te zien. Maar als ze in het laboratorium een kleurtje krijgen en worden vergroot onder de microscoop, dan is te zien dat alle chromosomen een specifiek bandenpatroon (streepjespatroon) hebben. Dit bandenpatroon bestaat uit lichte en donkere banden. Dit ziet u in het eerdere schema.

Eén van die banden is bandje p16.3. Door een microscoop is te zien hoe breed deze is. Bij sommige mensen is al door een microscoop te zien of er een stukje chromosoom ontbreekt. Soms is dat niet goed te zien, omdat het te klein is. Men noemt het dan een microdeletie. Een microdeletie is alleen met gedetailleerde laboratoriumtechnieken aan te tonen.

Deze technieken hebben verschillende namen zoals array CGH, SNP array en Next Generation Sequencing. In deze folder noemen we het moleculair chromosomenonderzoek. Unique geeft een aparte folder uit over hoe array CGH werkt. U kunt deze folder gratis downloaden via www.rarechromo.org/information/Other/Array%20CGH%20QFN.pdf.

Chromosoom 2



De cijfers in het schema verwijzen naar de human genome build 19 (hg 19, zie Bijlage voor meer informatie). Bij uw kind kan het om een andere human genome build gaan. Unique of uw klinisch geneticus kan u hierover uitleg geven.

Onderzoek wijst er op dat de afwezigheid van het *NRXN1* gen (Neurexin 1 gen) alle of bijna alle kenmerken van de 2p16.3 deletie veroorzaakt (zie Onderzoek van 2p16.3). Bij mensen met een 2p16.3 microdeletie is dit *NRXN1* gen afwezig. Maar het kan ook dat alleen een stukje van dit gen afwezig is. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 2 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.

Hoe vaak komen 2p16.3 deleties voor?

Een 2p16.3 deletie is één van de minder zeldzame chromosoomafwijkingen. Het komt bijna net zo vaak voor als het Prader-Willi syndroom. (U leest meer over het Prader-Willi syndroom op de website van het Erfocentrum www.erfelijkheid.nl/content/prader-willi). In het algemeen komt deze deletie voor bij ongeveer 4 op 20.000 personen. In de medische literatuur is bekend dat 5 tot 8 op 20.000 personen met schizofrenie of ontwikkelingsachterstand een 2p16.3 deletie heeft (Kirov 2008; Ching 2010; Schaaf 2012).

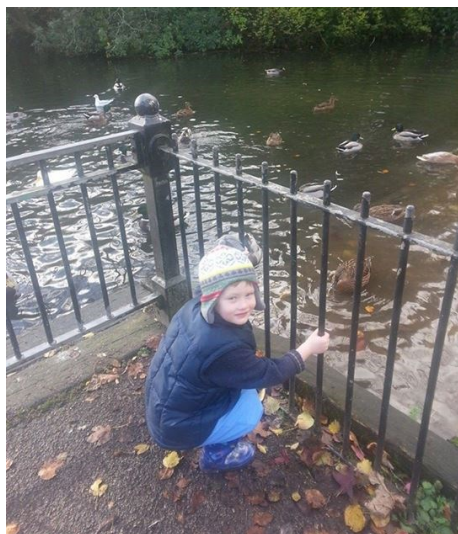
Vergelijken van uw kind met andere kinderen

Kinderen en volwassenen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie kunnen op elkaar lijken. In deze folder staat beschreven wat daarover bekend is. Wanneer u uw kind vergelijkt met de kinderen van Unique en die uit de literatuur, krijgt u een algemeen beeld. Er zullen echter ook – soms best grote – verschillen zijn tussen uw kind en andere kinderen met dezelfde 2p16.3 deletie. Dat is ook te verwachten, want naast het ontbreken van een stukje 2p16.3 is er natuurlijk heel veel andere informatie wel aanwezig. Uw kind is en blijft een uniek individu net als ieder van ons.

Belangrijkste kenmerken van de 2p16.3 deleties

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 2p16.3 deletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 2p16.3 deletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze deletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De gevolgen van een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie zijn per persoon anders. De hieronder genoemde kenmerken komen het vaakst voor. Een kind met een 2p16.3



deletie hoeft niet al deze kenmerken te hebben en de ernst kan van persoon tot persoon verschillen.

- Leermoeilijkheden
- Epilepsie
- Late ontwikkeling van spraak en taal
- Moeilijk gedrag en/of een autisme spectrum stoornis
- Verder over het algemeen gezond

Wat zijn de vooruitzichten?

Kinderen met een 2p16.3 deletie die verder lichamelijk gezond zijn, hebben een nagenoeg normale levensverwachting. Uit één onderzoek komt naar voren dat 3 uit 100 mensen met de deletie in de loop van de tijd lichamelijk achteruit gingen (Schaaf 2012).

Zijn er mensen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie zonder ontwikkelingsachterstand?

Ja, er zijn veel mensen bij wie het *NRXN1* gen ontbreekt of niet goed werkt zonder ontwikkelingsachterstand. Bij de meeste van deze mensen werd dit vastgesteld, omdat hun kind deze diagnose kreeg. Zowel vaders als moeders kunnen de deletie doorgeven aan hun kinderen (Dabell 2012; Béna 2013; Unique).

Heeft iemand met de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie milde kenmerken, hebben andere familieleden met de deletie dan ook milde kenmerken?

