

Questa è la versione digitale in formato PDF di un articolo di aggiornamento pubblicato sull' Italian Journal of Pediatrics: "Cri du Chat Syndrome". Update article. Ital J Pediatr 2001; 27: 840-850 tradotto in italiano e stampato per le famiglie a cura dell' A.B.C. Associazione Bambini Cri du Chat, per gentile concessione della Società Italiana di Pediatria (SIP) e della Pacini Editore S.P.A..

La versione tipografica può essere richiesta presso:

A.B.C. Associazione Bambini Cri du Chat - ONLUS  
tel./fax: 055 / 82.86.83 - E-mail: abc.fi@libero.it

effettuando un versamento minimo, a titolo di contributo, di Euro 10 per ogni copia ordinata comprese le spese di spedizione.

Chi vuole sostenere le attività dell'Associazione può farlo effettuando un versamento sui seguenti conti correnti:

C/C bancario n° 577754  
Banca del Chianti Fiorentino

C/C postale n° 17114505

*intestando ad*

A.B.C. Associazione Bambini Cri du Chat - ONLUS







# The Italian Journal of Pediatrics

OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF PEDIATRICS

*Rivista Italiana di Pediatria*  
ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA

Cri du Chat Syndrome

La Sindrome del Cri du Chat

A.B.C.  
Associazione Bambini Cri du Chat

PACINIeditore  
MEDICINA



A.B.C.  
ASSOCIAZIONE BAMBINI CRI DU CHAT

PRESIDENTE  
Maura Masini

COMITATO SCIENTIFICO  
*Presidente*  
Prof.ssa Paola Cerruti Mainardi

Dott. Carlo Cappelletti, Dott.ssa Franca Dagna Bricarelli,  
Dott. Andrea Guala, Dott.ssa Maria Elena Liverani,  
Dott.ssa Luisa Maddalena Medolago, Dott.ssa Marilena Pedrinazzi,  
Dott. Mauro Pierluigi.

CONSIGLIO  
Emanuela Barbini, Claudia Brandis, Daniele Cavari,  
Paola Cerruti Mainardi, Paolo Pierini, Paola Rosa, Pietro Roselli.

SOCI FONDATORI  
Fabrizio Bandinelli, Irene Bartoli, Mara Bizzi, Claudia Brandis,  
Carlo Cappelletti, Alice Cazzagon, Paola Cerruti Mainardi,  
Carla Fracci, Carlotta Gori, Paolo Guglielmetti, Alfredo Iacopozzi, Maura Masini,  
Beppe Menegatti, Paola Rosa, Pietro Roselli,  
Karl Schwarzenberg, M.Cristina Zeri, Peter Ward Booth.

SEGRETERIA  
Elisa Ancillotti

*CONTATTI*  
via Machiavelli 56, (c/o Palazzo Comunale) 50026 San Casciano Val di Pesa (Firenze) I  
tel./fax: 055 / 82.86.83, E-mail: abc.fi@libero.it  
Internet: www.criduchat.it

□ Pubblicazione a cura dell'A.B.C. Associazione Bambini Cri du Chat / Giugno 2002

---

---

**Articolo di Aggiornamento**

Review

# **La Sindrome del Cri du Chat**

Cri du Chat Syndrome

Paola Cerruti Mainardi <sup>1</sup>, Chiara Perfumo <sup>2</sup>, Guido Pastore <sup>1</sup>, Angelita Calì <sup>1,2</sup>, Andrea Guala <sup>1</sup>, Ester Biroli <sup>1</sup>, Maria Elena Liverani <sup>1</sup>, Ilaria Egidi <sup>1</sup>, Federico Zara <sup>2</sup>, Guido Zerega <sup>2</sup>, Joan Overhauser <sup>3</sup>, Mauro Pierluigi <sup>2</sup>, Franca Dagna Bricarelli <sup>2</sup>

1) Divisione di Pediatria e Servizio di Genetica, Ospedale S. Andrea, Vercelli

2) Laboratorio di Genetica Umana, E.O. Ospedali Galliera, Genova

3) Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA

e Gruppo Collaborativo sulla Sindrome del Cri du Chat

G. Andria (Napoli), A. Baraldi (Brescia), L. Boggi (Massa Carrara), C. Borrone (Genova), M. Cammarata (Palermo), D. Caufin (Pordenone), M.L. Cavaliere (Napoli), L. Chessa (Roma), A. Di Comite (Taranto), B. Dallapiccola (Roma), M. Farina (Lamezia Terme), P. Franceschini (Torino), A. Garau (Cagliari), L. Garavelli (Reggio Emilia), G. Gemme (Genova), A. Giannotti (Roma), M. L. Giovannucci (Firenze), L. Giuffrè (Palermo), R. Lingeri (Como), A. Lomangino (Bari), A. Lumini (Pistoia), R. Magistrelli (Ancona), M. Martinazzi (Gallarate), T. Mattina (Catania), F. Mollica (Catania), G. Pagano (Como), M. Pagano (Roma), G. Palka (Chieti), M.G. Pirastru (Sassari), G. Presta (Brindisi), M.M. Rinaldi (Napoli), G. Rovetta (Manerbio), B. Sacher (S. Daniele del Friuli), M. Stabile (Napoli), A. Selicorni (Milano), L. Tarani (Roma), E. Tarantino (Pisa), R. Tenconi (Padova), E. Valletta (Verona), V. Ventruto (Napoli), M.G. Vianello (Genova), P. Vignetti (Roma), N. Weber (Trieste).

**Parole-chiave**

sindrome del cri du chat, delezione di 5p

**Key-words**

cri du chat syndrome, 5p deletion

*Corrispondenza:*

prof. Paola Cerruti Mainardi

Divisione di Pediatria e Servizio di Genetica  
Ospedale S. Andrea

C.so M. Abbiate 21 - 13100 Vercelli

Tel 0161/593233

Fax 0161/593501

E-mail: pcerruti@net4u.it

## INTRODUZIONE

La Sindrome del Cri du Chat (SCdC), descritta da Lejeune e coll. nel 1963 come entità clinica e citogenetica <sup>1</sup>, è dovuta alla delezione del braccio corto di uno dei cromosomi del 5° paio. Le caratteristiche cliniche comprendono peculiari dismorfismi, microcefalia, grave ritardo dello sviluppo psicomotorio e un pianto acuto e flebile simile ad un miagolio che ha dato il nome alla sindrome.

Essa è probabilmente la più frequente sindrome da delezione autosomica nell'uomo <sup>2</sup> anche se la sua incidenza è piuttosto bassa, compresa fra 1:15000 <sup>3</sup> e 1: 50.000 <sup>4</sup> nati vivi. Soggetti colpiti dalla sindrome sono stati oggetto di pubblicazione in varie parti del mondo. In Italia importanti lavori specifici sull'argomento sono stati effettuati da Dallapiccola <sup>5-7</sup>, in Danimarca da Niebuhr che ha raccolto 331 pazienti della letteratura internazionale <sup>4,8,9</sup> ed in USA da Wilkins e coll <sup>10,11</sup>. Una revisione della letteratura, ed una raccolta dei dati italiani relativi a 90 pazienti, con particolare riguardo all'esame dell'evoluzione del quadro clinico con l'età, sono state effettuate da Cerruti Mainardi <sup>12,13</sup>.

Da tempo ormai vengono segnalati solo i soggetti con particolarità cliniche o citogenetiche.

Negli ultimi anni, grazie all'introduzione delle tecniche di indagine citogenetico-molecolare (FISH), nuovi studi sono stati effettuati nel tentativo di definire una mappa citogenetica e fenotipica di 5p <sup>14-17</sup>. Inoltre una attenzione sull'inserimento sociale ha mostrato che l'allevare in famiglia i bambini affetti ha consentito di raggiungere risultati nettamente superiori a quanto rilevato in passato nei pazienti istituzionalizzati <sup>10-11-13, 18-20</sup>. Il Registro Italiano della sindrome, avviato negli anni '80 (PCM), con il supporto della Associazione Bambini Cri du Chat raccoglie attualmente informazioni su 198 soggetti (92 maschi e 106 femmine) provenienti da quasi tutte le regioni italiane (Fig.1). La distribuzione per età (disponibile per 195 pazienti) è riportata nella Tabella 1. Questo ha permesso di realizzare studi collaborativi sulla correlazione genotipo-fenotipo, e sulla storia naturale della sindrome.

