

Recenzja

Zespół Cri du Chat

Paola Cerruti Mainardi*

Adres: Oddział Pediatrii i Oddział Genetyki, Szpital S.Andrea, Vercelli, Włochy

E-mail: Paola Cerruti Mainardi* - pcerruti@net4u.it

* Autor do korespondencji

Opublikowano: 05 września 2006 *Orphanet*

Otrzymano: 20 lipca 2006

*Journal of Rzadkich Chorób*2006,1:33

doi: 10,1186/1750-1172-1-33

Przyjęto: 05 września 2006

Ten artykuł jest dostępny pod adresem: <http://www.OJRD.com/content/1/1/33>

© 2006 Mainardi; licencjobiorca BioMed Central Sp.

To jest artykuł Open Access rozpowszechniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), która pozwala na nieograniczone używanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku, pod warunkiem prawidłowego cytowania oryginalnego dzieła.

Abstrakcyjny

Zespół Cri du Chat (CdCS) jest chorobą genetyczną wynikającą z delecji różnej wielkości występującej na krótkim ramieniu chromosomu 5 (5p-). Częstość występowania waha się od 1:15 000 do 1:50 000 żywych niemowląt. Główne cechy kliniczne to wysoki, monochromatyczny płacz, małogłowie, szeroki grzbiet nosa, fałdy nakątne, mikrognacja, nieprawidłowe dermatoglify i poważne opóźnienie psychoruchowe i umysłowe. Mogą występować wady rozwojowe, choć niezbyt częste: nieprawidłowości kardiologiczne, neurologiczne i nerkowe, znaczniki przeduszne, syndaktylia, spodziectwo i wnetrostwo. Analiza cytogenetyki molekularnej pozwoliła na zdefiniowanie mapy cytogenetycznej i fenotypowej 5p, nawet jeśli wyniki dotychczasowych badań nie są całkowicie zgodne. Badania korelacji genotyp-fenotyp wykazały zmienność kliniczną i cytogenetyczną. Identyfikacja podzbiorów fenotypowych związanych z określoną wielkością i typem delecji ma znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Ustalono specyficzne wykresy wzrostu i rozwoju psychomotorycznego. Dwa geny, Semaforyna F (*SEMAF*) i δ -katenina (*CTNND2*), które zostały zmapowane do „regionów krytycznych”, są potencjalnie zaangażowane w rozwój mózgu, a ich usunięcie może być związane z upośledzeniem umysłowym u pacjentów z CdCS. Usunięcie odwrotnej transkryptazy telomerazy (*hTERT*), zlokalizowany w 5p15.33, może przyczynić się do zmian fenotypowych w CdCS. Krytyczne regiony zostały niedawno udoskonalone przy użyciu porównawczej hybrydyzacji genomowej macierzy. Krytyczny region przypominający kocie płacz został dodatkowo zawężony za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) i scharakteryzowano w tym regionie trzy geny kandydujące. Diagnoza opiera się na typowych objawach klinicznych. Analiza kariotypu oraz w przypadkach wątpliwych analiza FISH potwierdzi rozpoznanie. Nie ma swoistej terapii dla CdCS, ale wczesne interwencje rehabilitacyjne i edukacyjne poprawiają rokowanie i poczyniono znaczne postępy w przystosowaniu społecznym pacjentów z CdCS.

Nazwa choroby/synonimy

Zespół Cri du Chat

usunięcie 5p

Definicja

Zespół Cri du Chat (CdCS) to choroba genetyczna wynikająca z delecji krótkiego ramienia chromosomu 5

(5p-). Jego aspekty kliniczne i cytogenetyczne po raz pierwszy opisał Lejeune *i inni*. w 1963 [1]. Najważniejsze cechy kliniczne to wysoki koci płacz (stąd nazwa zespołu), wyraźna dysmorfia twarzy, małogłowie oraz poważne upośledzenie psychoruchowe i umysłowe. Wielkość delecji waha się od całego krótkiego ramienia do regionu 5p15 [2]. Simmons *i inni*. odnotowali wielkość delecji w zakresie od 5 do 40 Mb [3].

Epidemiologia

CdCS jest rzadką chorobą o częstości występowania od 1:15 000 [4] do 1:50 000 [5] żywo urodzonych niemowląt. Niebuhr [5] stwierdził występowanie około 1:350 wśród ponad 6000 osób upośledzonych umysłowo, Duarte i inni. [6] stwierdzili częstość występowania 1:305 wśród 916 pacjentów zgłaszających się do poradni genetycznych i przeanalizowali cytogenetycznie.

Opis kliniczny

Cechy kliniczne przy urodzeniu to niska masa ciała (średnia masa 2614 g), małowłowie (średni obwód głowy 31,8 cm), okrągła twarz (83,5%), duży grzbiet nosa (87,2%), hiperteloryzm (81,4%), fałdy nakątne (90,2%), skośne bruzdy powiekowe (56,9%), skierowane w dół kąciaki ust (81,0%), nisko osadzone uszy (69,8%), mikrognacja (96,7%), nieprawidłowe dermatoglify (zgięcia poprzeczne) (92%) i typowy płacz (95,9%) [1,5,7-19] (procenty z włoskiego rejestru CdCS [19]) (ryc. 1A, B). Problemy noworodka to asfiksja, napady sinicy, zaburzenia ssania i hipotonia. Poważne opóźnienie psychoruchowe ujawnia się w pierwszym roku życia. Wady rozwojowe, choć niezbyt częste,



Fig. 1 r m i i
Cechy kliniczne pacjenta z zespołem Cri du Chat w wieku 8 miesięcy (A), 2 lata (B), 4 lata (C) i 9 lat 6/12 (D).

mogą występować: nieprawidłowości kardiologiczne, neurologiczne i nerkowe, znaczki przeduszne, syndaktylia, spodziectwo i wnetrostwo. Nawracające infekcje układu oddechowego i jelitowego są zgłaszane w pierwszych latach życia, chociaż nie odnotowano większej wrażliwości na infekcje [20].

Charakterystyczny koci płacz jest prawdopodobnie spowodowany anomaliami krtani (mała, wąska, romboidalna) i nagłośni (związkała, mała, hipotoniczna), a także zmianami neurologicznymi, strukturalnymi i czynnościowymi [5]. Wady rozwojowe podstawy czaszki sugerują towarzyszące anomalie mózgu (obszar rombomózgowy) i krtani podczas rozwoju embrionalnego [21].

Specyficzne karty wzrostu dla CdCS, oparte na wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym na 374 pacjentach ze Stanów Zjednoczonych, Włoch, Wielkiej Brytanii i Australii, potwierdziły istnienie prenatalnego i postnatalnego opóźnienia wzrostu [22]. Dla wszystkich grup wiekowych średni obwód głowy i waga są bliskie lub mniejsze niż 2. znalezici 5tenpercentyla. Wzrost ma mniejszy wpływ niż waga od urodzenia do 2 roku życia u obu płci. Ten trend utrzymuje się do późnego wieku, zwłaszcza u mężczyzn. Niską wagę można przypisać trudnościom w karmieniu i refluksowi żołądkowo-przełykowemu, które występują często w pierwszych latach życia [23]. Z drugiej strony smukły kształt ciała wielu dorastających i dorosłych pacjentów [5,9,14,24] również może być związany z zespołem.

Z wiekiem rozwijają się następujące cechy: twarz staje się długa i wąska (70,8%), wysunięty łuk nadoczołowy (31,0%), rynna krótka (87,8%), wargę dolną pełną (45,2%), wady zgryzu (otwarte). zgryz) (75,0%) (ryc. 1C, D), szpary powiekowe mają tendencję do ustawiania się poziomo (70,2%), często występuje zez rozbieżny (44,7%), śródrcze (82,6%) i śródstopie (75,0%) są krótkie, co powoduje małe można zaobserwować dłonie i stopy oraz przedwcześnie siwe włosy (30,4%) [5,7-19,24-28] (procenty z włoskiego rejestru CdCS [19]).