Dat is niet altijd het geval. Er kan veel verschil zijn tussen familieleden met dezelfde deletie. We weten dat er mensen met milde kenmerken zijn, terwijl anderen in de familie ernstigere kenmerken hebben (Kirov 2008; Ching 2010; Dabell 2012; Schaaf 2012; Béna 2013; Unique).

Zwangerschap en geboorte

Bij de meeste moeders van een baby met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie verliep de zwangerschap zonder problemen en de kinderen werden op of rond de uitgerekende datum geboren.

Meestal verliep de zwangerschap zonder problemen. Moeders hadden een normale bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was.

Soms waren er wel problemen. Drie baby's werden te vroeg geboren (Ching 2010; Unique). De moeder van één van deze baby's moest met 30 weken bevallen, omdat ze pre-eclampsie had. Dan wordt de bloeddruk te hoog en zit er te veel eiwit in de urine. Dit kan ernstige gevolgen hebben voor de moeder en het kind. Drie moeders hadden lichte bloedingen tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (Unique). Bij drie baby's werd de aandoening tijdens de

zwangerschap vastgesteld, omdat er bijzonderheden te zien waren op de echo (Dabell 2012).

Eerste kenmerken en diagnose

Bij veel kinderen waren de eerste signalen van de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie een achterstand in de ontwikkeling van de motoriek (zitten, staan en lopen) of van het praten. Bij andere kinderen werd de deletie gevonden omdat het kind voor genetisch onderzoek verwezen werd vanwege problemen met leren of met het gedrag.

De leeftijd waarop de deletie gevonden wordt, verschilt. Soms wordt de diagnose al voor de geboorte gesteld, bij anderen pas op volwassen leeftijd (Schaaf 2012; Unique).

“We werden bezorgd toen hij ongeveer 15 maanden oud was en niet wilde lopen of praten.” - Nu 3 jaar en 11 maanden

“Hij deed er langer over om de mijlpalen in de ontwikkeling te bereiken, zoals lopen, praten en de grove motoriek. Ook heeft hij een lage spierspanning (hypotonie) en moeite met eten. Verder heeft hij problemen met het gevoel in zijn mond.” - Nu 9 jaar

Voeding en groei

Er zijn vaak geen problemen met de voeding en groei bij kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie

De meeste kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben een normale groei. Bij sommigen haperde de groei of ze kwamen te weinig aan in gewicht (Ching 2010; Waterman 2012; Béna 2013).

Bij Unique varieert het geboortegewicht van 2.438 tot 3.713 gram bij een normale zwangerschapsduur. Het gemiddelde geboortegewicht is 3.278 gram. Eén baby die op tijd geboren werd, woog minder dan 2.600 gram. Drie baby's werden geboren voor de 37^{ste} zwangerschapsweek (Béna 2013; Unique). Eén baby wilde na de geboorte niet goed groeien. Die had 'failure to thrive' (Unique). Voedingsproblemen komen niet vaak voor, wel een lage spierspanning (hypotonie). Dit kan moeilijkheden geven met zuigen en slikken (vooral bij borstvoeding).

De lage spierspanning kan er aan bijdragen dat voedsel terug vanuit de maag naar de mond gaat. Dit noemen we gastro-oesofageale reflux. Twee kinderen uit de Unique groep hadden reflux, maar dit probleem is nog niet gemeld in de medische literatuur. Reflux kan over het algemeen goed onder controle blijven door de voeding langzaam te geven en de baby half rechtop te houden bij het voeden. Zo nodig kan het hoofdeinde van het bed iets hoger gezet worden. Voedsel verdikkers en medicijnen om maagzuur te remmen kunnen ook helpen bij reflux. Helpt ook dit onvoldoende, dan kan soms een chirurgische ingreep nodig zijn om de afsluiting van de maag naar de slokdarm te verbeteren. Dit noemen we een funduplicatie (Unique). Eén baby van Unique kreeg tijdelijk een neusmaag sonde en later een percutane sonde (PEG). Bij een PEG gaat voeding

via een kunstmatige opening in de buikwand naar de maag. De PEG werd op 4-jarige leeftijd verwijderd (Unique). Een andere jongen had problemen met eten en kokhalsde snel. Hij werd twee jaar begeleid door een diëtist. Weer een andere jongen van 5 heeft kauwproblemen en moeite met het eten van harde stukjes. Hij krijgt begeleiding bij het eten (Unique). Daarnaast heeft één baby coeliakie. Dan is iemand overgevoelig voor gluten. Dit komt vaker voor. Verder hebben twee kinderen van Unique last van verstopping (Béna 2013; Unique).

“ Murray kreeg de eerste 4 maanden borstvoeding. Hij eet prima, maar bepaald voedsel eet hij niet graag. Hij kan uit een fles drinken, maar minder goed uit een beker. ” - Nu 4 jaar

“ Hij kreeg tot 4 maanden borstvoeding en heeft geen problemen met eten. ” - Nu 7 jaar

Zitten, bewegen, lopen

Bij kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie komt vaak een milde achterstand in het leren zitten en lopen voor

De grove motorische ontwikkeling verloopt meestal wat vertraagd. Dit betekent dat het langer kan duren voordat het kind kan omrollen, zitten, kruipen en lopen. Op basis van de informatie die er is, weten we dat kinderen los kunnen zitten op een leeftijd tussen 6 en 18 maanden (gemiddeld 9 maanden) en leren lopen op een leeftijd tussen 10 maanden en 3 jaar (gemiddeld 19 maanden) (Ching 2010; Schaaf 2012; Unique). De vertraagde ontwikkeling van de grove motoriek kan samenhangen met de hypotonie die bij ongeveer een derde van de kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie voorkomt. Bij hypotonie voelt een kind slap aan. Vaak verbetert of verdwijnt dit met fysiotherapie en oefeningen (Ching 2010; Schaaf 2012; Béna 2013; Unique).