Il presente lavoro ha lo scopo di fare una messa a punto su questa rara malattia che può essere utile per la diagnosi, l'assistenza, i trattamenti riabilitativi e il consiglio genetico.

**Fig. 1.** Registro italiano della Sindrome del Cri du Chat. Distribuzione per luogo di nascita (•) dei 166 pazienti per i quali il dato è disponibile.



**Tab. 1.** Registro italiano della Sindrome del Cri du Chat. Distribuzione di 195 pazienti in base all'età e al sesso.

Gruppi di età (anni)	Maschi	Femmine	Totale
0-4	10	12	22
5-9	17	17	34
10-14	10	15	25
15-19	13	13	26
20-24	10	18	28
25-29	16	15	31
30-34	9	7	16
35-39	5	5	10
40-49	2	0	2
50-59	0	1	1
<b>Totale</b>	<b>92</b>	<b>103</b>	<b>195</b>

---

## ASPETTI CLINICI

Le **caratteristiche cliniche alla nascita** sono basso peso, microcefalia, faccia arrotondata "a luna piena", radice del naso allargata, ipertelorismo, epicantho, rima oculare con angoli rivolti verso il basso, bocca ad arco di cerchio, orecchie a impianto basso, microretrognazia, anomalie dei dermatoglifi e il tipico pianto (Fig.2 A,B).

Sono spesso presenti **problemi neonatali**, asfissia, crisi di cianosi, difficoltà di suzione, ipotonia. Si rende presto evidente un grave ritardo dello sviluppo psicomotorio.

Le **malformazioni**, non molto frequenti, sono: cardiache (difetti settali, pervietà del dotto arterioso), gastrointestinali (malrotazioni, morbo di Hirschprung), renali, lussazione congenita delle anche, labiopalatoschisi, appendici pre-auricolari, sindattilia, ipospadia e criptorchidismo.

**Infezioni respiratorie e intestinali** ricorrenti sono segnalate nei primi anni di vita, successivamente non vi sono evidenze cliniche di aumentata suscettibilità alle infezioni.

Sono presenti **anomalie dei dermatoglifi**: solco palmare unico e triradio assiale distale, aumento dei disegni ad arco e a vortice nei polpastrelli con diminuzione delle anse ulnari ed aumento dei disegni a vortice interdigitali<sup>21 22</sup>.

Il **tipico pianto** è probabilmente dovuto a diversi fattori patogenetici, anomalie della laringe (laringomalacia, laringe piccola, a diamante) e dell'epiglottide (floscia, piccola, ipotonica) presenti in molti ma non in tutti i casi, e ad alterazioni neurologiche organiche e funzionali<sup>4</sup>. Recentemente Kjaer e Niebuhr<sup>23</sup> in uno studio radiologico della base cranica in 23 pazienti SCdC hanno dimostrato malformazioni che indicano l'esistenza di un nuovo "campo di sviluppo" embrionale che comprende il tronco cerebrale romboencefalico e la regione laringea dalla quale deriva il caratteristico pianto.

Le anomalie della laringe e dell'epiglottide, il palato ogivale, la micrognazia e la possibile coesistenza di cardiopatia congenita possono comportare **problemi anestesiolgici**<sup>24 25</sup>. Difficoltà di intubazione sono state osservate in un caso personale, peraltro molti soggetti della casistica italiana sono stati sottoposti ad anestesia generale senza difficoltà.

**Il fenotipo si modifica con il passare degli anni**<sup>4 5 12 13 26 27</sup> (Fig.2 C,D). Il volto diventa stretto e allungato talora asimmetrico, le arcate sovraorbita-

rie sono pronunciate e sono presenti filtro breve e malocclusione dentaria (morso aperto). Le rime palpebrali tendono a diventare orizzontali. E' frequente lo strabismo divergente. I metacarpi ed i metatarsi sono corti, con conseguente piccolezza delle mani e dei piedi. Non è raro l'incanutimento precoce. Il pianto caratteristico diventa meno evidente con il passare degli anni ma rimane anormale<sup>2 4 13 28</sup>.

**Problemi oculistici**: oltre allo strabismo, sono state segnalate miopia e cataratta. E' stata descritta ipersensibilità della pupilla alla metacolina e resistenza ai midriatici<sup>4 29</sup>. Tale comportamento, dovuto probabilmente ad un difetto del muscolo dilatatore della pupilla, è presente anche nella sindrome di Goldenhar, ed una associazione delle due sindromi è stata descritta in tre casi<sup>30</sup>.

**Problemi ortopedici**: scoliosi, piede piatto, equino-varo, sono frequenti.

**Ernie inguinali** e diastasi dei retti sono spesso riscontrabili nei pazienti adulti.

**Iperestensibilità legamentosa e iperelasticità cutanea** sono state segnalate e in due casi, in diverse famiglie, erano associate ad altri sintomi della sindrome di Ehlers-Danlos<sup>4</sup>. L'associazione di caratteristiche facciali tipiche della sindrome del cri du chat e di manifestazioni cliniche della sindrome di Marfan ( dilatazione aortica, prollasso mitrale, alterazioni scheletriche marfanoidi) sono state rilevate in un bambino con delezione in 5p15.1<sup>31</sup>.

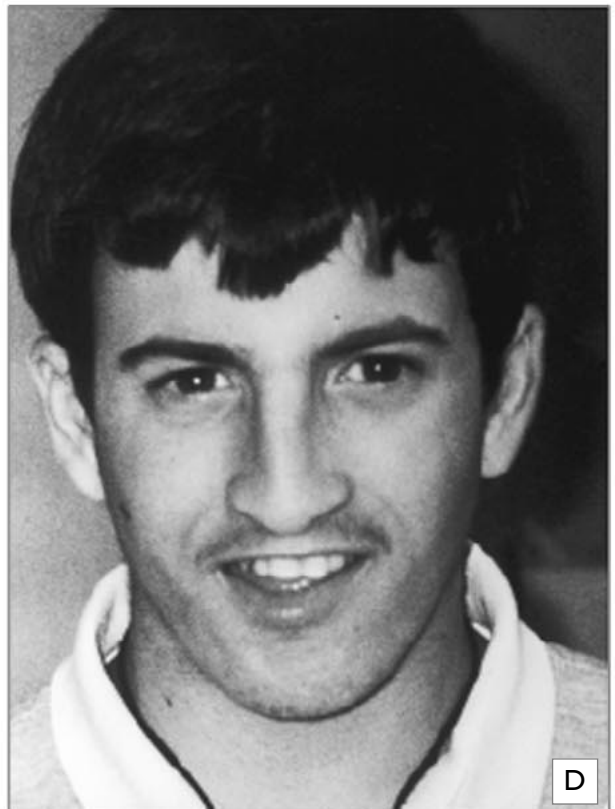
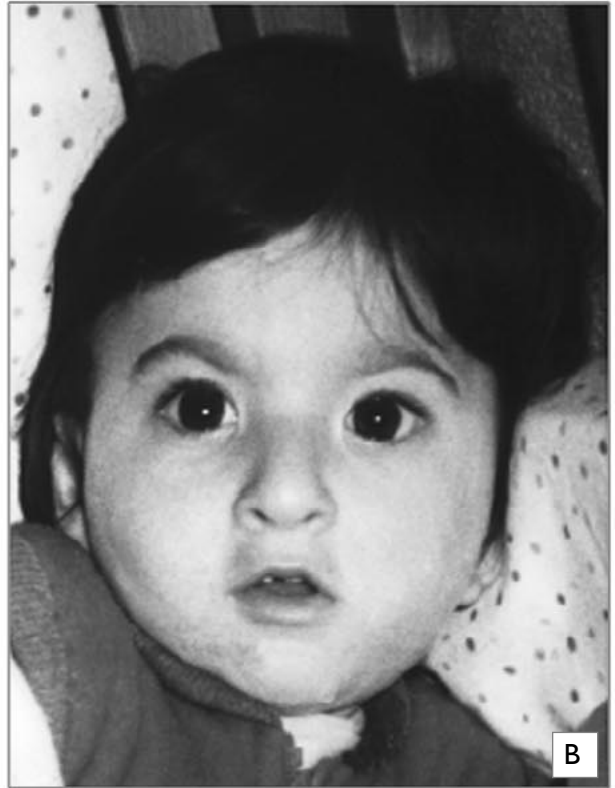
Il **criptorchidismo**, spesso presente alla nascita, è raro in adolescenti e adulti e lo **sviluppo sessuale** è generalmente normale in entrambi i sessi. Non risultava che alcun soggetto affetto avesse avuto figli fino alla segnalazione di Martinez e coll.<sup>32</sup> di madre e figlia con sindrome tipica.