Zgłaszano krótkowzroczność i zaćmę. Opisywano również nadwrażliwość źrenicy na metacholinę i oporność na rozszerzenie źrenic, prawdopodobnie z powodu wady mięśnia rozszerzacza źrenicy [29,30]. Cechy te stwierdzono również u czterech pacjentów z zespołem Goldenhara związanym z CdCS [31,32]. Częste są skoliozy, płaskostopie, szpotawość, przepuklina pachwinowa i rozstęp prosty. Opisano dwóch pacjentów z nadmierną rozciągliwością stawów, hiperelastycznością skóry i innymi cechami zespołu Ehlersa-Danlosa [5] oraz jednego pacjenta z klinicznymi objawami CdCS i zespołem Marfana [33]. Opisano pacjenta z małą delecją w 5p15.33 i fenotypem sugerującym zespół Lujana-Frynsa [34].

Wnętrostwo, czasami obecne przy urodzeniu, jest rzadkie u pacjentów w wieku młodzieńczym. Rozwój seksualny jest na ogół normalny u obu płci. Opisano pojedynczy przypadek prokreacji u pacjentki z CdCS (matki i córki z typowym zespołem) [35].

Z wiekiem hipotonia mięśni zostaje zastąpiona hipertonią, a małowłowie staje się bardziej widoczne. Kryzysy z konwulsją są rzadkie w każdym wieku. W obrazowaniu metodą magnetycznego rezonansu jądrowego wykazano atrofię pnia mózgu, obejmującą głównie most, mózdzek, środkowe szypułki mózdzku i istotę białą mózdzku [36, 37]. Opisano dziecko z CdCS z torbielą jąteczynówki, powodującą wodogłowie trójkomorowe przez niedrożność wodociągu Silviusa [38]. U pacjentów z CdCS opisano anomalie metaboliczne: defekt syntezy nukleotydów purynowych (ważnych neuromediatorów zaangażowanych w rozwój mózgu) [39, 40] oraz objawy kliniczne związane z hiperglicynemią nieketotyczną, skurczami dziecięcymi, hipoarytmią i heterotopią mózgu u pacjenta z delecją 5p i typowym CdCS [41].

Profil rozwojowy i behawioralny

Ograniczone dostępne dane dotyczące rozwoju psychoruchowego wskazywały na znaczne upośledzenie psychoruchowe i umysłowe u wszystkich pacjentów [5,25]. Rokowanie jest lepsze w przypadku pacjentów wychowanych w domu, którzy przeszli wczesny program edukacyjny [42-44]. Szczególnie powolny jest postęp w rozwoju werbalnym [5,45]. Zdolność pacjentów do rozumienia mowy jest lepsza niż ich zdolność do komunikowania się [46].

Badanie rozwoju psychomotorycznego przeprowadzono na 91 pacjentach z rejestru włoskiego [18,47] przy użyciu Denver Developmental Screening Test II (DDST II) [48]. Test ten wykazał rozkład centylowy pacjentów ze względu na wiek osiągnięcia kamieni milowych w rozwoju [47]. Ustalono specyficzną kartę rozwoju psychomotorycznego. Dane z serii włoskiej pokazują, że połowa pacjentów w wieku trzech lat chodzi sama i wszyscy uczą się chodzić później; jeśli chodzi o język, 25% dzieci jest w stanie układać krótkie zdania w wieku 4,5 lat, 50% w wieku 5,5 lat i prawie wszystkie dzieci robią krótkie zdania przed 10 rokiem życia; 50% pacjentów karmi się łyżką w wieku 3,5 roku i ubiera w wieku 5 lat [19]. Chociaż ci pacjenci mają szereg poważnych opóźnień rozwojowych, mogą osiągnąć wiele umiejętności w dzieciństwie i kontynuować naukę. Sugeruje to, że dzisiejsi pacjenci z CdCS mają lepsze wyniki niż ci w przeszłości [19].

Dzieci z CdCS mają przeważnie łagodną i czułą osobowość. Nadpobudliwość występuje u około 50% pacjentów i czasami współistnieje z agresywnością, którą można modyfikować odpowiednimi programami edukacyjnymi

[5,10,42,49]. Profil behawioralny 27 pacjentów badanych przez Cornisha i Pigrama [44] wykazywał samookaleczenia, powtarzalne ruchy, nadwrażliwość na dźwięki, niezdarność i obsesyjne przywiązanie do przedmiotów. Nadpobudliwość i rozpraszanie uwagi wydają się charakterystyczne dla CdCS w porównaniu z zespołami Pradera-Williego i Smitha-Magenisa [50]. Collins i Cornish [51]. Niski poziom zachowania ukierunkowanego na obiekt może być wczesnym prekursorem nadpobudliwości, rozpraszania uwagi i stereotypii u osób starszych [52]. Niemniej jednak wczesne interwencje edukacyjne oraz zaangażowanie rodzin i opiekunów pozwalają na poprawę tych zachowań [19, 42].

Etiologia

Wprowadzenie molekularnej analizy cytogenetycznej (Fluorescencja *Situ* Hybrydyzacja, FISH) pozwoliła na określenie cytogenetycznej i fenotypowej mapy 5p [2,53-56]. Analiza 80 pacjentów i 148 rodziców z włoskiego rejestru CdCS wykazała: delecję końcową 5p (62 pacjentów: 77,5%), delecję śródmiąższową (7 pacjentów: 8,75%), *de novo* translokacja (czterech pacjentów: 5%), translokacja rodzinna (trzech pacjentów: 3,75%), mozaika z dwiema zmienionymi liniami komórkowymi (trzech pacjentów: 3,75%) i delecją pochodzącą z inwersji ojcowskiej (jeden pacjent: 1,25%). Punkty przerwania wahają się od p13 do p15,2 (rys. 2) [56]. Region ten zawiera dużą liczbę powtarzających się sekwencji, które mogą wyjaśniać jego niestabilność [55,57]. Analiza molekularna wykazała, że usunięty chromosom jest w większości przypadków ojcowski: 20/25 (80%) [58], 10/12 (83,3%) [54], 55/61 (90,2%) [56].

Ostatnie badania i obserwacje włoskich pacjentów sugerują, że zespoły częściowej anosomii, takie jak CdCS, wynikają z nieprawidłowej dawki genów (haploinsufficiency) obejmującej dużą liczbę sąsiadujących genów [3,55,56,59]. Sugerowano również inne mechanizmy, takie jak inaktywacja genu na skutek efektu pozycji lub pęknięcie bardzo dużego genu [60].

Gen chondrokalcynozy [61] i gen astmy [62] zmapowano do 5p15.2. Ludzki gen semaforyny F (*SEMAF*) sklonowano co najmniej 10% tego regionu [63]. Ze względu na jego rolę w kierowaniu aksonami lub migracją prekursorów neuronalnych podczas rozwoju korowego u myszy, zasugerowano, że *SEMAF* usunięcie może być odpowiedzialne za niektóre funkcje CdCS. Inny gen, ludzka δ -katenina (*CTNND2*), został również zmapowany do 5p15.2 [59]. δ -katenina jest białkiem zaangażowanym w ruchliwość komórek i ulega ekspresji na wczesnym etapie rozwoju neuronów. Delecja δ -kateniny wydaje się korelować z upośledzeniem umysłowym u pacjentów z terminalną delecją w tym obszarze [59]. δ -myszy z nokautem kateniny

