

La Sindrome da Delezione del Braccio corto di un Cromosoma 4-5

Ricci N., Ventimiglia B., Dallapiccola B., Franceschini F., Preto G.

Nel novembre 1963 Lejeune *et al.* comunicarono alla Accademia delle Scienze di Parigi l'osservazione di una delezione parziale del braccio corto di uno dei grandi cromosomi submetacentrici (N° 5 dello schema di Denver) in tre bambini rispettivamente di 14, 6, e 16 mesi. L'alterazione cromosomica si accompagnava ad un quadro malformativo caratterizzato da deficit di sviluppo psichico, microcefalia, ipertelorismo, epicanto, basso impianto delle orecchie. Gli autori sottolinearono inoltre la particolare tonalità del pianto di questi piccoli pazienti, che venne paragonata al lamento di un gattino (*cri du chat*). Questo ultimo dato appare, anche nelle successive descrizioni di de Grouchy *et al.* (1964), Lejeune *et al.* (1964 *a e b*), Punnett *et al.* (1964), Dumars *et al.* (1964), Macintyre *et al.* (1964), McCracken e Gordon (1965), fra i più caratteristici della forma morbosa, che ora viene spesso definita semplicemente come «sindrome del *cri du chat*».

Riportiamo qui le osservazioni cliniche e citogenetiche relative a due bambini affetti da questa sindrome, di cui è stata inviata da noi comunicazione preliminare al Lancet il 18.1.1965 (Ricci *et al.*, 1965).

Essi sono stati individuati nel corso di una indagine sistematica sul cariotipo di soggetti selezionati per deficit mentale associato a malformazioni congenite.

Metodi di studio

Le preparazioni cromosomiche sono state eseguite per mezzo di culture di sangue periferico, allestite secondo una modificazione del metodo di Moorhead *et al.* (1960). Le metafasi meglio distese sono state fotografate e l'analisi del cariotipo è stata eseguita su ingrandimenti a stampa, classificando i cromosomi secondo lo schema di Londra.¹

Per la ricerca dei corpi di Barr sono stati impiegati strisci di mucosa orale, fissati in alcool etere e colorati con ematossilina: si è tenuto conto solo delle masserelle cromatiniche osservate alla periferia del nucleo.

¹ The London Conference on the Human Karyotype. *Cytogenetics* 2: 264, 1963.

I *drumsticks* sono stati ricercati su strisci di sangue colorati con May-Grünwald Giemsa.

I dermatoglifi, ottenuti con comune inchiostro da timbri, sono stati analizzati e descritti seguendo gli schemi e la nomenclatura riportati da Cummins e Midlo (1961).