“ Draagdoeken hebben Toby veel goed gedaan. We droegen hem in een doek vanaf een heel jonge leeftijd in plaats van dat hij in een kinderwagen lag. Hij werd daar rustig van. Nu is Toby erg actief. Hij moet elke dag veel rennen om zijn energie kwijt te kunnen. Het liefst is hij buiten. Hij leerde later rechtop zitten en lopen, maar doet dat nu prima. Ook heeft hij meer uithoudingsvermogen dan zijn leeftijdsgenoten. Verder kan hij goed traplopen. Maar hij wil niet de leuningen vasthouden, want hij wil niet voorzichtig doen! Toby heeft moeite met fysieke grenzen, heeft geen besef van gevaar en loopt zo de straat op als we hem niet stoppen. Hij is dol op wandelen en de eenden eten geven, maar hij moet ons altijd vasthouden. Er kunnen namelijk gevaarlijke situaties ontstaan als hij er vandoor gaat. ” - 3 jaar 11 maanden

“ Murray kan niet kruipen, staan of lopen. Hij kan niet gaan zitten. Als we hem laten zitten, gaat hij na een tijdje weer liggen. Hij is dol op ronddraaien en schommelen. In huis dragen we hem en voor buiten gebruiken we een kinderwagen. ” - 4 jaar

“ Hij is erg actief. ” - 7 jaar

“Onze zoon doet aan judo, paardrijden en hockey. Hij stept en fietst. Ook springt hij op de trampoline en vindt rennen en zwemmen leuk.”
- 9 jaar

“Daniel kan goed bewegen en klimmen. Ook kan hij ineens neervallen. Hij is dol op ronddraaien. Daarnaast vindt hij springen op de trampoline en ballen leuk.” - 9 jaar

Fijne motorische vaardigheden en zelfstandigheid

De fijne motoriek kan aangedaan zijn

Hypotonie kan ook de fijne motorische vaardigheden beïnvloeden bij kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie. Ze kunnen er langer over doen om te leren speelgoed vast te pakken en een beker of fles vast te houden. Dit zal

betekenen dat een kind pas later zelfstandig kan eten, zichzelf kan aankleden (vooral ritsen en knopen kunnen lastig zijn) en een pen of potlood kan vasthouden. Speciaal stevig bestek, bekertjes met handvaten, een aangepast bord en het voorsnijden van eten kan helpen. Voor kinderen die problemen hebben met schrijven kan het makkelijker zijn om een keyboard of een touch screen computer te gebruiken (Waterman 2012; Unique).

Kinderen kunnen moeilijker zindelijk worden (Unique).

“Toby heeft moeite gehad met het gebruiken van bestek. Maar nu hij bijna 4 is, kan hij wel een lepel en vork, maar geen mes gebruiken. Toby's fijne motoriek verbetert. Dat hij er moeite mee heeft, komt vooral omdat hij niet het geduld heeft om rustig een pen vast te houden of kralen te tellen. De laatste 6 maanden heeft hij geleerd om een klein bord met eten vast te houden en uit een beker te drinken. Ook vindt hij computerspelletjes met veel knoppen leuk. Daar drukt hij dan graag op. Zijn computervaardigheden zitten op een ander niveau dan dat van zijn leeftijdsgenoten. 's Nachts draagt hij nog luiers. We zijn nu twee maanden bezig om hem overdag zindelijk te krijgen. Verder houdt Toby van in bad gaan, maar hij wast zich niet zelf. Onder begeleiding poetst hij zijn tanden. Toby helpt bij het aankleden door bijvoorbeeld zijn broek omhoog te trekken, maar hij kan zichzelf niet aankleden.” - 3 jaar en 11 maanden

“Hij heeft moeite met knopen, veters, gespen en de pengreep. Hij gebruikt een speciale pen.” - 7 jaar

“Onze zoon heeft moeite met het dichtmaken van knopen. Hij kan geen gespen of veters van schoenen vastmaken. Ergotherapie (therapie die mensen helpt bij de dagelijkse vaardigheden om zo zelfstandig mogelijk te leven) heeft hem geholpen.”



Leren

De meeste kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben moeite met leren. De meeste, maar niet alle, kinderen hebben ondersteuning bij het leren nodig. Van 21 mensen hadden er 9 milde leermoeilijkheden, 2 mild tot matige, 7 matige en 3 ernstige. Bij 18 anderen is de mate van leerproblemen niet bekend. Als er leerproblemen zijn dan kan ondersteuning in de klas of speciaal onderwijs helpen (Zahir 2008; Rujescu 2009; Wisniowiecka-Kowalnik 2010; Soysal 2011; Duong 2012; Schaaf 2012; Waterman 2012; Béna 2013; Unique). Een 16-jarig meisje heeft dyslexie, heeft een normale intelligentie en haalt goede cijfers. Van twee andere mensen is bekend dat ze het goed tot heel goed deden op school. Bij vele anderen waren er geen problemen op school (Kirov 2008; Ching 2010; Dabell 2012).