I **reperti radiologici**<sup>4 6 26</sup> confermano microcrania, larghi seni frontali, frequente aumento della distanza interorbitale, pelvi dismorfica con ipoplasia delle ali iliache ed aumento dell'angolo iliaco, brevità dei metacarpi e metatarsi IV e V e deficit di sviluppo delle ossa lunghe secondario all'ipotonia muscolare.

**Problemi neurologici**: l'ipotonia muscolare, presente nei primi anni di vita, viene sostituita da ipertonìa. La microcefalia rilevata alla nascita diventa ancora più evidente. Le crisi convulsive sono rare in tutte le età. Sono stati rilevati all'esame autoptico o con la TAC cerebrale atrofia della corteccia cerebrale e del cervelletto, lobi frontali molto piccoli, dilatazione ventricolare, agenesia del corpo

**Fig. 2.** Registro italiano della Sindrome del Cri du Chat.

A, B, C, D,) Fenotipo di un paziente con sindrome del Cri du chat all'età di 8 mesi, 15 mesi, 7 anni, 16 anni.





---

calloso<sup>4</sup>. La risonanza magnetico-nucleare in alcuni pazienti<sup>33 34</sup> ha dimostrato atrofia del tronco cerebrale predominante a livello del ponte, del cervelletto, dei peduncoli cerebellari mediani e della sostanza bianca cerebellare.

Linee guida per l'assistenza e il follow-up basate sulla conoscenza dei problemi clinici e della storia-naturale della sindrome sono state elaborate<sup>20</sup> e aggiornate (Tabella 2).

Niebuhr ha rilevato una mortalità di circa il 10 % su 331 pazienti della letteratura; il 75% dei decessi era avvenuto nei primi mesi di vita ed il 90% nel primo anno<sup>4</sup>. La **sopravvivenza**, superata l'età neonatale, è prolungata. Fra i casi descritti 3 hanno superato i 50 anni. Dal Registro Italiano risulta che il paziente più anziano, di sesso femminile, ha superato i 59 anni.

In studi precedenti<sup>4 13</sup> era stato rilevato che la **velocità di accrescimento** è inferiore alla norma e che la statura definitiva è inferiore al 10°C della popolazione generale nella maggioranza dei casi. Uno studio multicentrico effettuato su 374 pazienti di Stati Uniti, Italia, Regno Unito e Australia, ha consentito di elaborare **curve di crescita specifiche** per la SCdC che prima d'ora non erano disponibili, relative a circonferenza cranica, peso e statura per maschi e femmine<sup>35 36</sup>. I risultati hanno confermato un ritardo di crescita prenatale e post-natale. La mediana della circonferenza cranica e del peso sono vicine o al di sotto rispettivamente del 2°C e del 5°C per tutte le età. La statura è meno compromessa del peso dalla nascita ai 2 anni di età in entrambi i sessi e, specialmente nei maschi, anche nelle età successive. Difficoltà di alimentazione e reflusso gastro-esofageo, frequentemente riscontrati nei primi anni di vita, possono costituire una causa di basso peso. D'altra parte la conformazione snella rilevata in molti pazienti adolescenti e adulti<sup>9 12 13</sup> può anche essere spiegata con fattori costituzionali correlati alla sindrome.

Lo **sviluppo psicomotorio** è ritardato in tutti i pazienti. Pochi sono i dati in letteratura sulla valutazione di tale ritardo. Breg e coll.<sup>26</sup> in uno studio su 13 adolescenti e adulti istituzionalizzati trovavano un Q.I. <20 in tutti gli individui. Nessuno dei 34 pazienti danesi studiati da Niebuhr<sup>4</sup> aveva un'età mentale superiore a quella di un bambino di tre anni, qualcuno non imparava mai a camminare, molti non imparavano mai ad alimentarsi da soli, né ad aver cura della propria persona, il linguaggio era

praticamente assente. Una prognosi migliore emerge dai dati raccolti da Wilkins e coll.<sup>10</sup> su 65 soggetti allevati in famiglia e sottoposti a interventi educativi precoci. La valutazione con il test di Denver e con il test di Vineland suggeriva che molti bambini avrebbero potuto raggiungere il livello psicomotorio e sociale di un bambino normale di 5-6 anni. Tale osservazione era confermata da Carlin<sup>18</sup> in uno studio su 62 individui allevati in casa fatti oggetto di un precoce intervento educativo. Lo studio di Cornish e Pigram<sup>19</sup> che hanno utilizzato il questionario della Society for the Study of Behavioural Phenotypes mostrava un quadro meno grave per quanto riguarda le acquisizioni motorie e la capacità di comunicare. I progressi nello sviluppo verbale sono particolarmente lenti<sup>4 37</sup>. Lo studio della funzione cognitiva in 26 soggetti<sup>38</sup> ha messo in evidenza che la comprensione del linguaggio è superiore alla capacità di esprimersi.

Uno studio dello sviluppo psicomotorio è stato condotto su 91 pazienti del Registro Italiano, con il supporto dell'Associazione Bambini Cri du Chat, utilizzando il Denver Developmental Screening Test II (DDST II)<sup>39</sup>. Il Denver Test II è stato usato in quanto rapido, interessa differenti settori (motricità grossolana, motricità fine, linguaggio, comportamento personale e sociale), ha buona sensibilità e specificità, è gradito ai pediatri<sup>40 41</sup> ed è già stato utilizzato per la valutazione dello sviluppo in altre sindromi malformative con ritardo mentale<sup>42</sup>. Esso ha consentito di ottenere la distribuzione in centili dei pazienti in base all'età di acquisizione delle varie tappe<sup>43</sup>. Il calcolo in centili permette, per un determinato paziente, un rapido confronto con un'ampia popolazione di soggetti con SCdC oltre che con la popolazione generale (Fig. 3). Tale confronto è stato effettuato con la popolazione generale americana studiata con il DDST II<sup>39</sup> e con una popolazione di bambini italiani<sup>41</sup>. I risultati hanno dimostrato che, benchè questi soggetti siano situati in una fascia di grave ritardo di sviluppo, possono acquisire molte tappe nel corso dell'età evolutiva e continuano ad apprendere anche in seguito. Ciò suggerisce che la sindrome possa essere vista in una luce più ottimistica rispetto al passato nei nuovi casi diagnosticati.

Per quel che riguarda il **comportamento**, questi soggetti sono per lo più di carattere dolce e affettuoso. Iperattività è presente in circa la metà dei pazienti e talvolta si accompagna ad aggressività,