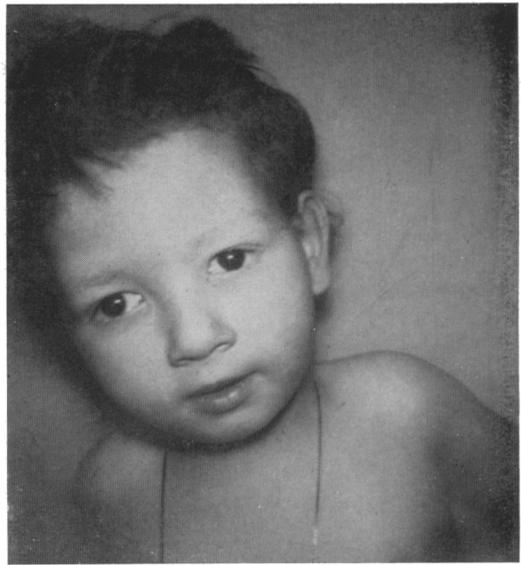
Caso 1

D. R. di sesso maschile, unicogenito, nato il 6 gennaio 1963. Età materna alla nascita, 24 anni; età paterna, 27. I genitori sono apparentemente sani e non sono consanguinei; non risulta che nelle famiglie vi siano stati casi di malformazioni congenite o deficit mentali. La madre ha lavorato a lungo, sia prima che durante i primi sette mesi della gravidanza, presso un calzaturificio, dove è stata esposta a vapori di benzolo. Non ha avuto aborti, La gravidanza è decorsa normalmente, il parto è stato regolare a termine. Peso alla nascita 3400 g.; lunghezza 51 cm. Il bambino venne ricoverato due giorni dopo la nascita presso il Kinderspital di Basilea per crisi asfittiche. Al momento del ricovero era cianotico, presentava opistotono, e piangeva debolmente. L'alimentazione naturale era impossibile, per la presenza di rigurgito e di crisi cianotiche, e si dovette ricorrere alla sonda. Gli esami eseguiti escludono la presenza di vizi cardiaci e di lesioni cerebrali (E.C.G. ed E.E.G. normali, liquor normale). Una tracheografia e una esofagografia suggerirono la presenza di un vaso aberrante (arteria lusoria) dietro l'esofago, all'altezza della 3^a-4^a vertebra toracica, causa probabile della disfagia (disfagia lusoria). Il ritardo mentale venne valutato con un quoziente di Bühler-Hetzer di 75. Dimesso dopo 5 mesi in discrete condizioni generali, venne nuovamente ricoverato all'età di 2 mesi per infezione delle vie aeree superiori e intossicazione da « Cardiazol-Dicodid ».

Quando il bambino giunge alla nostra osservazione, all'età di 23 mesi, vengono rilevati i seguenti dati; peso, Kg. 11; altezza cm. 83; distanza pube suolo, cm. 32; circonferenza cranica, cm. 45; diametro biparietale, cm. 11,5; diametro fronto occipitale, cm. 16; circonferenza toracica, cm. 47,5. Stato di nutrizione discreto, colorito pallido; masse muscolari scarsamente sviluppate, ipotoniche; notevole lassità articolare. Cute liscia, asciutta. Apparato linfoghiandolare periferico apparentemente normale. Modico ipertelorismo, rime palpebrali oblique verso il basso e all'in fuori, accenno ad epicanto; colore delle iridi marrone. Naso con larga base di impianto; modico retrognatismo. Palato alto e stretto; arcata superiore sporgente, con ipoplasia degli incisivi. Sono visibili 16 denti, (4 incisivi, 2 canini, 2 molari su entrambe le arcate) piuttosto piccoli, con smalto eroso e di colorito giallastro (pregressa terapia con tetraciclina?). I movimenti della lingua e del palato molle sono normali. Padi-glioni auricolari ad impianto basso, normalmente conformati. Il torace è svasato inferiormente; l'aia cardiaca appare normale; si ascolta un lieve soffio sistolico in sede mesocardica. L'addome è lievemente espanso, con modica diastasi dei retti; gli organi ipocondriaci sono apparentemente normali. I testicoli sono palpabili nei canali inguinali, e possono essere passivamente portati nello scroto: hanno dimensioni e consistenza normali. Il pene e lo scroto sono sviluppati normalmente. Nella



a



b



c

Fig. 1 *a, b, c.* Caso 1. Aspetti del viso del bambino

regione sacrale si notano, ai lati della linea mediana, due fossette cutanee poste simmetricamente: la palpazione suggerisce la presenza di un difetto di saldatura degli archi posteriori sacrali. I piedi sono atonici, di tipo piatto valgo. Il bambino tende a mantenere il capo flesso in avanti, e si regge a malapena seduto da solo. La prensione è digito-palmare come in un bambino di 5-6 mesi, e i movimenti appaiono disordinati e dismetrici, accompagnati da sincinesie dal lato opposto. La madre afferma che il bambino dice qualche parola (ma-ma, pa-pa, ta-ta) ma durante il periodo di osservazione si sono uditi solo suoni inarticolati. I riflessi profondi appaiono normali, salvo una incostante positività del segno di Babinski.

Nel complesso il bambino si presenta distonico-ipocinetico, con grave ritardo mentale e scarsissimo interesse all'ambiente. La mimica, anche nel pianto, è molto ridotta, ma non si notano paralisi nel territorio del facciale. Reagisce ai suoni. I movimenti dei bulbi oculari appaiono completi e normali. A destra l'esame del fundus oculi dimostra la presenza di una chiazzeria biancastra sotto la papilla, interpretabile come persistenza di fibre mieliniche; a sinistra il fundus è normale.

