



2p16.3 (*NRXN1*) deleties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op de korte arm van chromosoom 2. In dit gebied ligt het *NRXN1* gen. Een ontbrekend of niet functioneel *NRXN1* gen is waarschijnlijk de oorzaak van de (meeste) kenmerken van deze deleties.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2013. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Unique had ten tijde van het onderzoek, 25 leden met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie. De 2p16.3 deleties zijn één van de minder zeldzame chromosoomafwijkingen. In het algemeen wordt geschat dat 2p16.3 deleties bij 1 op de 5.000 personen voorkomt. Bij mensen met schizofrenie of een ontwikkelingsachterstand wordt geschat dat 1 op de 2.500-4.000 een dergelijke deletie heeft (Kirov 2008; Ching 2010; Schaaf 2012).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze alleen door de 2p16.3 (*NRXN1*) 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 hieronder genoemde kenmerken komen het vaakst voor. Er kan sprake zijn van leerproblemen, achterstand in motorische ontwikkeling en de spraak- en taalontwikkeling, epilepsie en gedragsproblemen zoals autisme spectrum stoornis. Verder zijn er geen specifieke andere gezondheidsproblemen. De mate waarin de kenmerken van deze deletie tot uiting komt, is zeer variabel.

Oorzaak

De oorzaak is een deletie in band p16.3 op chromosoom 2. De deletie omvat het *NRXN1* gen. Waarschijnlijk zorgt het ontbrekende *NRXN1* gen ervoor dat de (meeste) kenmerken van de 2p16.3 deleties ontstaan. Wanneer beide exemplaren van dit gen afwezig zijn, leidt dit mogelijk tot ernstigere kenmerken die lijken op het Pitt-Hopkins syndroom (Zweier 2009; Harrison 2011; Duong 2012; Béna 2013). Kenmerken van dit syndroom zijn: leerproblemen, ontwikkelingsachterstand, ademhalingsproblemen en steeds terugkerende epilepsie (Ching 2010; Gauthier 2011).

Soms is een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie de novo. De kans op herhaling is in dit geval bijna zeker niet verhoogd. Heel soms is sprake van 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. Er zijn andere voorbeelden bekend waarbij een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie werd overgeërfd van een ouder die de deletie zelf ook had. In deze situatie is de kans op herhaling 50%.

De diagnose 2p16.3 (*NRXN1*) deletie kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH of SNP array). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor counseling over het herhalingsrisico.

KLINISCHE KENMERKEN

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Mensen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben soms een microcefalie en soms juist een macrocefalie. Er zijn geen duidelijke andere faciale dysmorphe kenmerken die vaker bij deze deleties beschreven is (Béla 2013; Unique). Wel zijn er verschillende hand- en voetafwijkingen gemeld (Ching 2010; Soysal 2011; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

Van de volgende kenmerken is het niet duidelijk of ze een relatie met de 2p16.3 (*NRXN1*) deleties hebben, omdat ze maar een enkele keer zijn beschreven. Het gaat om: osteogenesis imperfecta, scoliose (Soysal 2011; Schaaf 2012), anomalieën van de cervicale wervels (Ching 2010; Unique), heupdysplasie (Ching 2010), niet gespecificeerde hersenafwijking (Béna 2013), omfalocèle (Schaaf 2012), pulmonale hypoplasie (Schaaf 2012) en een congenitale hernia diafragmatica (Bermudez-Wagner 2013).

Zwangerschap

Meestal verliep de zwangerschap zonder problemen en werden de baby's rond de à terme datum geboren. Er was drie keer sprake van prematuriteit (Ching 2010; Unique) waarvan één keer pre-eclampsie de oorzaak was. Drie zwangeren hadden lichte bloedingen tijdens het eerste trimester (Unique). Soms werd de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie prenataal vastgesteld op basis van echo-afwijkingen (Dabell 2012).

Ontwikkeling

De grove motorische ontwikkeling verloopt meestal vertraagd. Leren zitten lukt op een leeftijd tussen 6 en 18 maanden en leren lopen op een leeftijd tussen 10 maanden en 3 jaar (Ching 2010; Schaaf 2012; Unique). De vertraagde ontwikkeling van de grove motoriek kan samenhangen met de hypotonie die bij ongeveer een derde voorkomt. Bij de ontwikkeling van de motoriek bestaat de gebruikelijke behandeling uit begeleiding door een (kinder)fysiotherapeut (Ching 2010; Schaaf 2012; Béna 2013; Unique). De hypotonie kan ook de fijne motorische vaardigheden beïnvloeden. Verder kan het kind baat hebben bij hulpmiddelen die via een (kinder)fysiotherapeut of ergotherapeut verkregen kunnen worden (Waterman 2012; Unique).

De meeste personen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben moeite met leren. Er kan ondersteuning bij het leren nodig zijn (Zahir 2008; Rujescu 2009; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Soysal 2011; Duong 2012; Schaaf 2012; Waterman 2012; Béna 2013; Unique). Soms zijn er geen problemen met leren beschreven (Kirov 2008; Ching 2010; Dabell 2012).