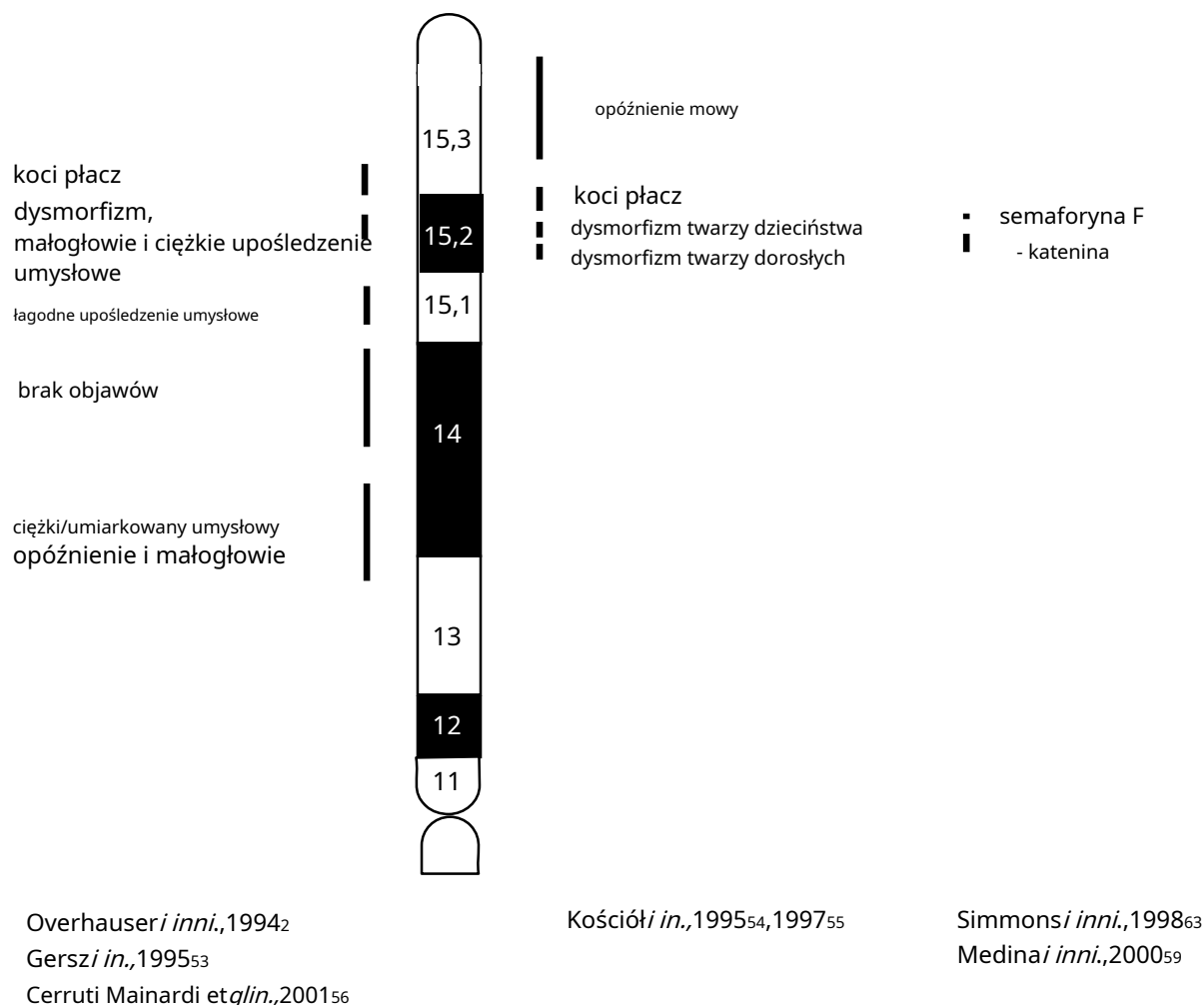


Fig. 2. Wygodność 2

Mapa fenotypowa 5p. Pionowe linie wskazują regiony krytyczne dla płaczu w p15.3 i dla innych objawów zespołu Cri du Chat w p15.2. Pionowe linie w p15.1, p14 i p13 odnoszą się do objawów klinicznych zgłaszanych w poszczególnych rodzinach z delecjami śródmiąszowymi.

wykazali poważne upośledzenie funkcji poznawczych, potwierdzając krytyczną rolę tego genu w funkcjonowaniu mózgu [64].

Wyniki niedawnego badania u pacjentów z CdCS sugerują, że haploinsufficiency odwrotnej transkryptazy telomerazy (*hTERT*), zlokalizowany w 5p15.33, może przyczynić się do heterogenicznego fenotypu CdCS. *hTERT* jest elementem ograniczającym tempo aktywności telomerazy, która jest niezbędna do utrzymania długości telomerów i przedłużonej proliferacji komórek [65].

Korelacja genotyp-fenotyp

Chociaż CdCS jest dobrze zdefiniowaną jednostką kliniczną, osoby z delecją 5p wykazują zmienność fenotypową i cytogenetyczną.

zdolność. Przeprowadzono kilka badań, czasem dających sprzeczne wyniki, w celu skorelowania obrazu klinicznego z wielkością delecji [5,24,56,66]. Stwierdzono, że cięższy fenotyp i upośledzenie funkcji poznawczych są związane z większą delecją [10,67].

Fakt, że fenotyp jest dobrze rozpoznawalny, pomimo zmienności wielkości delecji, doprowadził do hipotezy, że region krytyczny powoduje charakterystyczny obraz kliniczny, gdy jest obecny w sytuacji hemizygotycznej: Niebuhr zlokalizował ten region w wąskim obszarze wokół 5p15.2 [5,68]. Takie założenie zostało poparte ustaleniami osób z delecją, które nie obejmowały 5p15.2, które:

albo nie wykazywały typowego fenotypu CdCS [69,70], albo były całkowicie prawidłowe [71].

Analiza molekularno-cytogenetyczna pozwoliła Overhauser *i inni*. [2] i Gerszi *i inni*. [53], aby zidentyfikować dwa różne regiony, jeden dla typowego płaczu w 5p15.3, a drugi dla innych cech klinicznych w 5p15.2. Kościół *i inni*. [54] wyróżnili kilka obszarów krytycznych: obszar opóźnienia mowy, typowy płacz, dysmorfizm twarzy w dzieciństwie i dysmorfizm twarzy w wieku dorosłym (ryc. 2).

Badanie korelacji genotyp-fenotyp przeprowadzono na 80 pacjentach z włoskiego rejestru CdCS. Wszystkie zostały poddane analizie FISH [56]. Wyniki potwierdziły znaczenie usunięcia regionu krytycznego dla manifestacji klinicznych cech CdCS. Wykazali jednak również zmienność kliniczną i cytogenetyczną oraz podkreślili korelację między nasileniem klinicznym a rozmiarem i rodzajem delecji. W rzeczywistości u 62 pacjentów z delecją terminalną wykazano, że stopień ciężkości (małogłowie, dysmorfia i opóźnienie psychoruchowe) różni się między pacjentami z małą delecją w 5p15.2 i 5p15.1, a pacjentami z większą delecją. Stan pacjentów z delecją w 5p13 okazał się szczególnie ciężki (ryc. 2).

Zmienność korelowała z typem delecji u pacjentów z delecją śródmiaższową, niezrównoważoną translokacją skutkującą delecją 5p, mozaikowością i innymi rzadkimi rearanżacjami. Badanie pacjentów z delecją śródmiaższową i małą delecją terminalną umożliwiło istnienie dwóch odrębnych regionów krytycznych (jeden dla dysmorfii, małogłowie i upośledzenia umysłowego w p15.2, a drugi dla typowego płaczu w p15.3) być potwierdzone. Co więcej, badanie to pozwoliło na obszar płaczu zdefiniowany przez Overhauser *i inni*. [2] została zwięzła dystalnie i poparła hipotezę o odrębnym regionie opóźnienia mowy w p15.3 [54]. Co więcej, dwóch pacjentów, u których stwierdzono delecję śródmiaższową i delecję końcową, które nie obejmowały regionu krytycznego i nie wykazywały klinicznych cech CdCS, potwierdziło, że nie wszystkie delecje 5p prowadzą do fenotypu CdCS [56,69,70].