**Tab.2.** Linee-guida assistenziali dei bambini con Sindrome del Cri du Chat

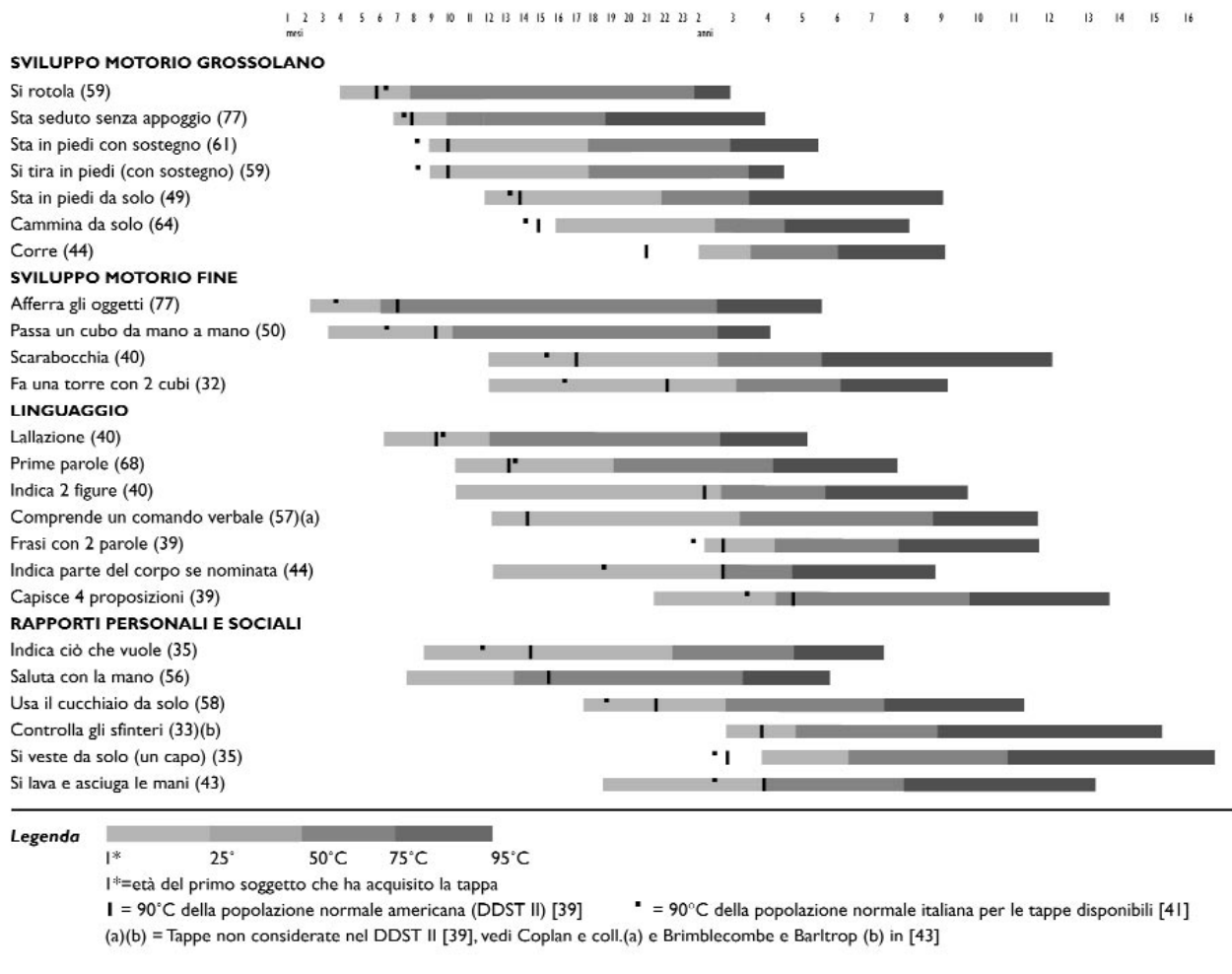
PROBLEMI	DATI CLINICI	INDICAZIONI
Problemi neonatali	Basso peso alla nascita Possibili problemi respiratori (asfissia, cianosi) Difficoltà di suzione, vomiti, ipotonia	Assistenza neonatologica e pediatrica Possibile l'allattamento al seno Importante iniziare il trattamento fisioterapico (per migliorare suzione e deglutizione) fin dalle prime settimane di vita Supporto psicologico alla famiglia
Malformazioni congenite (non molto frequenti)	Cardiache (difetti settali, pervietà del dotto arterioso)	Ecg, Rx torace, Ecocardiografia BD alla diagnosi
	Intestinali (malrotazioni, m. di Hirschprung)	Ecografia addome qualora se ne ravvisi la necessità
	Cerebrali (agenesia del corpo calloso)	Ecografia transfontanellare alla diagnosi, TAC e RMN se indicate
	Renali	Ecografia apparato urogenitale a 2 mesi
	Lussazione congenita delle anche	Ecografia delle anche a 2 mesi
	Criptorchidismo, ernie inguinali, sindattilia, labiopalatoschisi	Consulenza del chirurgo pediatrico
Disturbi neurologici	Ipotonia seguita da ipertonia, ritardo psicomotorio e del linguaggio	Interventi riabilitativi precoci (fin dalle prime settimane di vita): fisioterapia, psicomotricità, logopedia; importante una stretta collaborazione tra famiglie e operatori
	Sordità neurosensoriale (rara)	Esame audiometrico nei primi mesi di vita
	Crisi convulsive (rare)	EEG
Problemi anestesiolgici	Possibile difficoltà di intubazione per le anomalie della laringe	Informare l'anestesista
Infezioni ricorrenti	Respiratorie e gastrointestinali	Valutazione immunologica e allergologica Vaccinazioni obbligatorie e raccomandate
Disturbi oftalmologici	Strabismo divergente, miopia, cataratta	Visita oculistica periodica
Disturbi ortopedici	Piede piatto, equino-varo; scoliosi	Visita ortopedica periodica
Problemi odontostomatologici	Frequente malocclusione tipo "morso aperto"	Igiene orale precoce Regolari sedute di igiene orale professionale
	Presenza di carie dentaria non elevata	Possibili trattamenti odontoiatrici o ortodontici preferibilmente in anestesia locale Fluoroprofilassi

peraltro modificabili con opportuni programmi educativi <sup>4 10 18 44</sup>. Il profilo comportamentale di 27 soggetti esaminati da Cornish e Pigram <sup>19</sup> dimostrava autoaggressione, movimenti ripetitivi, ipersensibilità al suono, goffaggine e ossessivo attaccamento agli oggetti. Il confronto dei com-

portamenti fra la sindrome di Prader-Willi, Smith-Magenis e Cri du Chat <sup>45</sup> studiati con la Aberrant Behavior Check List metteva in evidenza una parziale specificità di comportamento nelle tre diverse sindromi: la iperattività e la distraibilità apparivano più specifiche della 5p-.

**Fig. 3.** Registro italiano della Sindrome del Cri du Chat. Sviluppo psicomotorio in 91 pazienti. Tra parentesi è riportato il numero dei soggetti per i quali è disponibile il dato. Le tappe con meno di 30 pazienti non sono state incluse.

### SVILUPPO PSICOMOTORIO IN 91 PAZIENTI CON SINDROME DEL CRI DU CHAT



## STUDI CITOGENETICO-MOLECOLARI

I dati citogenetici rilevati da Niebuhr su 331 pazienti della letteratura dimostravano che nella maggior parte dei casi (circa 80%) la delezione è de novo, in poco più del 10% deriva da una traslocazione familiare e in poco meno del 10% è dovuta a più rare aberrazioni citogenetiche<sup>4,8</sup>. L'ampiezza della delezione varia dall'intero braccio corto alla sola banda 5p15.3 (5-40 Mb)<sup>14,46</sup>. Lo studio citogenetico e citogenetico-molecolare (Fig.4 A,B) di 80 pazienti e 148 genitori del Registro Italiano della SCdC dimostrava in 62 pazienti (77.50%) una delezione terminale di 5p con ampia variabilità dei punti di rottura da p13 (locus D5S743) a p15.2 (locus D5S18); in 7 pazienti (8.75%) una delezione interstiziale; in 4 (5%) una traslocazione de novo;

in 3 (3.75%) una traslocazione familiare; in 3 (3.75%) un mosaico de novo con due linee cellulari riarrangiate; in 1 (1.25%) una delezione da inversione paterna 47 (Fig.5). L'origine parentale del cromosoma deuto è paterna nella maggior parte dei casi: 20/25 (80%)<sup>48</sup>, 10/12 (83.3%)<sup>16</sup>, 55/61 (90.2%)<sup>47</sup>.

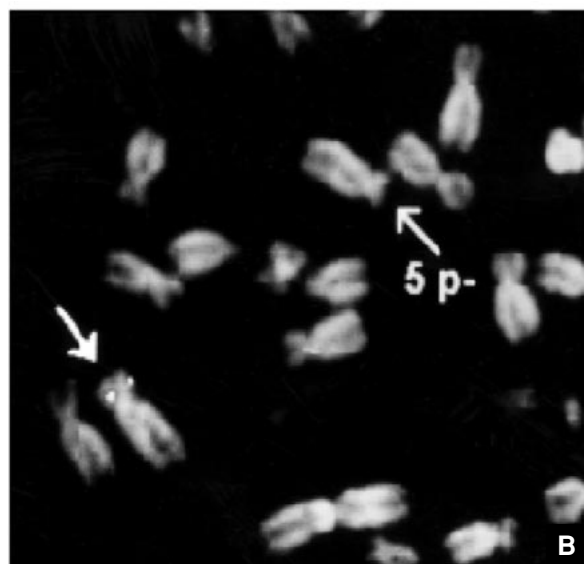
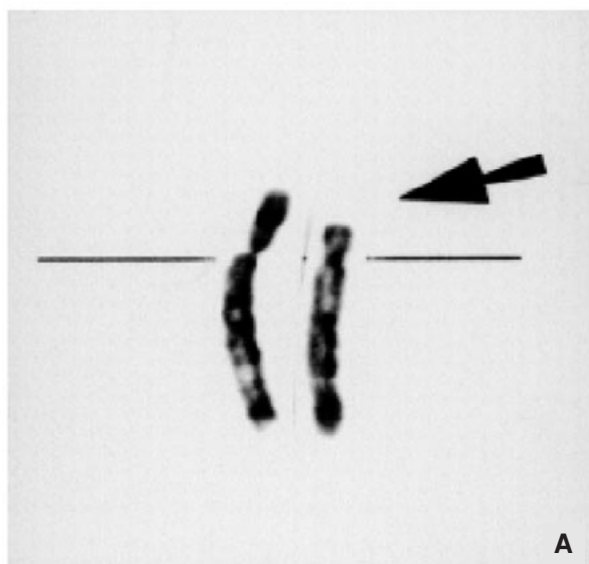
## CONSULENZA GENETICA