Il *pianto*, secondo quanto riferisce la madre, era debole alla nascita, e viene paragonato a quello di un piccolo animale. In seguito esso si è progressivamente rinforzato. All'esame attuale esso ricorda, soprattutto in certi momenti, il « cri du chat ». Alla laringoscopia diretta² la laringe appare ben conformata e di dimensioni proporzionali all'età; durante l'inspirazione le corde vocali, che sono di volume un po' inferiore alla norma, rimangono in posizione paramediana; le pliche ari-epiglottiche e le aritenoidi sono risucchiate nel lume laringeo; la laringe si innalza in toto durante l'inspirazione.

Elettrocardiogramma e elettroencefalogramma normali; l'esame radiografico del bacino dimostra: atteggiamento in valgismo del collo femorale, con ectopia verso l'esterno della testa; dismorfismo sacro-iliaco con verticalizzazione delle ali; ampia schisi sacrale (cfr. Fig. 2).

Emoglobina 9 g%, globuli rossi 4.200.000/mmc, globuli bianchi 5.500/mmc. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 68%, granulociti eosinofili 1%, linfociti 24%, monociti 7%. Indice di segmentazione nucleare 2,68. Elettroforesi su carta dell'emoglobina: normale sia nel bambino che nei genitori.

GRUPPI SANGUIGNI

<i>Bambino:</i>	A ₂	ccDE	M+	N+	P+	K—	Fy+	Jk+
<i>Madre:</i>	A ₂	ccDE	M+	N+	P+	K—	Fy+	Jk+
<i>Padre:</i>	A ₂	ccDE	M+	N+	P+	K—	Fy—	Jk—

DERMATOGLIFI

Bambino: Mano destra. Linea di flessione distale orizzontale. Formula palmare 11.7.7.5' - t' - A^u/A^c. L^r/V. O.O.L. angolo at'd = 59°; polpastrelli UL, UL, UL,

² Prof. Oscar Sala, Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Padova.

UL, W; numero totale creste = 42. Mano sinistra. Linea di flessione distale orizzontale. Formula palmare 9(8).7(6).5''3 - t' - A^u/A^c. W.O.O.L; angolo at'd = 60°; polpastrelli W, A, UL, W, W; numero totale creste = 33 (cfr. Fig. 3).



Fig. 2. Caso 1. Radiografia del bacino

Padre: Mano destra. Formula palmare 9(10).9.5''(6).5' - t - A^u. O.O.L.O.; angolo atd = 42°; polpastrelli W, W, W, UL, UL, numero totale creste = 70. Mano sinistra. Formula palmare 9.9.5''3 - t - A^u.O.O.l.O.; angolo atd = 40°. Polpastrelli W, W, UL, UL, UL; numero totale creste 69.

Madre: Mano destra. Formula palmare 11.9.7.4 - t - A^u.O.O.L.O.; angolo atd = 45°; polpastrelli UL, A, A, A, W numero totale creste = 26. Mano sinistra. Formula palmare 11.7.7.3 - t - A^u.O.O.O.L.; angolo atd = 45°; polpastrelli UL, A, A, A, UL; numero totale creste = 27.

ESAMI CITOGENETICI

La ricerca della cromatina sessuale è risultata negativa esaminando 200 cellule negli strisci di mucosa orale e 1000 granulociti negli strisci di sangue.