U pacjentów z niezrównoważoną translokacją powodującą delecję 5p częściowa trisomia drugiego zajętego chromosomu może wpływać na cechy kliniczne, nawet jeśli przeważa fenotyp CdCS [72]. Trzech pacjentów z mozaiką wykazało dwie przegrupowane linie komórkowe: jedną z usuniętymi obiema liniami komórkowymi, u pozostałych z usuniętą i zduplikowaną linią komórkową. W tym ostatnim przypadku fenotyp CdCS przeważał nad wpływem częściowej trisomii 5p obecnej w części komórek. Pacjent z największą duplikacją miał łagodny obraz kliniczny, co sugeruje kompensację pomiędzy usuniętymi i zduplikowanymi liniami komórkowymi [73]. Kitsiou *i inni*. zgłoszone

pacjent z trzema liniami komórkowymi w tej samej tkance: del 5p, dup 5p i normalną. Łagodny fenotyp u tego pacjenta może wynikać głównie z prawidłowej linii komórkowej. Jednak zduplikowana linia komórkowa mogła przyczynić się do fenotypu poprzez duplikację krytycznego regionu CdCS [73, 74].

Usunięty chromosom był głównie pochodzenia ojcowskiego [54,56,58]: we włoskiej grupie pacjentów nie zaobserwowano różnic fenotypowych spowodowanych efektem imprintingu [56].

Połączenie FISH, porównawczej hybrydyzacji genomu (CGH) i analizy cytogenetycznej pacjenta z dup5q/del5p potwierdziło, że charakterystyczny krzyk był spowodowany delecją 5p15.3 [75]. Ostatnio Rossi *i inni*. [76], stosując analizę FISH z klonami sztucznego chromosomu bakteryjnego (BAC) u pacjenta bez typowych cech CdCS, byli w stanie skorelować koci płacz i łagodne upośledzenie umysłowe z delecją w 5p15.31, 8,5 Mb od krótkiego ramienia telomer. Zhang *i inni*. [77], wykorzystując macierz CGH, udoskonalili regiony krytyczne dla CdC i potwierdzili korelację między nasileniem upośledzenia umysłowego a wielkością i typem delecji. Stosując ilościową reakcję łańcuchową polimerazy (PCR), Wu *i inni*. [78] zawężili region krytyczny dla kociego płaczu do krótkiego regionu 640 Kb i scharakteryzowali trzy geny kandydujące w tym regionie. Harvard *i inni*. [79] stwierdzili, u osoby z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, *de novo* tajemnicza mikrodelecja obejmująca 5p15.2.

Identyfikacja podzbiorów fenotypowych związanych z określonymi delecjami może mieć duże znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Co więcej, badanie kliniczne połączone z analizą molekularną delecji skutkuje bardziej spersonalizowaną oceną pacjentów, co jest przydatne w programach rehabilitacyjnych i edukacyjnych [56].

Metody diagnostyczne

Rozpoznanie ma przede wszystkim charakter kliniczny, opiera się na typowych cechach, takich jak dysmorfia twarzy (gestalt twarzy), bruzdy zgięcia poprzecznego, hipotonia w połączeniu z charakterystycznym kocim płaczem. Pierwszym badaniem do wykonania jest analiza kariotypu, która potwierdzi diagnozę. W przypadkach wątpliwych, gdy istnieje konflikt między podejrzeniem klinicznym a pozornie prawidłowym wynikiem kariotypu, należy wykonać analizę FISH [19,34,56,76,80-83].

Należy podkreślić znaczenie FISH dla precyzyjnej diagnozy delecji 5p. We włoskiej serii (80 pacjentów) siedmiu z nich nie zostało prawidłowo zdiagnozowanych za pomocą rutynowej cytogenetyki. FISH ujawniło, że pięciu z tych pacjentów miało delecję śródmiaższową, jeden miał małą delecję końcową, a jeden miał mozaicyzm [56]. Subtelomeryczna FISH umożliwia 5p ukryte tylne chromosomalne

zakresy do znalezienia [34,82]. Najnowsze techniki, takie jak macierzowe CGH i ilościowa PCR, wykorzystywane głównie do celów badawczych, pozwalają na dokładniejsze określenie punktów przerwania i mikrorearanżacji [77-79].

Diagnostyka różnicowa

Cechy kliniczne pacjentów z CdCS nie są specyficzne, jeśli są rozpatrywane oddzielnie, ale jeśli są oceniane jako całość, dają odmienny fenotyp, który wraz ze specyficznym krzykiem pozwala podejrzewać diagnozę po urodzeniu. Analiza kariotypu krwi obwodowej potwierdzi diagnozę.

W łagodnych przypadkach, które mogą umknąć diagnozie lub u starszych pacjentów to obraz kliniczny (a przede wszystkim głos, który pozostaje nieprawidłowy) i opóźnienie psychoruchowe będą skłaniać do przeprowadzenia analiz cytogenetycznych i cytogenetycznych molekularnych.

Poradnictwo genetyczne

Ryzyko nawrotu jest praktycznie znikome w przypadkach *ad novou*suwanie, które są najczęstsze. Nie można jednak wykluczyć możliwości mozaikowości gonad u jednego z rodziców, nawet jeśli do tej pory nie zgłoszono nawrotu. Jest ona wyższa w przypadkach zrównoważonej translokacji rodzinnej. Ryzyko rozrodzce nosicieli translokacji z udziałem 5p określono na podstawie oceny danych osobowych i przeanalizowanych z 54 rodowodów [72]. To samo badanie wykazało, że ryzyko niezrównoważonego potomstwa (zgodnie z konfiguracją pachytenu i lokalizacją punktu przerwania 5p) wahało się od 8,7% do 18,8%. Ryzyko dla nosicieli płci męskiej i żeńskiej było podobne [72]. W takich przypadkach odpowiednia jest diagnostyka prenatalna.

Diagnoza prenatalna

Diagnostyka prenatalna za pomocą analiz cytogenetycznych i molekularnych została opisana w niektórych przypadkach u wcześniejszego dziecka z CdCS, u którego zespół był wynikiem rodzinnej zrównoważonej translokacji [84-88]. Diagnostyka prenatalna *de novo* Usunięcia 5p nie są częste. W dwóch przypadkach wykonano ją na podstawie nieodpornego obrzęku płodu [89,90], a w innym na podstawie nieprawidłowego wykrycia w USG izolowanej umiarkowanej obustronnej komory komorowej [91]. Opisano torbiele splotu naczyńiówkowego płodu i/lub nieprawidłowe wartości ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy matki w związku z CdCS [92-95]. Cheni *inni*. przedstawił prenatalną diagnozę płodu z mozaiką 5p w przypadku zaawansowanego wieku matki i dokonał przeglądu piśmiennictwa [88]. U ich pacjenta stwierdzono mozaikową delecję dystalnego 5p w połączeniu z markerami ultrasonograficznymi, takimi jak małogłowie i hipoplazja mózdzku [88]. Opisano prenatalną diagnostykę delecji 5p w związku z zespołem Dandy-Walkera i agenezją ciała modzelowatego [96].

Należy jednak zauważyć, że nie wszystkie delecje 5p prowadzą do fenotypu CdCS: osoby z krótkimi delecjami końcowymi w 5p15.3 mogą wykazywać jedynie łagodne lub umiarkowane opóźnienie psychomotoryczne [69,70,76,97,98]. Co więcej, śródmiąższowa i pozornie niezrównoważona delecja w 5p14, wykryta w diagnostyce prenatalnej, wskazana dla zaawansowanego wieku matki i śledzona przez sześć osobników w trzech pokoleniach, dała całkowicie normalny fenotyp [71].