Il rischio di ricorrenza nei casi più frequenti di delezione de novo è praticamente trascurabile, mentre è aumentata nei casi di traslocazione bilanciata familiare. L'entità di tale rischio per i genitori eterozigoti è stata definita sulla base della revisione degli alberi genealogici di 55 famiglie (51 della

**Fig. 4.** Registro italiano della Sindrome del Cri du Chat.

A) Esame cromosomico che mostra la delezione del braccio corto di uno dei cromosomi 5 (bande GHG) con punto di rottura in 5p 14.1.

B) FISH dei cromosomi 5 con sonda specifica per il braccio corto. La freccia di sinistra indica il cromosoma 5 normale (2 segnali fluorescenti); la freccia di destra indica il cromosoma 5 delemo (nessun segnale fluorescente).



letteratura, 4 personali). Lo studio della segregazione basato sul raggruppamento delle traslocazioni in base alle configurazioni del pachitene e sulla localizzazione dei punti di rottura di 5p indica un rischio di prole sbilanciata variabile dall'8.7% per le traslocazioni predisposte alla disgiunzione 3:1 al 18.8% per le traslocazioni con punto di rottura in 5p15 predisposte alla disgiunzione adiacente-1 2:2. Il rischio è simile per maschi e femmine portatori <sup>49</sup>.

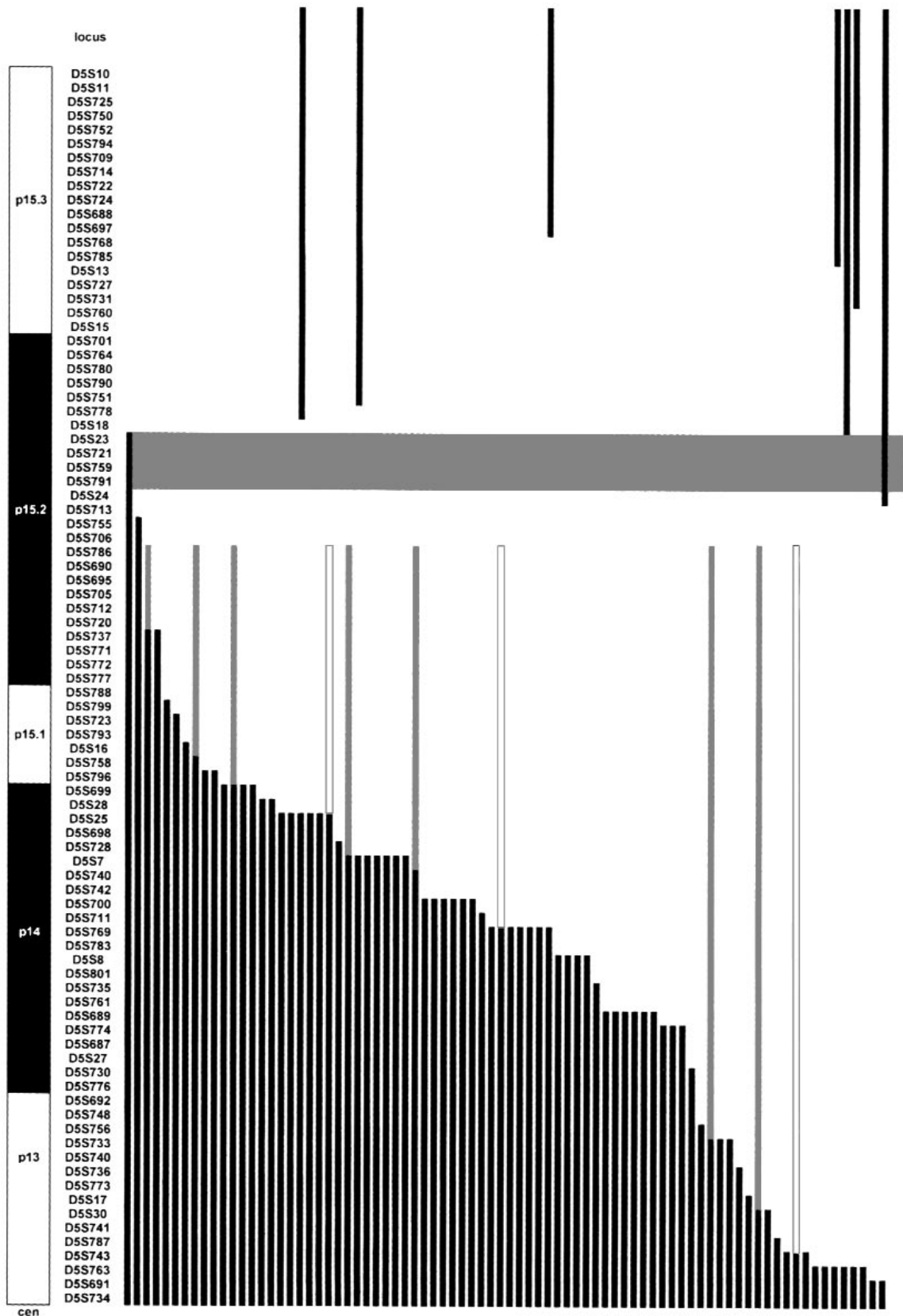
## CORRELAZIONE FENOTIPO-GENOTIPO

La sindrome del cri du chat è una ben definita entità clinica, tuttavia gli individui con delezione di 5p dimostrano eterogeneità fenotipica e citogenetica. Fin dai primi studi si è cercato di correlare il quadro clinico con l'ampiezza della delezione, ma i dati sono scarsi e talora discordanti. Niebuhr nello studio su 35 pazienti danesi <sup>49</sup> rilevava nei soggetti con più ampia delezione una tendenza generale a deviare dalla norma per dati antropometrici e anomalie dei dermatoglifi, significativamente più bassa per larghezza cefalica e pelvica. In 48 pazienti con delezione terminale Wilkins <sup>11</sup> rilevava una signifi-

cativa correlazione negativa tra Q.I. e ampiezza della delezione. Il fenotipo più grave (per la presenza di malformazioni associate, morbilità, mortalità e Q.I. più basso) era riscontrabile nei casi derivanti da segregazione di una traslocazione familiare, da attribuirsi alla parziale trisomia dell'altro cromosoma coinvolto nel riarrangiamento strutturale. Cornish e coll. <sup>50</sup> confermano la migliore prognosi dei pazienti con piccola delezione distale rispetto a quelli con ampia delezione.