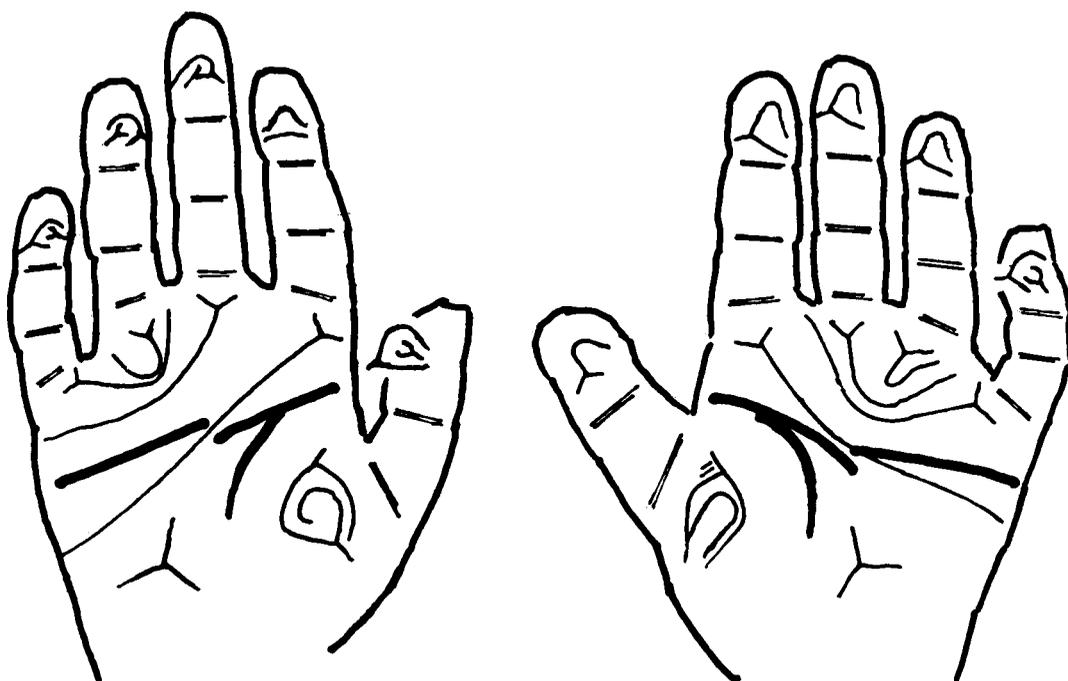


Fig. 3. Caso 1. Rappresentazione schematica delle impronte delle mani

Per lo studio del cariotipo sono state eseguite tre culture di sangue periferico e sono state studiate 49 metafasi: di queste 39 avevano 46 cromosomi, 4 ne avevano 45, 5 meno di 45, e una 47. Dall'analisi eseguita in 10 metafasi è risultato che vi erano solo tre elementi classificabili come appartenenti al secondo gruppo (4-5), mentre rimaneva non appaiato un cromosoma anomalo con centromero subterminale, avente le braccia lunghe simili a quelle di un cromosoma 4-5 normale, e le braccia corte simili a quelle di un 17-18. Nessuna altra alterazione strutturale era riconoscibile, ed il cariotipo corrispondeva ad un corredo sessuale XY (Fig. 4). Noi abbiamo