Kierownictwo

Nie ma swoistego leczenia CdCS, ponieważ uszkodzenie mózgu wynikające z mutacji występuje we wczesnych stadiach rozwoju embrionalnego. Niemniej jednak pacjenci korzystają z programów rehabilitacyjnych, które należy rozpocząć jak najszybciej i zakładać ścisłą współpracę z rodzinami, które wymagają wsparcia psychologicznego. Ponadto ważne jest, aby przekazać rodzinom aktualne informacje na temat zespołu, dostępne również za pośrednictwem Grup Wsparcia CdCS.

Problemy noworodków można na ogół leczyć na oddziałach patologii noworodków, a intensywne leczenie rzadko jest konieczne. Karmienie piersią jest możliwe. W przypadku noworodków z trudnościami w ssaniu i połykaniu fizjoterapię należy rozpocząć w pierwszych tygodniach życia. W przypadku stwierdzenia wad rozwojowych neonatolodzy i pediatrzy powinni zasugerować wykonanie badań diagnostycznych i specjalistycznych. Ważne jest, aby podkreślić ryzyko problemów anestezjologicznych (trudności z intubacją) związanych z wadami rozwojowymi krtani i nagłośni [99,100]. Trudności z intubacją zaobserwowano w trzech przypadkach w serii włoskiej, ale w starszym wieku pacjentów przeszło znieczulenie ogólne bez powikłań [19].

Wczesna rehabilitacja (fizjoterapia, psychomotoryka, logopedia) jest zalecana przy problemach neurologicznych, takich jak psychoruchowe i upośledzenie mowy. Ponieważ niektórzy pacjenci mają głuchotę czuciowo-nerwową i upośledzenie mowy, badanie audiometryczne należy przeprowadzić u wszystkich dzieci z CdCS. Wszystkie zalecane szczepienia są zalecane.

Równie ważne dla poprawy adaptacji społecznej pacjentów jest wychowanie i rehabilitacja. Wytyczne dotyczące leczenia i obserwacji zostały omówione w innym miejscu [17-19,101].

Rokowanie

Po pierwszych latach życia oczekiwana przeżywalność jest wysoka, a zachorowalność niska. Śmiertelność w seriach badanych przez Niebuhra wynosiła około 10%, z czego 75% wystąpiło w pierwszych miesiącach życia i do 90% w ciągu pierwszego roku [5]. Wśród przypadków opisanych w tym badaniu trzech pacjentów żyło powyżej 50 roku życia. Zaktualizowano

dane zostały przedstawione w niedawnym badaniu dotyczącym historii naturalnej CdCS w dużej serii pacjentów włoskich [19]. Niedawne udoskonalenia w postępowaniu z pacjentami z CdCS, dzięki zastosowaniu programów rehabilitacyjnych, doprowadziły do zwiększonego rozwoju psychomotorycznego, lepszej autonomii i lepszej adaptacji społecznej [19].

Podziękowanie

Autor pragnie podziękować Telethon Italia (projekt E.511), „ABC Associazione Bambini Cri du Chat” i Fondazione Cassa di Risparmio di Vercelli za wsparcie oraz asystentem naukowym Chiarze Castronovo, Stefani Tamiazzo, Michela Godi i Elenie Favaron za wsparcie. współpraca. Ponadto autorka serdecznie dziękuje Pani Renacie Mayer za hojne wsparcie na pamiętkę jej syna Luigiego.

W dostarczaniu pacjentom, materiałom i informacji klinicznych współpracowali następujący koledzy: G. Andria (Napoli), A. Baraldi (Brescia), L. Boggi (Massa Carrara), C. Borroni (Genova), C. Brambilla (Milano), M. Cammarata (Palermo), D. Caufin (Pordenone), ML Cavaliere (Napoli), L. Chessa (Roma), F. Dagna Bricarelli (Genova), E. D'Alessandro (L'Aquila), B. Dallapiccola (Roma), A. Di Comite (Taranto), M. Farina (Lamezia Terme), P. Franceschini (Torino), A. Fresia (Vercelli), A. Garau (Cagliari), L. Garavelli (Reggio Emilia), G. Gemme (Genova), A. Giannotti (Roma), ML Giovannucci (Firenze), L. Giuffrè (Palermo), A. Guala (Borgosesia), R. Lingeri (Como), A. Lomangino (Bari), A. Lumini (Pistoia), R. Magistrelli (Ancona), M. Martinazzi (Gallarate), T. Mattina (Katania), F. Mollica (Katania), G. Pagano (Como), M. Pagano (Roma), G. Palka (Chieti), G. Pastore (Novara), M. Pergola (Roma), M. Pierluigi (Genova), MG Pirastru (Sassari), G. Presta (Brindisi), S. Provera (Vercelli), MM Rinaldi (Napoli), G. Rovetta (Manerbio), B. Sacher (S. Daniele del Friuli), M. Stabile (Napoli), A. Selicorni (Mediolan), L. Tarani (Roma), E. Tarantino (Piza), R. Tenconi (Padowa), E. Valletta (Weronia), V. Venutruto (Napoli), MG Vianello (Genova), P. Vignetti (Roma), N. Weber (Triest), L. Zelante (S. Giovanni Rotondo). Vianello (Genova), P. Vignetti (Roma), N. Weber (Triest), L. Zelante (S. Giovanni Rotondo). Vianello (Genova), P. Vignetti (Roma), N. Weber (Triest), L. Zelante (S. Giovanni Rotondo).