“Toby zit op het niveau van 1,5 tot 2,5 jaar. Hij is vooruitgegaan sinds hij op de crèche zit. Lichamelijk zit hij op het niveau van zijn leeftijd. Op dit gebied doet hij het het beste. Ook kan hij prima fantasieverhalen spelen. Verder kan hij op papier tekens zetten, maar het is niet duidelijk wat ze betekenen.” – 3 jaar 11 maanden

“Murray heeft ernstige leermoeilijkheden. Hij zit in de kleuterklas op een school voor speciaal onderwijs en krijgt individuele begeleiding.” – 4 jaar

“Hij heeft milde leerproblemen. Hij loopt achter met lezen en schrijven. Praten en dingen onthouden doet hij goed. Ook is hij goed in gymmen.” – 7 jaar

“Hij leert net zo goed als zijn leeftijdsgenoten. Met spelling loopt hij 1 jaar voor. Hij werkt aan zijn spreekvaardigheid en heeft een uitstekend geheugen.” – 9 jaar

“Daniel heeft ernstige leerproblemen. Hij heeft een goed geheugen voor plaatsen en liedjes. Op zijn school voor speciaal onderwijs heeft hij een individuele begeleider. Dit werkt erg goed. Herhaling helpt Daniel bij het leren.” – 9 jaar

Een aantal kinderen is hyperactief, snel afgeleid of kan zich minder lang concentreren. Dit kan het leren moeilijker maken (zie Gedrag).

“Toby trekt zijn eigen plan. Als het onderwerp hem niet interesseert, besteedt hij er geen enkele aandacht aan. Maar als iets wel zijn interesse heeft, kan hij er 20 minuten geconcentreerd mee bezig zijn.” – 3 jaar en 11 maanden

“Hij heeft moeite om zich te concentreren en aanwijzingen te volgen.” – 7 jaar

We hebben een ouder van Unique gevraagd wat hun kind helpt bij het leren.

“Bij het leren vindt onze zoon een rustige omgeving, bekende gezichten en een kleine groep prettig. Grote groepen overweldigden hem en dat heeft gevolgen voor zijn gedrag. Activiteiten, vooral buitenactiviteiten, waarbij hij zijn zintuigen moet gebruiken werken goed bij hem. Hij heeft ook baat bij het rustig herhalen van dingen. Het helpt ook als we bij goed gedrag veel complimenten geven.”

Spraak en communicatie

Er is vaak een achterstand in de spraak- en taal ontwikkeling bij kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie

Meestal duurt de spraak- en taalontwikkeling langer. Maar het is niet duidelijk of dit samenhangt met de verstandelijke vermogens van het kind (Ching 2010; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Schaaf 2012; Waterman 2012; Béna 2013). In één onderzoek hadden 17 van 21 kinderen (80%) een taalachterstand (Béna 2013). Kinderen begonnen hun eerste woorden te zeggen tussen 6 maanden tot 6 jaar (gemiddeld 2 jaar en 3 maanden). Verder stottert één kind. Ook stotterde een volwassene als kind, nu doet hij dat niet meer. Zijn spraak is beter geworden. Weer een andere jongen sprak niet op 3-jarige leeftijd. Op 5-jarige leeftijd gebruikte hij woorden zoals mama en papa. Nog een andere jongen van 6 praatte niet. Nu hij 8 jaar is, kent hij wat woorden en maakt gebruik van plaatjes om te communiceren (Unique). Bij een andere jongen van 6 jaar was er een ernstige taalachterstand, maar hij ontwikkelde zich verder goed en leerde zoals ieder ander (Béna 2013).

Sommige kinderen gebruiken gebaren, plaatjes en/of computers voor hun wensen en behoeftes. Alle families raden logopedie aan. Eén familie kan het Hanen programma aanbevelen. Dit is een programma waarmee taal, sociale vaardigheden en lezen en schrijven bij kinderen gestimuleerd wordt (www.hanen.org).

Er zijn veel oorzaken voor de achterstand in de spraakontwikkeling. Eén van de oorzaken is de invloed van het kunnen leren op het kunnen praten. Ook hypotonie is een mogelijke oorzaak. Veel kinderen hebben dit. Door de hypotonie kunnen de mondspieren zwak zijn waardoor het lastiger is om te leren spreken. Unique geeft een folder uit over Communicatie. Deze kunt u downloaden via www.rarechromo.org/familyguides/English/Communication%20guide%20FTNW.pdf.