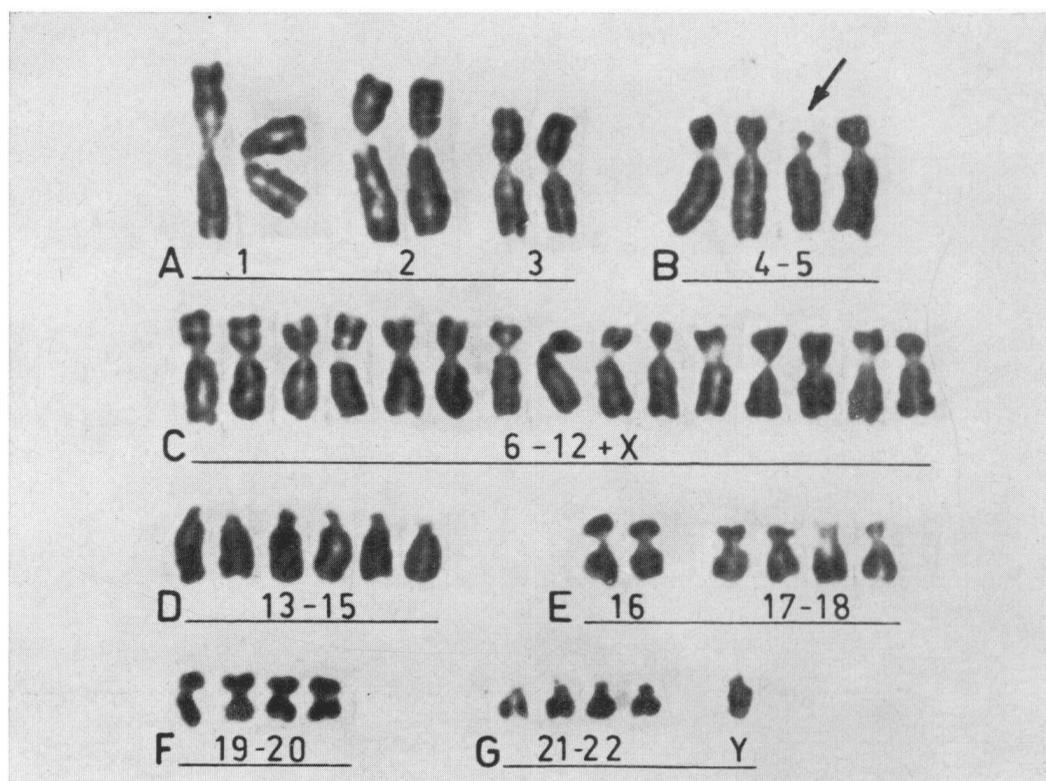
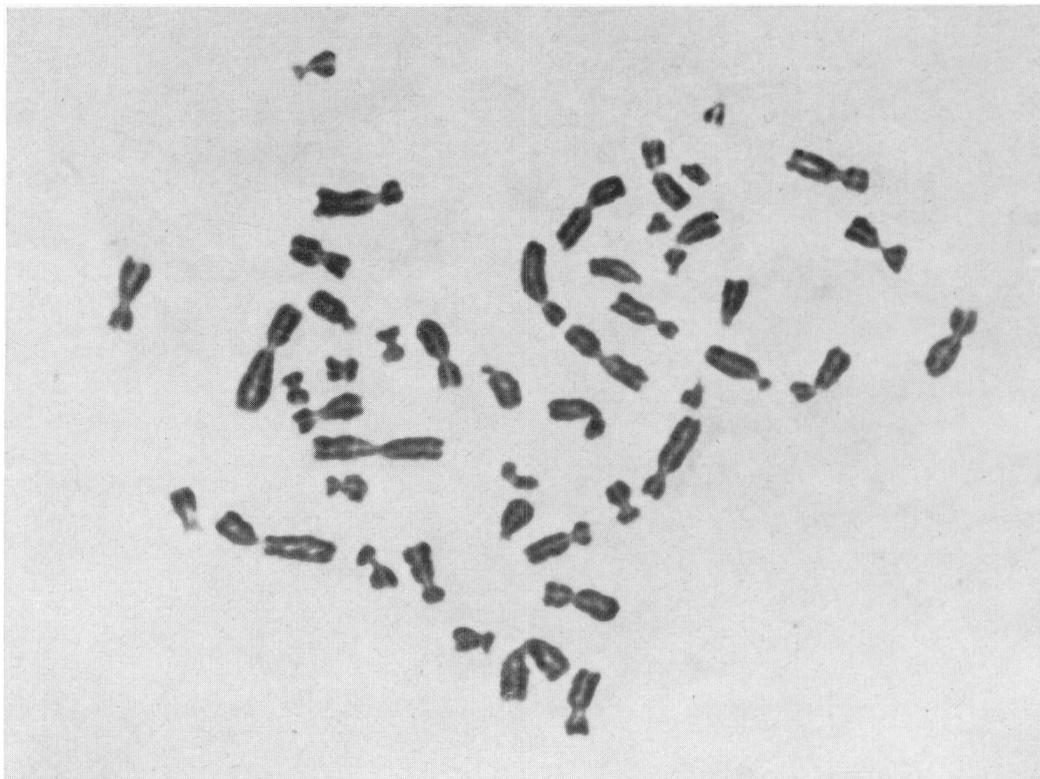


Fig. 4 *a, b*. Caso 1. Metafase e relativo cariotipo: la freccia indica il cromosoma anomalo

interpretato l'anomalia, che era riconoscibile in tutte le metafasi osservate, come delezione parziale a carico del braccio corto di un cromosoma del gruppo B (4-5).

I corredi cromosomici del padre e della madre sono apparentemente normali.