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.** *CR Acad Sci (D)* 1963, **257**:3098-3102.
2. Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U, Rojas K, Meyer M, Wasmoth JJ: **Molekularne i fenotypowe mapowanie krótkiego ramienia chromosomu 5: sublokalizacja regionu krytycznego dla zespołu cri-du-chat.** *Hum Mol Genet* 1994, **3**:247-252.
3. Simmons AD, Goodard SA, Gallardo TD, Overhauser J, Lovett M: **Pięć nowych genów z regionu krytycznego cri-du-chat wyizolowanego przez bezpośrednią selekcję.** *Hum Mol Genet* 1995, **4**:295-302.
4. Higurashi M, Oda M, Iijima K, Iijima S, Takeshita T, Watanabe N, Yoneyama K: **Częstość urodzeń żywych i obserwacja zespołów wad rozwojowych u 27 472 noworodków.** *Mózg Dev* 1990, **12**: 770-773.
5. Niebuhr E: **Syndrom cri du chat. Epidemiologia, cytogenetyka i cechy kliniczne.** *Hum Genet* 1978, **44**:227-275.
6. Duarte AC, Cunha E, Roth JM, Ferriera FL, Garcias GL, Martino-Roth MG: **Cytogenetyka pacjentów poradnictwa genetycznego w Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazylia.** *Genet Mol Res* 2004, **3**:303-308.
7. Dallapiccola B: **Malattia del „cri du chat” (5p-).** W *La patologia cromosomica – Atti dei Congressi della Società Italiana di Medicina Interna, 74° Congresso, Montecatini, 21-24 ottobre* Romowie: L. Pozzi; 1973:416-436.
8. Dallapiccola B, Pisticchi G, Forabosco A, Capra L: **Zmiany szkieletowe w zespole „cri du chat”.** *Acta Genet Med Gemello* 1973, **22**:39-44.
9. Cerruti Mainardi P, Vianello MG, Bonioli E: **Zastanów się nad 5 casi di sindrome di "cri du chat".** *Minerwa Pediatra* 1976, **28**:2389-2400.
10. Wilkins LE, Brown JA, Nance WE, Wolf B: **Heterogeniczność kliniczna u 80 wychowywanych w domu dzieci z zespołem cri-du-chat.** *J Pediatr* 1983, **102**:528-533.
11. Szyndel A: **Katalog niezrównoważonych aberracji chromosomowych u człowieka** Berlin: Walter de Gruyter; 1984.
12. Benigno V, Cammarata M, Giuffrè L: **La sindrome del "cri du chat": dermatoglify palmari di interesse diagnostico.** *Minerwa Pediatra* 1985, **37**:251-253.
13. Fenger K, Niebuhr E: **Analiza dyskryminacyjna wzorców dermatoglicyficznych podeszwy i dłoni u duńskich probantów cri du chat i normalnych kontroli.** *J Ment Defic Res* 1985, **29**:281-288.
14. Cerruti Mainardi P: **La sindrome del cri du chat in età adulta.** W *Patologia genetica ad esordio tardivo* Redakcja: Andria G, Dagna Bricarelli F, Del Porto G, De Marchi M, Federico A. Bologna: Monduzzi; 1987: 113-128.
15. Bruni L: **La sindrome 5p-(sindrome del „cri du chat”).** W *Malattie da aberrazioni cromosomiche* Redakcja: Vignetti P, Ferrante E. Torino: Edizioni Minerva Medica Italia; 1988:89-94.
16. Dallapiccola B: **Sindrome del „cri du chat”.** W *Difetti congeniti e sindromi malfornative* Redakcja: Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, Camera G, Lungarotti MS. Mediolan: McGraw Hill Libri Italia; 1990:254-255.
17. Cerruti Mainardi P, Pastore G, Guala A: **Sindrome del cri du chat.** W *Linee guida assistenziali nel bambino con sindrome malfornativa* Redakcja: Balestrazzi P. Milano: CSH; 1994:75-90.
18. Cerruti Mainardi P, Perfumo G, Pastore G, Cali A, Guala A, Biroli E, Liverani ME, Egidi I, Zara F, Zerega G, Overhauser J, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F: **Zespół Cri du Chata.** *Włoski J Pediatr* 2001, **27**: 840-850. http://www.ijp.it/articoli/2001/vol6-01/indice6_01.htm
19. Cerruti Mainardi P, Pastore G, Castronovo C, Godi M, Guala A, Tamiazzo S, Provera S, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F: **Historia naturalna zespołu Cri du Chat. Raport z włoskiego rejestru.** *Eur J Med Genet* 2006 w prasie.
20. Rizzi M: **Valutazione immunologica in pazienti affetti dalla sindrome del cri du chat 5p-.** W *Tesi di Laurea* Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, Anno Accademico; 1997.
21. Kjaer I, Niebuhr E: **Badania podstawy czaszki u 23 pacjentów z zespołem cri-du-chat wskazują na obszar rozwoju czaszki związany z tym schorzeniem.** *Am J. Med Genet* 1999, **82**:6-14.
22. Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kouahou M, Coucource G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J: **Wykresy wzrostu dla zespołu cri-du-chat: międzynarodowe wspólne badanie.** *Am J. Med Genet* 2000, **94**:153-162.
23. Collins MS, Eaton-Evans J: **Badanie wzrostu zespołu cri du chat.** *Arch Dis dziecko* 2001, **85**:337-338.
24. Niebuhr E: **Antropometria w zespole Cri du Chat.** *Clin Genet* 1979, **16**:82-95.
25. Breg WR, Steele MW, Miller OJ, Warburton D, Capoa A, Allerdice PW: **Zespół cri du chat u nastolatków i dorosłych: objawy kliniczne u 13 starszych pacjentów z częściową delecją krótkiego ramienia chromosomu nr 5 (5p-).** *J Pediatr* 1970, **77**:782-791.
26. Niebuhr E: **Zespół kociego płaczu (5p-) u młodzieży i dorosłych.** *J Ment Defic Res* 1971, **15**:277-291.
27. Van Buggenhout GJCM, Pijkels E, Holvoet M, Schaap C, Hamel BCJ, Fryns JP: **Zespół Cri du Chat: zmiana fenotypu u starszych pacjentów.** *Am J. Med Genet* 2000, **90**:203-215.
28. Posmyk R, Panasiuk B, Yatsenko SA, Stankiewicz P, Midro AT: **Historia naturalna dziecka z zespołem monosomii 5p (zespół Cat-cry/Cri-du-chat) w ciągu 18 lat obserwacji.** *Genet Couns* 2005, **16**:17-25.
29. Howard RO: **Zaburzenia oka w zespole cri du chat.** *Am J Oftalmol* 1972, **73**:949-954.
30. Kitsiou-Tzeli S, Dellagrammaticas HD, Pappas CB, Ladas ID, Bartsocas CS: **Niezwykłe zmiany oczne u niemowlęcia z zespołem cri-du-chat.** *J Med Genet* 1983, **20**:304-307.
31. Kobryński L, Chitayat D, Zahed L, McGregor D, Rochon L, Brownstein S, Vekemans M, Albert DL: **Trisomia 22 i sekwencja kregowo-twarzowo-uszna (Goldenhar).** *Am J. Med Genet* 1993, **46**:68-71.
32. Choong YF, Watts P, Little E, Beck L: **Zespoły Goldenhara i cri-du-chat: zespół ciągłej delecji genów?** *JA AAPOS* 2003, **7**:226-227.
33. McLellan MW, Złoty WL, Wilson WG: **Zespoły Marfana i cri du chat u 18-miesięcznego dziecka: dowody interakcji fenotypowej.** *Clin Genet* 1994, **46**:319-321.