“Toby gebruikt woorden, gebaren en plaatjes om te communiceren. Ook trekt hij aan je handen als hij iets wil. Verder schreeuwt hij veel en gebruikt klanken. Hij zei zijn eerste woorden toen hij 2 jaar en 3 maanden was. Nu zegt hij 2 woorden, soms ook 3 achter elkaar. Hij zegt vooral de woorden voor dingen, zodat duidelijk is wat hij wil: bijvoorbeeld sap of koek. Toby begrijpt meer dan dat hij kan zeggen. Op de crèche gebruikt hij plaatjes.” - 3 jaar 11 maanden

“Murray praat niet, hij maakt gebruik van klanken.” - 4 jaar

“Onze zoon begon met praten toen hij 2 jaar was. Nu praat hij en gebruikt hij hele zinnen. Hij werkt aan zijn uitspraak.” - 7 jaar

“Hij kan communiceren. Dan gebruikt hij plaatjes en gebaren. Ook krijgt hij iedere week logopedie.” - 9 jaar

“Daniel gebruikt een aantal plaatjes om te communiceren. Hij wijst nog geen dingen aan, maar trekt je naar het ding dat hij wil. Hij zegt steeds vaker enkele woorden. Ook doet hij de toon na.” - 9 jaar

Gedrag

Sommige kinderen hebben gedragsmoeilijkheden zoals een autisme spectrum stoornis of ADHD

Meestal zijn kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie vrolijk, lief en sociaal. Een flink aantal kinderen heeft dezelfde gedragsproblemen.

Uit een aantal grote onderzoeken onder kinderen met een autisme spectrum stoornis bleek dat 29 van 6.557 personen met een autisme spectrum stoornis een *NRXN1* deletie heeft (Szatmari 2007; Marshall 2008; Bucan 2009; Glessner 2009; Wisniowiecka-Kowalnik 2010; Sanders 2011; Hedges 2012; Prasad 2012; Walker and Scherer 2013). Een ander onderzoek toont aan dat 10 op 17 mensen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie een autisme spectrum stoornis heeft (Schaaf 2012). De diagnose autisme spectrum stoornis kan helpen bij het krijgen van ondersteuning thuis en in het onderwijs.



Drie kinderen hebben moeite met het verwerken van prikkels. Enkele kinderen hebben geen besef van gevaar (Schaaf 2012; Unique).

Verder komt ADHD voor (Ching 2010; Dabell 2012; Schaaf 2012; Unique). Ook heeft een aantal kinderen een slechte concentratie en nerveus gedrag (Ching 2010; Unique).

Daarnaast zijn enkele kinderen angstig (Wisniowiecka-Kowalnik 2010). Twee kinderen vertonen zelfverwondend gedrag en één is daarbij soms ook agressief (Béna 2013; Unique).

“Hij houdt van dieren, vooral van honden. Hij kan goed computerspellen spelen. Ook houdt hij van spellen waarbij hij beloont wordt, zoals met een hamer ballen in een gat slaan zodat hij meteen punten krijgt. Ook vindt hij het erg fijn om bij het gezin te zijn en is dol op knuffelen en kussen. Als we hem in een draagdoek doen, is dat voor hem erg rustgevend. Dat geeft waarschijnlijk hetzelfde effect als een verzwaarde deken. Daarnaast heeft hij twee speciale knuffels. Verder

kijkt hij graag televisie. Toby heeft kenmerken van autisme spectrum stoornis. Dit onderzoeken we nu. Als hij zich niet aan de regels houdt, corrigeren we hem. Hij zoekt de grenzen op. Als hij met iets moet stoppen, moeten we hem dat vaak een aantal keer vertellen. Hij heeft geen dwangmatige gewoontes zolang er een bekende aanwezig is. Daarnaast vindt hij het leuk om dingen te voelen. Zo speelt hij vaak met water of rolt in de modder. Ook wil hij alles een keer proeven, zelfs zijn eigen ontlasting. Hij vindt het niet erg om vies of nat te zijn! Daarnaast volgt hij geen aanwijzingen op en kan zich niet goed inleven in anderen. Hij trekt zijn eigen plan. Met familieleden kan hij goed omgaan, maar met andere kinderen gaat dat minder. Hij duwt of slaat ze om hun aandacht te krijgen. Hij snapt niet waarom ze dan van streek zijn. Hij begrijpt gezichtsuitdrukkingen en lichaamstaal niet goed. Dan kan hij teleurgesteld zijn en slaan omdat hij boos is. ” - 3 jaar 11 maanden.

“ Murray is dol op speelgoed waar muziek in zit en mensen die zingen. Hij is een erg vrolijke jongen en heeft de beste lach van de wereld. ” - 4 jaar

“ Hij vindt de hond, de trampoline, zwemmen, judo, voetbal, paardrijden, spelen met zijn broer, het park, zijn step en fiets erg leuk. Hij is erg lief en hartelijk, houdt van zijn broer en is erg actief. Hij geeft de voorkeur aan kleine groepen, maar hij is vriendelijk. ” - 7 jaar

“ Hij is dol op paardrijden, hockey, judo, zwemmen, rennen, school, wandelen met de hond, het park en schommels. Hij wordt steeds vriendelijker. Ook is hij erg lief, gevoelig en verzorgend. Zijn gedrag is meestal prima. Maar omdat hij ADHD heeft, kan hij soms nerveus, angstig of driftig worden. Hij heeft wat moeite op sociaal gebied, maar hij heeft veel vrienden van zijn leeftijd. Met sommigen is hij echt goede vrienden. ” - 9 jaar

“ Daniel is dol op spellen waarbij hij meteen beloond wordt. Ook vindt hij de hond van zijn zus, ballen, ronddraaien, de trampoline, schommels en muziek leuk. Hij wordt niet graag gestoord als hij bezig is. Als er iets gaat gebeuren, moeten we hem dat een aantal keer zeggen. ” - 9 jaar

Aandoeningen die op latere leeftijd beginnen

Bij 31 van 18.704 mensen met schizofrenie is in grote onderzoeken vastgesteld dat ze een *NRXN1* deletie hebben (International Schizophrenia Consortium IS 2008; Kirov 2008; Vrijnhoeck 2008; Need 2009; Rujescu 2009; Duong 2010; Magri 2010; Vassos 2010; Levinson 2011; Stewart 2011; Levinson 2012). Bij schizofrenie kunnen er hallucinaties of wanen zijn (stemmen horen bijvoorbeeld). De schizofrenie begon bij deze mensen tussen de 14 en 37 jaar. De aandoening kan worden behandeld met medicijnen en psychotherapie.