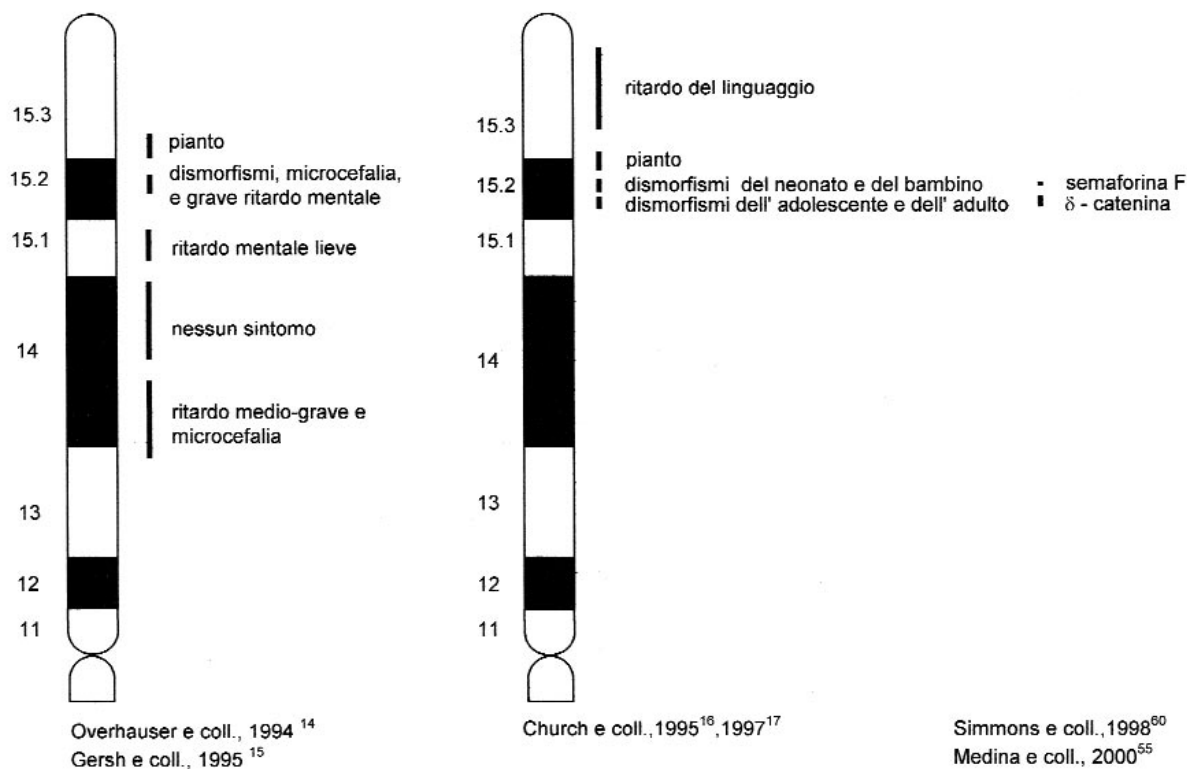
Il fatto che il fenotipo fosse ben riconoscibile nonostante la variabilità dell'ampiezza della delezione ha fatto ipotizzare l'esistenza di una regione critica la cui presenza in situazione emizigote determina il caratteristico quadro clinico, che Niebuhr localizzava in una stretta area intorno a 5p15.2. Tale ipotesi era supportata dalla segnalazione di individui con una delezione che non comprendeva 5p15.2 e che non manifestavano il classico fenotipo della SCdC <sup>51 52</sup> o erano completamente normali <sup>53</sup>. Recenti analisi citogenetico-molecolari hanno consentito a Overhauser e coll. <sup>14</sup> e a Gersh e coll. <sup>15</sup> di definire due distinte regioni, una per il tipico pianto in 5p15.3, e un'altra per le altre caratteristiche cliniche in 5p15.2 (Fig.6). Church e coll. <sup>16</sup> in uno stu-

**Fig. 5.** Registro italiano della Sindrome del Cri du Chat. Analisi citogenetico-molecolare su 80 pazienti. A sinistra lo schema del cromosoma 5 p e le sonde fagiche. Le barre nere rappresentano il materiale cromosomico presente in ogni linea cellulare, le barre grigie i pazienti con traslocazione e le barre bianche i pazienti con mosaicismi. Il campo grigio rappresenta la regione critica secondo Overhauser e coll.<sup>14</sup>



**Fig. 6.** Mappa fenotipica di 5p. Sono indicate con tratti verticali le regioni critiche per il pianto in p15.3, e per gli altri segni della SCdC in p15.2. I tratti verticali in p15.1, p14 e p13 si riferiscono a sintomi clinici rilevati in singole famiglie con delezioni interstiziali.

### Mappa molecolare e fenotipica di 5p



dio su 17 pazienti con caratteristiche atipiche o senza sintomi, mappavano diversi fenotipi associati a delezioni di 5p, e distinguevano una regione per il ritardo del linguaggio, una per il pianto tipico, una per i dismorfismi del volto in età infantile ed una per i dismorfismi del volto in età adulta (Fig.6).

Uno studio di correlazione fenotipo-genotipo è stato condotto su 80 pazienti del Registro Italiano della SCdC sottoposti ad indagine citogeneticomolecolare (FISH)<sup>47</sup>. I risultati dimostrano che i 62 pazienti con delezione terminale che include la regione critica in 5p15.2 come definita da Overhauser e coll.<sup>14</sup> (D5S23 +/D5S791+) presentano il tipico pianto, i dismorfismi, la microcefalia ed il ritardo di sviluppo psicomotorio (Fig.5,6). Si rileva tuttavia una variabilità clinica e citogenetica, con una differenza di gravità fra il gruppo di pazienti con piccola delezione in 5p15.2 e 5p15.1 e quelli con più ampia delezione. I pazienti con delezione in 5p13 appaiono particolarmente gravi.

L'analisi statistica conferma un trend in aumento della frequenza dei principali dismorfismi e della microcefalia alla nascita correlato con l'ampiezza della delezione.

I risultati della valutazione dello sviluppo psicomotorio dimostrano che la frequenza dei soggetti che raggiungono le tappe al di sotto del 25° centile diminuisce con l'aumentare dell'ampiezza della delezione nella maggioranza delle tappe. La differenza raggiunge la significatività statistica per alcune delle più importanti tappe dello sviluppo considerate.

Lo studio di 7 pazienti con delezione interstiziale e di un paziente con piccola delezione terminale ha consentito di confermare l'esistenza di due regioni critiche separate, una per i dismorfismi, la microcefalia e il ritardo mentale in p15.2, e l'altra in p15.3 per il tipico pianto. Il paziente con piccola delezione terminale ed uno con delezione interstiziale non comprendenti la regione critica secondo



---

Overhauser <sup>14</sup> non presentano infatti il fenotipo caratteristico, confermando dunque che non tutte le delezioni di 5p sono sindromi del cri du chat <sup>51 52</sup>. La presenza o l'assenza del pianto in pazienti con dismorfismi tipici ha pure consentito di confermare l'esistenza di una regione separata per il pianto. E' stato anche possibile, in base allo studio di uno di questi pazienti, restringere distalmente la regione del pianto come definita da Overhauser da D5S13 a D5S731. Un altro paziente con delezione interstiziale consente di dare supporto all'ipotesi di una regione separata per il ritardo del linguaggio in p15.3 <sup>16</sup> (Fig.6).

E' inoltre da sottolineare l'importanza della FISH per una diagnosi precisa delle delezioni di 5p: 5 delezioni interstiziali su 7, una piccola delezione terminale ed un mosaico non erano stati correttamente diagnosticati con la citogenetica classica.

Sette pazienti con traslocazione sbilanciata (4 de novo, 3 familiari) hanno tutti perduto entrambe le regioni critiche, per il pianto, e per dismorfismi e ritardo mentale. Il fenotipo della SCdC prevale, con gravità correlata con l'ampiezza della delezione; dove il cromosoma coinvolto era 3p o 9p il fenotipo era ibrido per l'effetto fenotipico del segmento trisomico <sup>49</sup>.

Tre pazienti con mosaico "de novo" presentano 2 linee cellulari riarrangiate. Un paziente ha le due linee cellulari diverse entrambe delete, gli altri due hanno una linea cellulare deleta e una duplicata. In questi due pazienti prevale il fenotipo della SCdC sull'effetto della parziale trisomia 5p presente in una parte delle cellule. Il paziente che presenta la più estesa duplicazione ha un quadro clinico sorprendentemente lieve suggerendo un compenso fra la linea cellulare deleta e quella duplicata<sup>54</sup>.

Lo studio di correlazione fenotipo-genotipo nei 55 pazienti delle 61 famiglie sottoposte ad indagine molecolare per stabilire l'origine parentale del cromosoma deleta non dimostra differenze fenotipiche ascrivibili ad effetto di imprinting per tutti i parametri considerati (dismorfismi, microcefalia, ritardo dello sviluppo psicomotorio).

## GENETICA MOLECOLARE

Sulla base dei recenti studi e da quanto osservato sui pazienti italiani, si ritiene che le sindromi da aneusomia parziale come la SCdC siano il risultato di aberrazioni del dosaggio genico (aploinsufficien-

za) che coinvolge un grande numero di geni contigui <sup>17 46 47 55</sup>. Altri meccanismi quali l'inattivazione di geni per un effetto di posizione o la rottura di un gene molto grande sono anche stati suggeriti <sup>56</sup>.