Caso 2³

P. A. di sesso femminile. Secondogenita, nata il 24 luglio 1964, da genitori sani e non consanguinei. Età materna alla nascita, 30 anni; età paterna, 39. La sorella è normale. La madre riferisce di essere stata sottoposta in passato ad esami radiologici del tubo digerente e di avere avuto due anni fa un aborto al terzo mese. Un cugino della madre è morto entro il primo anno di vita con malformazioni multiple non precisate.

L'esame del cariotipo della bambina viene eseguito a 4 mesi e 10 giorni di età (4 dicembre 1964). Essa presenta: viso rotondo, microcefalia, mento sfuggente, ipertelorismo, accenno ad epicanto a sinistra, rime palpebrali oblique verso il basso e all'infuori, naso a radice larga, padiglioni auricolari ad impianto basso, palato alto e stretto, collo tozzo; non si ascoltano soffi cardiaci, gli organi ipocondriaci appaiono normali; genitali esterni femminili normali; sviluppo psicomotorio ritardato. Il pianto è simile al « cri du chat ».

Emoglobina 10,5 g%, globuli rossi 4.600.000/mmc, globuli bianchi 8.100/mmc; formula leucocitaria: granulociti neutrofilii 38%, granulociti eosinofili 1%, linfociti 51%, monociti 10%. Indice di segmentazione nucleare 2,74. Elettroforesi su carta dell'emoglobina: normale.

GRUPPI SANGUIGNI

<i>Bambina:</i>	O,	cde/cde,	M+,	N+,	P+,	K—,	Fy+,	Jk—
<i>Madre:</i>	A,	CcDe	M+,	N—,	P+,	K—,	Fy+,	Jk—
<i>Padre:</i>	B,	ccDE	M+,	N+,	P+,	K—,	Fy+,	Jk—

DERMATOGLIFI

Bambina: Mano destra. Linea di flessione distale orizzontale. Formula palmare 13.(b-c)7.7 - t'' - S. L^c. O. W. O.; angolo at''d = 76°; polpastrelli UL, RL, W, UL, UL - Mano sinistra. Linea di flessione distale orizzontale; sindattilia fra la prima falange del III e del IV dito. Formula palmare 11.(b-c)7.5' - t't'' - W/A^c. O. O. W. O.; angolo at''d = 74°, angolo at'd = 54°. Polpastrelli UL, RL, W, UL, UL (cfr. Fig. 5).

³ Questo caso è stato studiato, indipendentemente da noi, da S. Cavalieri, G. Mastella e L. Tiepolo e pubblicato su « Il Fracastoro », nel fascicolo del Novembre-Dicembre 1964 (Vol. 57, pag. 369), distribuito nel marzo 1965. Abbiamo ritenuto opportuno esporre comunque i nostri dati, che completano la descrizione fatta dagli AA. citati.

Padre: Mano destra. Formula palmare 11.9.7.5' - t - L'. O. L. O.; angolo atd = 36°; polpastrelli UL, UL, UL, UL, UL; numero totale creste = 91. Mano sinistra. Formula palmare 11.7.7.4 - t L'.O.O.O.l.; angolo atd = 37°; polpastrelli W, W, UL, UL, UL; numero totale creste = 87.

Madre: Mano destra. Formula palmare 11(10).9.7(6).5' - t - A^u.O.O.L.O.; angolo atd = 37°; polpastrelli W, W, W, W, W; numero totale creste = 127. Mano sinistra. Formula palmare 11.9.7.5' - t - A^u.O.O.L.O. angolo atd = 38°; polpastrelli W, W, W, W, W, numero totale creste = 122.

Sorella: Mano destra. Formula palmare: 11(10).9.7(6).5' - t - A^u.O.O.L.O.; angolo atd = 44°; polpastrelli UL, W, UL, W, UL. Mano sinistra. Formula palmare 10.X.6.4 - tt'' - S.O.O.O.O.; angolo at'd = 80°, angolo atd = 47°; polpastrelli W, W, W, W, UL.