Uit een ander onderzoek blijkt dat 5 van 501 mensen met de ziekte van Alzheimer een *NRXN1* deletie hebben (Swaminathan 2011). Dementie wordt het meest veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer. Bij dementie gaan de hersenen steeds minder goed werken waardoor er problemen met het geheugen en gedragsveranderingen ontstaan.

Slaap

Er zijn waarschijnlijk niet vaak slaapproblemen. Eén kind uit de medische literatuur en één lid van Unique hebben problemen met slapen (Béna 2013; Unique).

Uiterlijk

Gezichtskenmerken

Kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben soms subtiele uiterlijke kenmerken

Soms is de hoofdomtrek klein (microcefalie), maar ook een groot hoofd kan voorkomen. Klinisch genetici (erfelijkheidsartsen) vinden bij sommige kinderen bijzondere kenmerken. Er zijn echter geen duidelijke gezichtskenmerken die vaker bij kinderen met deze deletie voorkomen (Béna 2013; Unique).

Handen en voeten

De handen en voeten zijn soms wat anders gevormd. Er zijn verschillende afwijkingen gemeld: het kan gaan om kromme vingers (clinodactylie), een anders gevormde duim, ongelijke lengte van vingers of tenen, gebogen pink (camptodactylie van de pink), spits toelopende vingers, korte vingers en/of tenen (brachydactylie), klompvoeten, gebogen tweede tenen en holvoeten (Ching 2010; Soysal 2011; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

Medische problemen

■ Epilepsie

Bij de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie is er meer kans op epilepsie

Uit twee grote onderzoeken onder 1816 mensen met epilepsie bleek dat 6 van hen een *NRXN1* deletie hebben (Møller 2013; Nicoll 2013). Ander onderzoek onder mensen met een 2p16.3 microdeletie toonde dat ongeveer de helft van hen epilepsie heeft (Schaaf 2012; Béna 2013). Het type epilepsie verschilt. Ook is bij een aantal mensen de epilepsie niet goed onder controle te krijgen met medicijnen. Bij Unique heeft minder dan de helft epilepsie. Bij één kind zijn de epileptische aanvallen niet helemaal te behandelen met medicijnen (Rujescu 2009; Ching 2010; Duong 2012; Schaaf 2012; Dabell 2013; Unique).

“Hij heeft absences (dan is een kind even buiten bewustzijn). Zijn medicijnen werken goed. Door moeheid bij onze zoon te voorkomen en te zorgen dat hij niet in aanraking komt met flitslicht, proberen we ervoor te zorgen dat er geen epileptische aanval ontstaat.” – 7 jaar

■ Over beweeglijke gewrichten

Sommige mensen hebben over beweeglijke gewrichten. Dit worden ook wel hypermobiele gewrichten genoemd (Soysal 2011; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

■ Geslachtsdelen

Milde afwijkingen aan de geslachtsdelen komen vaker voor bij baby's met een

chromosoomafwijking, vooral bij jongens (Béna 2013).

■ Zien

Er zijn zelden oogproblemen bij de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie. Het kind op de foto op de voorkant van deze folder heeft een bril.

■ Horen

Over het algemeen hebben de kinderen een normaal gehoor. Bij twee personen komt een gehoorverlies voor (Dabell 2012; Schaaf 2012). Daarnaast heeft één kind hyperacusis. Dat betekent dat iemand overgevoelig is voor geluid. Bij jonge kinderen komt soms geleidingsdoofheid voor. Dit is tijdelijke doofheid en ontstaat vaak door vloeistof in het middenoor. We noemen dit ook wel een lijmoor. Een lijmoor geneest meestal als kinderen ouder worden. Dit komt omdat als ze opgroeien, er meer lucht in het middenoor komt. Als het lijmoor niet over gaat, is het vaak nodig om buisjes in het trommelvlies te plaatsen of om gehoorapparaten te gebruiken totdat het lijmoor over is.

■ Hart

Kinderen met een 2p16.23 (*NRXN1*) deletie hebben zelden aangeboren hartafwijkingen. Bij 4 kinderen zijn gaatjes in het hart beschreven. Deze gaatjes sloten vanzelf of zijn met een operatie gesloten (Ching 2010; Schaaf 2012; Unique).

■ Andere kenmerken die kunnen voorkomen

Van de volgende kenmerken is het niet duidelijk of ze een relatie met de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben, omdat ze maar zelden voorkomen.