34. Stathopulu E, Mackie Ogilvie C, Flinter FA: **Ostateczna delecja chromosomu 5p u pacjenta z fenotypowymi cechami zespołu Lujana-Frynsa.** *Am J. Med Genet A* 2003, **119**:363-6.
35. Martinez JE, Tuck-Muller CM, Superneau D, Wertelecki W: **Płodność i zespół cri du chat.** *Clin Genet* 1993, **43**:212-214.
36. 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.** *Anna Genet* 1993, **36**:75-87.
37. De Michele G, Presta M, Di Salle F, Serra L, Mazzaccara A, Della Rocca G, Ambrosio G, Filla A: **Hipoplazja robaka mózdzku w przypadku zespołu cri-du-chat.** *Acta Neurol (Napoli)* 1993, **15**:92-6.
38. Balci S, Oguz KK: **Zespół Cri-du-chat związany z torbielą pajęczynówki powodującą wodogłowie trójkomorowe.** *Clin Dysmorphol* 2001, **10**:289-290.
39. Lejeune J, Rethoré MO, Peeters M, de Blois MC, Rabier D, Parvy P, Bardet J, Kamoun P: **Maladie du cri du chat: acides aminés plasmatiques et urinaires.** *Anna Genet* 1990, **33**:16-20.
40. Peeters MA, Rethoré MO, Aris L, Megarbane A, Cattaneo F, Lejeune J: **Anomalie métabolique w limfocytach zespołu cri du chat (5p-) i synteza nowopuryn.** *Anna Genet* 1991, **34**:219-225.
41. Tsao CY, Wenger GD, Bartłomiej DW: **Zespół Cri du Chat i złożony kariotyp u pacjenta z dziećmi skurczami, hipoarytmią, hiperglicynemią nieketonową i heterotopią.** *Am J. Med Genet A* 2005, **134**:198-201.
42. Wilkins LE, Brązowy JA, Wilk B: **Rozwój psychomotoryczny 65 wychowanych w domu dzieci z zespołem cri-du-chat.** *J Pediatr* 1980, **97**:401-405.
43. Carlin JA: **Lepsze rokowanie w zespole cri-du-chat (5p-).** W *Materiały VIII Kongresu Międzynarodowego Stowarzyszenia Naukowego Studium Upośledzenia Umysłowego* Redakcja: Fraser W. Edynburg: Blackwell; 1990:64-73.
44. Kornwalijski KM, Pigrum J: **Charakterystyka rozwojowa i behawioralna zespołu cri du chat.** *Arch Dis dziecko* 1996, **75**:448-450.
45. Kornwalijski KM, Munir F: **Umiejętności receptywnej i ekspresyjnej mowy u dzieci z zespołem cri-du-chat.** *J Commun Disorder* 1998, **31**:73-80.
46. Cornish KM, Bramble D, Munir F, Pigrum J: **Funkcjonowanie poznawcze u dzieci z typowym zespołem cri du chat (5p-).** *Dev Med Dziecko Neuro* 1999, **41**(4):263-6.
47. Cerruti Mainardi P, Guala A, Pastore G, Pozzo G, Dagna Bricarelli F, Pierluigi M: **Rozwój psychomotoryczny w zespole cri du chat.** *Clin Genet* 2000, **57**:459-461.
48. Frankenburg WK, Dodds JB, Archer P, Shapiro H, Bresnick B: **Denver II: poważna zmiana standaryzacji Denver Developmental Screening Test.** *Pediatrics* 1992, **89**:91-97.
49. Dykens EM, Clarke DJ: **Korelaty zachowań nieprzystosowawczych u osób z zespołem 5p- (cri du chat).** *Dev Med Dziecko Neuro* 1997, **39**:752-756.
50. DJ Clarke, Boer H: **Zachowania problemowe związane z usunięciem zespołów Prader-Willi, Smith-Magenis i Cri du Chat.** *Am J Ment Retard* 1998, **103**:264-271.
51. Collins MS, Kornwalia K: **Badanie rozpowszechnienia stereotypów, samookaleczeń i agresji u dzieci i młodych dorosłych z zespołem Cri du Chat.** *J Intellect Wyłącz Res* 2002, **46**:133-140.
52. Sarimski K: **Zachowanie wczesnej zabawy u dzieci z zespołem 5p- (Cri-du-Chat).** *J Intellect Wyłącz Res* 2003, **47**:113-120.
53. Gersh M, Goodart SA, Pasztor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J: **Dowód na odrębny region powodujący płacz przypominający kocie u pacjentów z delecją 5p.** *Am J Hum Genet* 1995, **56**:1404-1410.
54. Church DM, Bengtsson U, Nielsen KV, Wasmuth JJ, Niebuhr E: **Molekularna definicja delecji różnych segmentów dystalnego 5p, które skutkują odrębnymi cechami fenotypowymi.** *Am J Hum Genet* 1995, **56**:1162-1172.
55. Church DM, Yang J, Bocian M, Shiang R, Wasmuth JJ: **Mapa fizyczna i transkrypcyjna w wysokiej rozdzielczości regionu Cri du Chat ludzkiego chromosomu 5p.** *Odysk genomu* 1997, **7**:787-801.
56. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, Zara F, Overhauser J, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F: **Charakterystyka kliniczna i molekularna 80 pacjentów z delecją 5p: korelacja genotyp - fenotyp.** *J Med Genet* 2001, **38**:151-158.
57. Simmons AD, Overhauser J, Lovett M: **Izolacja cDNA z regionu krytycznego Cri-du-chat przez bezpośrednie przeszukiwanie biblioteki cDNA specyficznej dla chromosomu 5.** *Odysk genomu* 1997, **7**:118-127.
58. Overhauser J, McMahon J, Oberlender S, Carlin ME, Niebuhr E, Wasmuth JJ, Lee-chen J: **Rodzicielskie pochodzenie delecji chromosomu 5 w zespole cri du chat.** *Am J. Med Genet* 1990, **37**:83-86.
59. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik SK: **Hemizygotyczność delta-keniny (CTNND2) jest związana z ciężkim upośledzeniem umysłowym w zespole cri-du-chat.** *Genomika* 2000, **63**:157-164.
60. Overhauser J, Marinescu RC, Cheung M, Simmons A, Wixted D, Robin NH, Lovett M: **Mapowanie genów w obrębie zredukowanego regionu krytycznego cri-du-chat [abstrakt].** *Am J Hum Genet* 1997, **A136**:776.
61. Hughes AE, McGibbon D, Woodward E, Dixey J, Doherty M: **Lokalizacja genu chondrokalcyzyny na chromosomie 5p.** *Hum Mol Genet* 1995, **4**:1225-1228.
62. **Wspólne studium genetyki astmy. Przeszukiwanie całego genomu loci podatności na astmę w populacjach zróżnicowanych etnicznie.** *Natura Genet* 1997, **15**:389-392.
63. Simmons AD, Puschel AW, Mc Pherson JD, Overhauser J, Lovett M: **Klonowanie molekularne i mapowanie ludzkiej semaforyny F z kandydującego przedziału Cri-du-Chat.** *Biochem Biophys Res Com* 1998, **242**:685-691.
64. Izrael I, Costa RM, Xie CW, Silva AJ, Kosik KS, Liu X: **Usunięcie białka delta-keniny specyficznej dla neuronów prowadzi do poważnej dysfunkcji poznawczej i synaptycznej.** *Curr Biol* 2004, **14**:1657-1663.
65. Zhang A, Zheng C, Hou M, Lindvall C, Li K, Erlandsson F, Björkholm M, Gruber A, Blennow E, Xu D: **Delecja genu odwrotnej transkryptazy telomerazy i haploinsufficyjności utrzymania telomerów w zespole Cri du Chat.** *Am J Hum Genet* 2003, **72**:940-948.
66. Marinescu RC, Johnson EI, Dykens EM, Hodapp RM, Overhauser J: **Brak związku między wielkością delecji a poziomem opóźnienia rozwojowego w zespole cri-du-chat.** *Am J. Med Genet* 1999, **86**(1):66-70.
67. Cornish KM, Krzyż G, Zielony A, Willatt L, Bradsh JM: **Profil neuropsychologiczno-genetyczny atypowego zespołu cri du chat: implikacje dla rokowania.** *J Med Genet* 1999, **36**:567-570.
68. Niebuhr E: **Obserwacje cytologiczne u 35 osób z 5pkarotypem.** *Hum Genet* 1978, **42**:143-146.
69. Baccichetti C: **Del(5p) bez fenotypu „cri du chat” [abstrakt].** *Hum Genet* 1982, **60**:389.
70. Baccichetti C, Lenzi E, Artifoni L, Caufin D, Marangoni P: **Końcowa delecja krótkiego ramienia chromosomu 5.** *Clin Genet* 1988, **34**:219-223.
71. Overhauser J, Golbus MS, Schonberg SA, Wasmuth JJ: **Analiza molekularna niezrównoważonej delecji krótkiego ramienia chromosomu 5, która nie daje fenotypu.** *Am J Hum Genet* 1986, **39**:1-10.
72. Cerruti Mainardi P, Cali A, Guala A, Perfumo C, Liverani ME, Pastore G, Overhauser J, Zara F, Pierluigi M, Dagna Bricarelli F: **Korelacja fenotypu genotypu u 7 pacjentów z translokacjami 5p/autosom. Ryzyko dla nosicieli translokacji z udziałem 5p [abstrakt].** *Am J Hum Genet* 2000, **A753**:145.
73. Perfumo C, Cerruti Mainardi P, Cali A, Coucourde G, Zara F, Cavani S, Overhauser J, Dagna Bricarelli F, Pierluigi M: **Pierwszych trzech pacjentów z zespołem mozaikowego cri du chat z dwiema zmienionymi liniami komórkowymi.** *J Med Genet* 2000, **37**:967-972.
74. Kitsiou S, Kolialexi A, Mavrou A: **Zespół Mosaic Cri du Chat u pacjenta wykazującego trzy linie komórkowe 5p.** *Diagnoza prenatal* 2004, **24**:578-579.
75. Levy B, Dunn TM, Kern JH, Hirschhorn K, Kardon NB: **Nakreślenie fenotypu dup5q metodą molekularnej analizy cytogenetycznej u pacjenta z dup5q/del 5p (cri du chat).** *Am J. Med Genet* 2002, **108**:192-197.
76. Rossi E, De Gregori M, Patricelli MG, Pramparo T, Argentiero L, Giglio S, Sosta K, Foresti G, Zuffardi O: **Stwierdzono delecję 8,5 Mb w dystalnym 5p u samca pod kątem azospermi.** *Am J. Med Genet A* 2005, **133**:189-192.
77. Zhang X, Sniijders A, Segraves R, Zhang X, Niebuhr A, Albertson D, Yang H, Gray J, Niebuhr E, Bolund L, Pinke D: **Mapowanie w wysokiej rozdzielczości relacji genotyp-fenotyp w zespole cri du chat przy użyciu porównawczej hybrydyzacji genomowej macierzy.** *Am J Hum Genet* 2005, **76**:312-326.