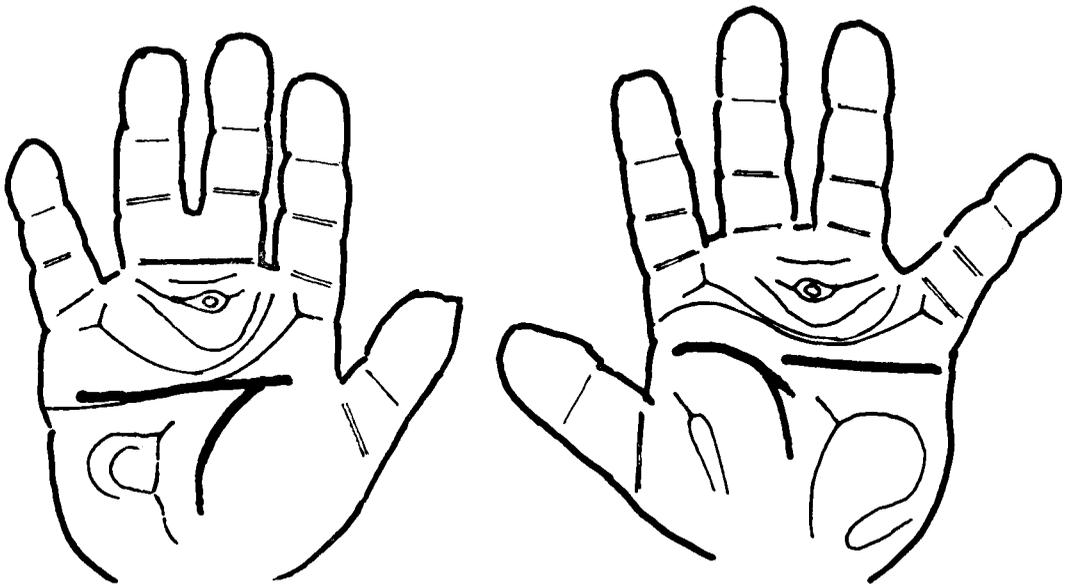


Fig. 5. Caso 2. Rappresentazione schematica delle impronte delle mani

ESAMI CITOGENETICI

Il corpo di Barr era presente in 21 su 100 nuclei della mucosa orale. Su 600 granulociti esaminati negli strisci di sangue sono stati osservati 12 *drumsticks*. Per lo studio del cariotipo sono state eseguite due culture di sangue periferico; sono state studiate 45 metafasi, delle quali 41 avevano 46 cromosomi, e 4 ne avevano 45.

L'analisi, eseguita in 10 metafasi, ha dimostrato, come nel caso precedente, la presenza di una anomalia, interpretata come delezione parziale a carico del braccio corto di un cromosoma del gruppo B (4-5) (Fig. 6).

I corredi cromosomici del padre e della madre sono apparentemente normali.