L'ampiezza della regione critica in 5p15.2, come definita da Overhauser e coll. <sup>14</sup>, è stimata circa 2 Mb <sup>46</sup>, mentre quella definita da Church e coll. è più ampia (3.5 Mb); si stima che possano contenere da 50 a 150 geni <sup>16 17</sup>. Tale regione presenta un grande numero di elementi ripetitivi che potrebbero spiegarne l'instabilità (più sensibile alle radiazioni o più predisposta alla delezione di linee cellulari ibride) <sup>17</sup>. Church e coll. hanno isolato dalla regione critica in p15.2 diciassette trascritti che rappresentano geni candidati per la SCdC. Per la maggioranza di essi la funzione è sconosciuta. Vi sono analogie di alcuni di essi con la plakofilina e con le dineine, famiglie di molecole coinvolte nell'interazione fra le cellule e nella motilità cellulare <sup>17</sup>. In questa regione (5p15.2) sono stati mappati un gene per la condrocalcinosi <sup>57</sup> e un gene per l'asma <sup>58</sup>. Simmons e coll. <sup>59</sup> hanno mappato nella regione critica 4 cDNA, che rappresentano geni candidati per la SCdC. Per 3 di essi la funzione è sconosciuta, il 4° appare codificare per una proteina ubiquitaria trombospondina-like. Le trombospondine mediano processi di adesione cellulare, migrazione e proliferazione.

Simmons e coll. <sup>60</sup> hanno isolato e mappato, in quest'area, il gene della Semaforina F umana (SEMAF) che occupa almeno il 10% della regione critica come definita da Overhauser e coll.<sup>14</sup>. I risultati degli studi della sua espressione nel cervello del topo durante lo sviluppo suggeriscono un ruolo della Semaforina F come molecola segnale che guida gli assoni o i precursori neuronali in corso di migrazione durante lo sviluppo corticale. Quindi si potrebbe ipotizzare che una aploinsufficienza per la SEMAF possa danneggiare i normali processi di sviluppo del cervello e provocare alcune delle manifestazioni cliniche della SCdC.

Recentemente un nuovo gene, la  $\delta$ -catenina umana (CTNND2) è stato mappato in 5p15.2 <sup>55</sup> dove occupa più del 25% della regione critica come definita da Church e coll. <sup>17</sup>. La delezione della  $\delta$ -catenina sembra correlare con la presenza di grave ritardo mentale in soggetti con delezione terminale in quest'area <sup>55</sup>. La  $\delta$ -catenina è una proteina coinvolta nella motilità cellulare ed espressa precocemente nello sviluppo neuronale <sup>55</sup>.

---

## CONCLUSIONI

Gli studi degli ultimi anni hanno risvegliato interesse intorno a questa sindrome rara e grave per la quale i dati disponibili erano scarsi.

Le numerose informazioni raccolte nel Registro Italiano con il supporto dell'Associazione Bambini Cri du Chat (A.B.C.) hanno consentito un ampio studio citogenetico-molecolare su pazienti italiani. I risultati che dimostrano la presenza di una variabilità clinica e citogenetica e mettono in evidenza una correlazione fra gravità clinica, ampiezza e tipo della delezione, sono rilevanti sul piano pratico. Un accurato esame clinico e la definizione citogeneti-

co-molecolare consentono di valutare il paziente in modo più preciso e personalizzato, utile per la diagnosi, la prognosi, e gli interventi riabilitativi.

La raccolta dei dati clinici, attraverso studi collaborativi nazionali e internazionali, ha consentito la elaborazione delle curve di crescita e di sviluppo psicomotorio. Gli studi recenti dimostrano che gli interventi riabilitativi ed educativi precoci nei bambini allevati in famiglia consentono di ottenere risultati decisamente più confortanti rispetto al passato. Queste informazioni potranno essere di aiuto a pediatri, genetisti, operatori sanitari e famiglie per migliorare l'assistenza ai bambini colpiti da questa sindrome genetica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. *Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5*. C.R. Acad Sci (D) 1963; 257: 3098-3102.
- 2 Schinzel A. *Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man*. Berlin, Walter de Gruyter 1984.
- 3 Higurashi M, Oda M, Iijima K, Iijima S, Takeshita T, Watanabe N, and Yoneyama K. *Livebirths prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns*. Brain Dev 1990; 12: 770-773.
- 4 Niebuhr E. *The cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetics and clinical features*. Hum Genet 1978b; 44: 227-275.
- 5 Dallapiccola B. *Malattia del "cri du chat" (5p-)*. In La patologia cromosomica - Atti dei Congressi della Società Italiana di Medicina Interna, 74° Congresso, Montecatini, 21-24 ottobre. Roma, L. Pozzi, 1973a: 416-436.
- 6 Dallapiccola B, Pistocchi G, Forabosco A, Capra L. *Skeletal changes in the "cri du chat" syndrome*. Acta Genet Med Gemellol 1973b; 22: 39-44.
- 7 Dallapiccola B. *Sindrome del "cri du chat"*. In: Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, Camera G, Lungarotti MS, eds. Difetti congeniti e sindromi malformative. McGraw Hill Libri Italia, Milano, 1990: 254-255.
- 8 Niebuhr E. *Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype*. Hum Genet 1978a; 42: 143-146.
- 9 Niebuhr E. *Antropometry in the Cri du Chat syndrome*. Clin Genet 1979; 16: 82-95.
- 10 Wilkins LE, Brown JA, Wolf B. *Psychomotor development in 65 home-reared children with cri-du-chat syndrome*. J Pediatr 1980; 97: 401-405.
- 11 Wilkins LE, Brown JA, Nance WE, Wolf B. *Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri-du-chat syndrome*. J Pediatr 1983; 102: 528-533.
- 12 Cerruti Mainardi P, Vianello MG, Bonioli E. *Considerazioni su 5 casi di sindrome di "cri du chat"*. Minerva Pediatr 1976; 28: 2389-2400.
- 13 Cerruti Mainardi P. *La sindrome del cri du chat in età adulta*. In: Andria G, Dagna Bricarelli F, del Porto G, De Marchi M, Federico A (eds) Patologia genetica ad esordio tardivo. Monduzzi, Bologna, 1987: 113-128.
- 14 Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U, Rojas K, Meyer M, Wasmuth JJ. *Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5 : sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome*. Hum Mol Genet 1994; 3: 247-252.
- 15 Gersh M, Goodart SA, Pasztor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J. *Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions*. Am J Hum Genet 1995; 56: 1404-1410.
- 16 Church DM, Bengtsson U, Nielsen KV, Wasmuth JJ, Niebuhr E. *Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features*. Am J Hum Genet 1995; 56: 1162-1172.
- 17 Church DM, Yang J, Bocian M, Shiang R, Wasmuth JJ. *A high-resolution physical and transcript map of the Cri du Chat region of human chromosome 5p*. Genome Res 1997; 7: 787-801.