Het gaat om: osteogenesis imperfecta (een aandoening waarbij de botten zwakker zijn en eerder kunnen breken), bij twee personen scoliose (zijwaartse kromming van de rug) (Soysal 2011; Schaaf 2012), afwijkingen van de nekwervels (Ching 2010; Unique), heupdysplasie (onderontwikkelde heup) (Ching 2010), hersenafwijking (Béna 2013), omfalocèle (Dan steekt een deel van de darmen bij de navel naar buiten. De darmen zijn bedekt met een vlies) (Schaaf 2012), onderontwikkeling van de longen (pulmonale hypoplasie) (Schaaf 2012) en een aangeboren breuk in het middenrif (congenitale hernia diafragmatica, in het middenrif – dat de organen in de borst van de organen van de buik scheidt – zit een gat) (Bermudez-Wagner 2013).

Volwassenen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie

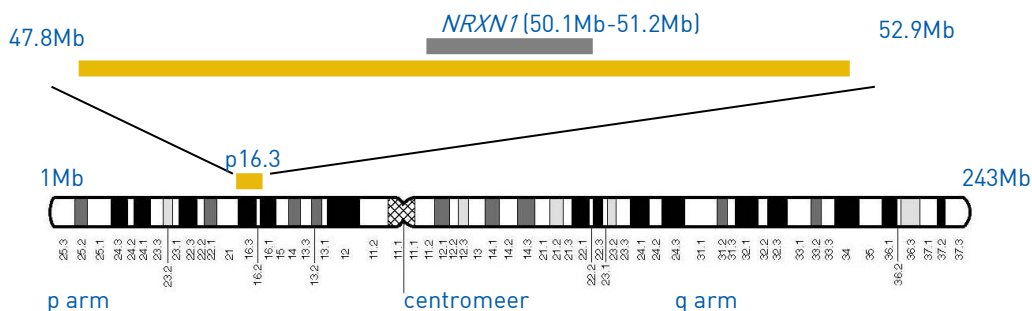
Een wisselend beeld

Van verschillende volwassenen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie is informatie beschikbaar. Meestal gaat het om mensen die de diagnose kregen nadat deze deletie bij hun kind werd vastgesteld. De meeste ouders hadden zelf geen gevolgen ondervonden van de deletie en hadden een gewone ontwikkeling doorgemaakt. Drie moeders hadden als kind leerproblemen en autistische kenmerken. Bij een moeder komt manische depressiviteit voor en een ander heeft problemen met concentreren. Eén vader werd voor depressie behandeld. Weer een andere vader had lichte autistische kenmerken. Een andere vader had

diabetes type 1 maar was verder gezond. Een vader was klein en had leerproblemen. Een 56-jarige man had ernstige leerproblemen. Hij woont in een begeleide woongroep (Dabell 2012; Béna 2013; Unique).

Onderzoek naar 2p16.3 en *NRXN1*

Een deletie in 2p16.3 kan 5,5 miljoen basenparen (afgekort 5,5 Mb) groot zijn. Chromosomen zijn opgebouwd uit basenparen. Nu zijn er in de medische literatuur enkele mensen beschreven bij wie alleen het *NRXN1* gen ontbreekt of die een heel kleine veranderingen in het *NRXN1* gen hebben die maakt dat het gen niet meer goed functioneert. Deze mensen hebben kenmerken die erg lijken op die van mensen met grotere deleties in dit gebied. Waarschijnlijk maakt de grootte van de deletie dus iets minder uit en worden de kenmerken bij mensen vooral veroorzaakt door het ontbreken van één van de twee normaal functionerende *NRXN1* genen.



Chromosoom 2

De cijfers in het schema verwijzen naar de human genome build 19 (hg 19, zie Bijlage voor meer informatie). Bij uw kind kan het om een andere human genome build gaan. Unique of uw klinisch geneticus kan u hierover uitleg geven

Neurexines zijn eiwitten die een rol spelen bij de zenuwcellen. De zenuwen zijn opgebouwd uit zenuwcellen. Het zenuwstelsel controleert alles wat een mens doet, zoals ademen, lopen, denken en voelen. Het bestaat uit de hersenen, het ruggenmerg en alle zenuwen in het lichaam. Er zijn 3 genen voor neurexines: *NRXN1*, *NRXN2* en *NRXN3*. *NRXN1* ligt op 2p16.3.

Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Het leidt meestal niet direct tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het ontbreken van een gen, niet dat het bijbehorende kenmerk er altijd is. Ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij het tot uiting komen van kenmerken.

Deletie van beide exemplaren van *NRXN1*

Het (voor een deel) ontbreken van één exemplaar van 2p16.3 of van *NRXN1* zorgt er waarschijnlijk voor dat iemand meer kans heeft op leermoeilijkheden, een achterstand in de ontwikkeling en de andere kenmerken die in deze folder staan. Er zijn echter 5 personen beschreven bij wie **beide** exemplaren van dit gen afwezig zijn. Van deze mensen waren er 2 broer en/of zus en 3 waren geen familie van elkaar. Zij hebben ernstige leerproblemen en helemaal geen spraak. Het wijst er op dat het ontbreken van beide exemplaren tot ernstigere kenmerken leidt (Zweier 2009; Harrison 2011; Duong 2012; Béna 2013). Wanneer beide exemplaren afwezig zijn of niet goed werken, ontstaat een aandoening die lijkt op het Pitt-Hopkins syndroom. Voor informatie over Pitt Hopkins zie www.pitthopkins.nl (Ching 2010; Gauthier 2011).