Meestal verloopt de spraak- taalontwikkeling vertraagd (Ching 2010; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Schaaf 2012; Waterman 2012; Béna 2013). Kinderen begonnen hun eerste woorden te zeggen tussen 6 maanden tot 6 jaar (Unique). De gebruikelijke begeleiding bestaat uit logopedie. Indien nodig kunnen communicatieve hulpmiddelen ondersteuning bieden.

Kinderen kunnen moeilijker zindelijk worden (Unique).

Voeding en groei

Soms zijn er problemen met zuigen en slikken (met name bij borstvoeding) door eventuele hypotonie. Soms is er mogelijk gastro-oesofageale reflux. Voor deze kinderen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdikkers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Indien nodig kunnen funduplicatie, neusmaag sonde of PEG helpen (Unique). Er was één keer sprake van coeliakie. Waarschijnlijk is er soms ook obstipatie (Béna 2013; Unique).

Vaak hebben kinderen met de 2p16.3 (*NRXN1*) deletie een normale groei (Ching 2010; Waterman 2012; Béna 2013).

Gedrag

Meestal zijn kinderen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie vrolijk, lief en sociaal. Echter, toch een flink aantal kinderen heeft gedragsproblemen, zoals autisme spectrum stoornis (Szatmari 2007; Marshall 2008; Bucan 2009; Glessner 2009; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Sanders 2011; Hedges 2012; Prasad 2012; Schaaf 2012; Walker and Scherer 2013) en ADHD (Ching 2010; Dabell 2012; Schaaf 2012; Unique).

Soms zijn er problemen met het verwerken van prikkels (Schaaf 2012; Unique) of is er geen besef van gevaar (Schaaf 2012; Unique). Ook zijn er personen beschreven met angstproblemen (Wisniewiecka-Kowalnik 2010) of zelfverwondend gedrag (Béna 2013; Unique). Bij enkelen zijn er slaapproblemen (Béna 2013; Unique).

Er lijkt een associatie te bestaan met het ontstaan van schizofrenie op latere leeftijd (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) en de ziekte van Alzheimer (Swaminathan 2011).

Cardiovasculair

Kinderen met een 2p16.23 (*NRXN1*) deletie hebben zelden aangeboren hartafwijkingen. Ching et al. beschreef bij 1 van de 12 kinderen een passagère cardiale soufflé, bij 1 een vernauwde aortaboog en daarbij 2 VSD's, 1 had een verlengde QT-tijd, en de laatste had een klein musculcus VSD, een fenestratie van het atriale septum en een kleine persistente ductus arteriosus. Schaaf et al. beschrijft in zijn artikel 17 patiënten met een exon 1 deletie van het *NRXN1*-gen. Van hen had 1 een complex cor vitium dat bestond uit een double outlet rechter ventrikel (DORV) en een dextro-transpositie van de grote vaten (Ching 2010; Schaaf 2012; Unique).

Zenuwstelsel

Mensen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie hebben vaker epilepsie (Schaaf 2012; Béna 2013; Møller 2013; Nicoll 2013). Soms is deze therapieresistent (Rujescu 2009; Ching 2010; Duong 2012; Schaaf 2012; Dabell 2013; Unique).

Bewegingsapparaat

Sommige mensen hebben hypermobile gewrichten (Soysal 2011; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

Ogen

Er zijn tot op heden geen oogproblemen beschreven bij mensen met een 2p16.3 (*NRXN1*) deletie.

Horen

Over het algemeen is het gehoor normaal. Er zijn twee kinderen met deze deletie beschreven met conductief gehoorverlies (Dabell 2012; Schaaf 2012). Eén kind heeft hyperacusis en sommigen hebben passagère geleidingsdoofheid op basis van een (chronische) otitis media. Indien nodig kunnen buisjes in het trommelvlies geplaatst worden.

BRONNEN

Folder 2p16.3 (*NRXN1*) deletions, Unique; Béna 2013; Bucan 2009; Glessner 2009; Ching 2010; Dabell 2012; Dabell 2013; Duong 2012; Gauthier 2011; Harrison 2011; Hedges 2012; International Schizophrenia Consortium IS 2008; Kirov 2008; Levinson 2011; Levinson 2012; Magri 2010; Marshall 2008; Need 2009; Prasad 2012; Rujescu 2009; Sanders 2011; Schaaf 2012; Soysal 2011; Stewart 2011; Swaminathan 2011; Szatmari 2007; Unique; Vassos 2010; Vrijnhoeck 2008; Walker and Scherer 2013; Waterman 2012; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Zahir 2008; Zweier 2009

MEER INFORMATIE

VGnetwerken

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

Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN

www.vkgn.org
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

T (050) 361 72 29
www.umcg.nl
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West
Oxted, Surrey, RH89EE
T +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org
© Unique 2015



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 2p16.3 (NRXN1) deletions van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), Maaikje 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). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