- 18 Carlin ME. *The improved prognosis in cri-du-chat (5p-) syndrome*. In: Fraser Wi (ed) *Proceedings of the 8th Congress of International Association for the Scientific Study of Mental Deficiency*, Blackwell, Edinburgh, 1990: 64-73.
- 19 Cornish KM, Pigram J. *Developmental and behavioural characteristics of cri du chat syndrome*. *Arch Dis Child* 1996; 75: 448-450.
- 20 Cerruti Mainardi P, Pastore G, Guala A. *Sindrome del cri du chat*. In: Balestrazzi P (ed), *Linee guida assistenziali nel bambino con sindrome malformativa*. CSH, Milano, 1994: 75-90.
- 21 Benigno V, Cammarata M, Giuffrè L. *La sindrome del "cri du chat": dermatoglifi palmari di interesse diagnostico*. *Minerva Pediatr* 1985; 37: 251-253.
- 22 Fenger K, Niebuhr E. *Discriminant analysis of dermatoglyphic sole and palm patterns in Danish cri du chat probands and normal controls*. *J Ment Defic Res*, 1985; 29: 281-288.
- 23 Kjaer I, Niebuhr E. *Studies of cranial base in 23 patients with cri-du-chat syndrome suggest a cranial developmental field involved in the condition*. *Am J Med Genet* 1999; 82: 6-14.
- 24 Yamashita M, Tanioka F, Taniguchi K, Maisuki A, Oyama T. *Anesthetic considerations in cri du chat syndrome: a report of three cases*. *Anesthesiology* 1985; 63: 201-202.
- 25 Brislin RP, Stayer SA, Schwartz RE. *Anaesthetic considerations for the patient with cri du chat syndrome*. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 139-141.
- 26 Breg WR, Steele MW, Miller OJ, Warburtonb D, Capoa A, Allerdice PW. *The cri du chat syndrome in adolescents and adults: clinical finding in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No5 (5p-)*. *J Pediatr* 1970; 77: 782-791.
- 27 Van Buggenhout GJCM, Pijkels E, Holvoet M, Schaap C, Hamel BCJ, Fryns JP. *Cri du Chat Syndrome: changing phenotype in older patients*. *Am J Med Genet* 2000; 90: 203-215.
- 28 Romano C, Ragusa RM, Scillato F, Greco D, Amato G, Barletta C. *Phenotypic and phoniatic findings in mosaic cri du chat syndrome*. *Am J Med Genet* 1991; 39: 391-395.
- 29 Kitsiou-Tzeli S, Dellagrammaticas HD, Papas CB, Ladas ID, Barisocas CS. *Unusual ocular findings in an infant with cri du chat syndrome*. *J Med Genet* 1983; 20: 304-307.
- 30 Kobrynski L, Chitayat D, Zahed L, Mc Gregor D, Rochon L, Brownstein S, Vekemans M, Albert DL. *Trisomy 22 and facioauriculovertebral (Goldenar) sequence*. *Am J Med Genet* 1993; 46: 68-71.
- 31 Mc Lellan MW, Golden WL, Wilson WG. *Marfan and cri du chat syndromes in an 18-month-old child: evidence of phenotype interaction*. *Clin Genet* 1994; 46: 319-321.
- 32 Martinez JE, Tuck-Muller CM, Superneau D, Wertelecki W. *Fertility and cri du chat syndrome*. *Clin Genet* 1993; 43: 212-214.
- 33 Tamraz J, Rethoré MO, Lejeune J, Outin C, Goepel R, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. *Morphométrie encéphalique en IRM dans la maladie du cri du chat. A propos de sept patients, avec revue de la littérature*. *Ann Génét* 1993; 36: 75-87.
- 34 De Michele G, Presta M, Di Salle F, Serra L, Mazzaccara A, Della Rocca G, Ambrosio G, Filla A. *Cerebellar vermis hypoplasia in a case of cri-du-chat syndrome*. *Acta Neurol* 1993; 15: 92-96.
- 35 Overhauser J, Kouahou M, Marinescu RC, Cerruti Mainardi P. *Growth manifestations and development in the cri-du-chat syndrome*. *Am J Hum Genet* 1999; 65: A337.
- 36 Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kouahou M, Coucourde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. *Growth charts for cri-du-chat syndrome: an international collaborative study*. *Am J Med Genet* 2000; 94: 153-162.
- 37 Cornish KM, Munir F. *Receptive and expressive language skills in children with cri-du-chat syndrome*. *J Commun Disord* 1998; 31: 73-80.
- 38 Cornish KM, Bramble D, Munir F, Pigram J. *Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p) syndrome*. *Dev Med Child Neurol* 1999; 4: 263-266.
- 39 Frankenburg WK, Dodds JB, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. *The Denver II: a major revision restandardization of the Denver Developmental Screening Test*. *Pediatrics* 1992; 89: 91-97.
- 40 Ciotti F, Biasini G, Panizon F. *Pediatria dello sviluppo*. Roma: La Nuova Italia Scientifica, 1994.
- 41 Prina EG, Cortinovis I, Casciati MC, Chiodi A, Invernizzi L, Alberti S, Bossi A, Rossi LN. *Valutazione critica del test di Denver sulla base di un campione di bambini di Milano*. *Riv Ital Pediatr* 1996; 22: 322-330.

- 42 Kline AD, Stanley C, Belevich J, Brodsky K, Barr M, Jackson LG. *Developmental data on individuals with the Brachmann-de Lange Syndrome*. Am J Med Genet 1993; 47: 1053-1058.
- 43 Cerruti Mainardi P, Guala A, Pastore G, Pozzo G, Dagna Bricarelli F, Pierluigi M. *Psychomotor development in cri du chat syndrome*. Clin Genet 2000; 57: 459-461.
- 44 Dykens EM, Clarke DJ. *Correlates of maladaptive behavior in individuals with 5p- (cri du chat) syndrome*. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 752-756.
- 45 Clarke DJ, Boer H. *Problem behaviors associated with deletion Prader-Willi, Smith-Magenis, and Cri du Chat Syndromes*. Am J Ment Retard 1998; 103: 264-271.
- 46 Simmons AD, Goodard SA, Gallardo TD, Overhauser J, Lovett M. *Five novel genes from the cri-du-chat critical region isolated by direct selection*. Hum Mol Genet 1995; 4: 295-302.
- 47 Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, Zara F, Overhauser J, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F. *Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: genotype - phenotype correlation*. J Med Genet 2001; 38: 151-158.
- 48 Overhauser J, McMahon J, Oberlender S, Carlin ME, Niebuhr E, Wasmuth JJ, Lee-chen J. *Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri du chat syndrome*. Am J Med Genet 1990; 37: 83-86.
- 49 Cerruti Mainardi P, Cali A, Guala A, Perfumo C, Liverani ME, Pastore G, Overhauser J, Zara F, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F. *Phenotype-genotype correlation in 7 patients with 5p/autosome translocations. Risk for carriers of translocations involving 5p*. Am J Hum Genet 2000; 753: 145.
- 50 Cornish KM, Cross G, Green A, Willatt L, Bradshaw JM. *A neuropsychological-genetic profile of atypical cri du chat syndrome: implications for prognosis*. J Med Genet 1999; 36: 567-570.
- 51 Baccichetti C. *Del(5p) without "cri du chat" phenotype*. Hum Genet 1982; 60: 389.
- 52 Baccichetti C, Lenzini E, Artifoni L, Caufin D, Marangoni P. *Terminal deletion of the short arm of chromosome 5*. Clin Genet 1988; 34: 219-223.
- 53 Overhauser J, Golbus MS, Schonberg SA, Wasmuth JJ. *Molecular analysis of an unbalanced deletion of the short arm of chromosome 5 that produces no phenotype*. Am J Hum Genet 1986; 39: 1-10.
- 54 Perfumo C, Cerruti Mainardi P, Cali A, Coucourde G, Zara F, Cavani S, Overhauser J, Dagna Bricarelli F, Pierluigi M. *The first three mosaic cri du chat syndrome patients with two rearranged cell lines*. J Med Genet 2000, 37: 967-972.
- 55 Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik SK. *Hemizigosity of  $\delta$ -catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome*. Genomics 2000; 63: 157-164
- 56 Overhauser J, Marinescu RC, Cheung M, Simmons A, Wixted D, Robin NH, Lovett M. *Mapping of genes within a reduced cri-du-chat critical region*. Am J Hum Genet 1997; A136: 776.
- 57 Hughes AE, McGibbon D, Woodward E, Dixey J, Doherty M. *Localization of a gene for chondrocalcinosis to chromosome 5p*. Hum Mol Genet 1995; 4: 1225-1228.
- 58 The Collaborative Study of the Genetics of Asthma. *A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations*. Nature Genet 1997; 15: 389-392
- 59 Simmons AD, Overhauser J, Lovett M. *Isolation of cDNAs from the Cri-du-Chat Critical Region by Direct Screening of a chromosome 5-specific cDNA library*. Genome Res 1997; 7: 118-127.
- 60 Simmons AD, Puschel AW, Mc Pherson JD, Overhauser J, Lovett M. *Molecular cloning and mapping of human Semaphorin F from the Cri-du-Chat candidate interval*. Biochem Biophys Res Com 1998; 242: 685-691.

## RINGRAZIAMENTI

Questo studio ha avuto il finanziamento di Telethon Italia (Progetto E.511) ed il supporto dell'Associazione Bambini Cri du Chat. Le linee cellulari dei pazienti SCdC sono conservate presso la Banca Genetica dell'Ospedale Galliera finanziata da Telethon Italia (Progetto C.42).

PROGETTO GRAFICO: DANIELE CAVARI STAMPA: GRAFICHE BORRI San Casciano in Val di Pesa (Firenze)