Hoe ontstaat een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie?

Soms ontstaat een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is de *novo* (*dn*). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. De *novo* 2p16.3 (*NRXN1*) deleties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel.

Er zijn enkele ouders bekend die de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben doorgegeven aan hun kind. Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de deletie nieuw is ontstaan of niet. Of de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie nu doorgegeven werd of nieuw is, als ouder kunt u er niets aan doen. Niemand kan voorkomen dat zijn of haar baby dit krijgt. Er zijn geen factoren bekend zoals bijvoorbeeld leefstijl of voeding die 2p16.3 (*NRXN1*) deleties kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze deletie. Heel soms hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen wel de deletie. Klinisch genetici noemen dit kiembaan mozaïcisme.



Dit betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie. De kans op een kind met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf deze deletie heeft. Iemand met de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie heeft bij elke zwangerschap 50% (1 op 2) kans om deze door te geven en 50% (1 op 2) kans op een kind met een normaal chromosomenpatroon. De mogelijkheid van deze ouders om voor een kind te zorgen is erg afhankelijk van hun eigen mate van zelfstandigheid. De ouders van een kind met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op www.pgdnederland.nl. Als ouders liever op een natuurlijke manier zwanger worden, dan is er de mogelijkheid voor prenatale diagnostiek vroeg in de zwangerschap. Voor meer informatie over prenatale diagnostiek kijkt u voor de vlokkentest op www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest en voor de vruchtwaterpunctie op www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie.

Als mijn kind met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie zelf een kind krijgt, heeft dat dan dezelfde kenmerken?

Het is nog te vroeg om te zeggen of deze deletie gevolgen heeft voor de vruchtbaarheid. Maar omdat er enkele mensen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie kinderen kregen, is de vruchtbaarheid van mensen met deze deletie waarschijnlijk hetzelfde als die van ieder ander. Een ouder met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie heeft bij iedere zwangerschap 50% (1 op 2) kans om deze door te geven aan het kind en 50% (1 op 2) kans op een kind met normale chromosomen. We kennen deze deletie nog niet zo lang, daarom weten we ook nog niet of de kenmerken bij een volgende zwangerschap dezelfde zijn.

Families zeggen.....

“ Hij is wat langer een kind gebleven. Dat was fijn. Hij geniet van simpele dingen in het leven. Hij heeft ons geleerd dat we soms even moeten stoppen met waar we mee bezig zijn en dat we elkaar van tijd tot tijd moeten knuffelen. Onze zoon is erg hartelijk en lief ondanks zijn problemen. Het lukt hem om iedereen om zijn vinger te winden! ”

Bijlage

Moleculair chromosomenonderzoek

Bij een 2p16.3 (NRXN1) deletie kan de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

arr[hg19] 2p16.3 (50,713,464-51,043,557)x1 dn

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

arr

De analyse is gedaan met array (arr) techniek: array CGH.

hg19

Human Genome build 19. Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van uw kind vergeleken is. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg20, enzovoorts).

2p16.3

Het chromosoom waar het om gaat, is nummer 2 en de deletie zit in band nummer 16.3 op de korte (p) arm.

50,713,464-51,043,557

Het DNA is opgebouwd uit basenparen. Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd. Hier is het DNA tussen de basenparen 50.713.464 en 51.043.557 weg. Het verschil is 330.093 basenparen; dit is de grootte van de deletie. (Een andere manier om de grootte van de deletie weer te geven is 0,33 miljoen basenparen (Mb) of 330 kilobasen (kb).

x1

Dit betekent dat het DNA tussen deze punten éénmaal aanwezig is in plaats van de normale twee maal. Ofwel 1 kopie ontbreekt.

dn

De novo betekent nieuw. De deletie is bij dit kind spontaan ontstaan; de ouders hebben normale chromosomen. Soms staat er **mat** bij van maternaal of **pat** van paternaal. Dit wil zeggen dat of de moeder of de vader de deletie heeft doorgegeven

Steun en informatie



Rare Chromosome Disorder Support Group,
G1, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Wordt lid van Unique voor contact met andere families, informatie en steun.
Unique is helemaal afhankelijk van donaties en giften. Als u kunt, maak dan een donatie over via
onze website www.rarechromo.org.
Help ons alstublieft om u te helpen!



VGnetwerken
www.vgnetwerken.nl
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>
erfelijkheid@umcn.nl

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>
secretariaat.kg@lumc.nl

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Het is van belang dat ouders zich laten informeren door een ervaren kinderarts en klinisch geneticus over alle aspecten die samenhangen met de diagnose, behandeling en gezondheid van hun kind.

In deze folder staat de beste informatie die er in 2013 bekend was. Maar de ontwikkelingen op het gebied van chromosoomafwijkingen gaan erg snel. Sommige inhoud van de folder kan daarom later veranderen. Unique doet zijn best om de informatie uit deze folder actueel te houden en de folders te actualiseren als dat nodig is. De informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door Dr Christian Schaaf, Baylor College of Medicine, Houston, USA.

Version 1.0 (SW)

Copyright © Unique 2014

De Nederlandse vertaling is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), dr. Maaike Haadsma (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).



De Nederlandse vertaling van deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.



Projectmanagement en trainingen



fonds NutsOhra
VOOR MENS & ZORG

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413