78. Wu Q, Niebuhr E, Yang H, Hansen L: **Określenie "regionu krytycznego" dla kocięgo krzyku zespołu Cri-du-chat i analiza genów kandydujących metodą ilościowej PCR.** *Eur J Hum Genet* 2005, **13**:475-485.
79. Harvard C, Malenfant P, Koochek M, Creighton S, Mickelson EC, Holden JJ, Lewis ME, Rajcan-Separovic E: **Wariant fenotypu Cri du Chat i zaburzenie ze spektrum autyzmu u osobnika z kryptycznymi mikrodelecjami de novo obejmującymi 5p15.2 i 3p24.3-25 wykrytymi przy użyciu CGH z całego genomu.** *Clin Genet* 2005, **67**:341-351.
80. Marinescu RC, Johnson EI, Grady D, Chen XN, Overhauser J: **Analiza FISH delecji końcowych u pacjentów z rozpoznaniem zespołu cri-du-chat.** *Clin Genet* 1999, **56**:282-288.
81. Granzow M, Popp S, Keller M, Holtgreve-Grez H, Brough M, Schoell B, Rauterberg-Ruland I, Hager HD, Tariverdian G, Jauch A: **Test integralności telomerów Multiplex FISH identyfikuje niezrównoważoną ukrytą translokację der(5)t(3;5)(q27;p15.3) w rodzinie z trzema osobami upośledzonymi umysłowo.** *Clin Genet* 2000, **107**:51-57.
82. Ensenauer R, Jalal S, Meyer R, Babovic-Vuksanovic D: **Niezrównoważona tajemnicza delecja 5p/17p zidentyfikowana przez subtelomeryczne FISH w rodzinie chłopca z chimeryzmem i zrównoważonym t(4;5).** *Am J. Med Genet A* 2004, **125**:86-91.
83. Kondoh T, Shimokawa O, Harada N, Doi T, Yun C, Gohda Y, Kinoshita F, Matsumoto H, Moriuchi H: **Korelacja genotyp-fenotyp zespołu 5p: pułapka diagnozy.** *J Hum Genet* 2005, **50**: 26-29.
84. Benn PA, Hsu LYF, Verma RS, Aloiso ML, Reich E, Wishnick M: **Diagnostyka prenatalna z delecją minutową 5p: cytogenetyczny problem w wykrywaniu.** *Obstet Gynecol* 1987, **70**:449-452.
85. Smart RD, Retief AE, Overhauser J: **Potwierdzenie zrównoważonej translokacji chromosomowej technikami molekularnymi.** *Diagnoza prenatal* 1989, **9**:505-513.
86. Bernstein R, Bocain ME, Cain MJ, Bengtsson U, Wasmuth JJ: **Identyfikacja kryptycznej translokacji wzajemnej t(5;7) przez fluorescencyjną hybrydyzację in situ.** *Am J. Med Genet* 1993, **46**:77-82.
87. Pettenati MJ, Hayworth R, Cox K, Rao PN: **Prenatalne wykrywanie zespołu cri du chat na niehodowanych amniocytach przy użyciu hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (FISH).** *Clin Genet* 1994, **45**:17-20.
88. Chen CC, Lee CC, Chang TY, Miasto DD, Wang W: **Diagnostyka prenatalna mozaikowej dystalnej delecji 5p i przegląd piśmiennictwa.** *Diagnoza prenatal* 2004, **24**:50-57.
89. Tullu MS, Muranjan MN, Sharma SV, Sahu DR, Swami SR, Deshmukh CT, Bharucha BA: **Zespół Cri-du-chat: profil kliniczny i diagnostyka prenatalna.** *J Postgrad Med* 1998, **44**:101-104.
90. Aoky S, Hata T, Hata K, Miyazaki K: **Przedporodowe cechy ultrasonograficzne zespołu cri du chat.** *USG Obstet Gynecol* 1999, **13**:216-219.
91. Stefanou EG, Hanna G, Foakes A, Crocker M, Fitchett M: **Diagnostyka prenatalna zespołu cri du chat (5p) w połączeniu z izolowaną umiarkowaną obustronną komorą.** *Diagnoza prenatal* 2002, **22**: 64-66.
92. Sarno AP Jr, Polzin WJ, Kalisz VB: **Splot naczyńiówkowy płodu w połączeniu z zespołem cri du chat (5p-).** *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169**:1614-5.
93. Muller F, Aegerter P, Boue A: **Prospektywne badania przesiewowe gonadotropin kosmówkowych surowicy matki pod kątem ryzyka anomalii chromosomowych płodu oraz późniejszego zgonu płodu i noworodka.** *Diagnoza prenatal* 1993, **13**:29-43.
94. Fankhauser L, Brundler AM, Dahoun S: **Zespół Cri-du-chat rozpoznany na podstawie amniopunkcji wykonanej z powodu nieprawidłowego badania surowicy matki.** *Diagnoza prenatal* 1998, **18**(10):1099-100.
95. Weiss A, Shalev S, Weiner E, Shneur Y, Shalev E: **Diagnostyka prenatalna zespołu delecji 5p po nieprawidłowo niskim poziomie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w surowicy matki.** *Diagnoza prenatal* 2003, **23**:572-574.
96. Vialard F, Robyr R, Hillion Y, Molina Gomes D, Selva J, Ville Y: **Zespół Dandy-Walkera i agenezja ciała modelowatego w delecji 5p.** *Diagnoza prenatal* 2005, **25**:311-313.
97. Kushnick T, Rao KW, Jagńięcina AN: **Rodziny zespół 5p.** *Clin Genet* 1984, **26**:472-476.
98. Bengtsson U, McMahon J, Quarrel Q, Rubenstein C, David K, Greenberg F, Wasmuth JJ: **Fenotypowo normalni nosiciele niezrównoważonej końcowej delecji 5p przekazują delecję potomstwu, które wykazuje opóźnienie wzrostu i rozwoju [abstrakt].** *Am J Hum Genet* 1990, **A47**:208.
99. Yamashita M, Tanioka F, Taniguchi K, Maisuki A, Oyama T: **Rozważania anesteziologiczne w zespole cri du chat: opis trzech przypadków.** *Anestezjologia* 1985, **63**:201-202.
100. Brislin RP, Stayer SA, Schwartz RE: **Rozważania anesteziologiczne dla pacjenta z zespołem Cri du Chat.** *Pediatr Anaesth* 1995, **5**:139-141.
101. Cerruti Mainardi P, Medolago LM, Pedrinazzi M: **La Sindrome del Cri du Chat** Firenze: Grafiche Borri, S. Casciano viceprezes; 2002. http://www.cri-duchaat.it/cdc/doc_vari/ABCLibrettoSCDC72/ABCLibrettoSCDC72.pdf

Opublikuj za pomocą **BioMed Central** na każdy naukowiec może bezpłatnie przeczytać Twoją pracę

„BioMed Central będzie najważniejszym osiągnięciem w zakresie rozpowszechniania wyników badań biomedycznych w naszym życiu”.

Sir Paul Nurse, Cancer Research, Wielka Brytania

Twoje prace badawcze będą:

- dostępne bezpłatnie dla całej społeczności biomedycznej,
- recenzowane i publikowane natychmiast po akceptacji
- cytowane w PubMed i archiwizowane w PubMed Central Twoje
- — zachowujesz prawa autorskie

Prześlij swój rękopis tutaj:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp