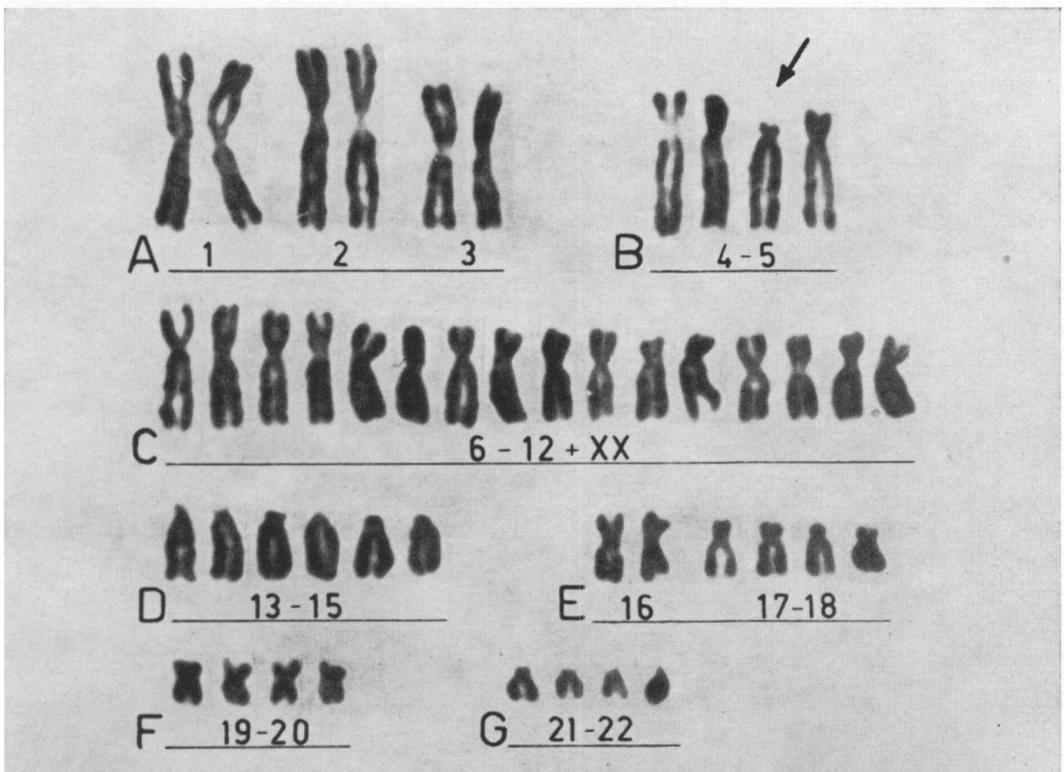
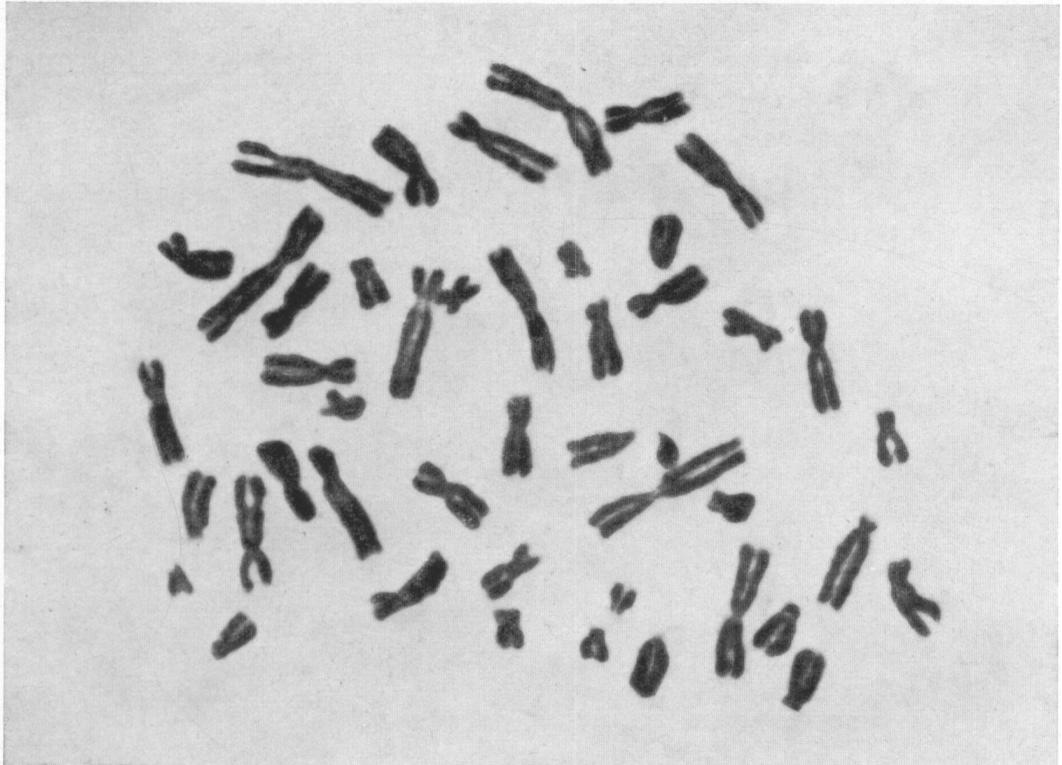


Fig. 6 *a, b*. Caso 2. Metafase e relativo cariotipo: la freccia indica il cromosoma anomalo

Discussione

L'anomalia cromosomica presente in entrambi i nostri casi, consiste in una delezione parziale del braccio corto di uno dei cromosomi del gruppo B (4-5) e corrisponde a quella osservata nei casi di Lejeune *et al.* (1963), Ceppellini *et al.* (1963), de Grouchy *et al.* (1964), Lejeune *et al.* (1964 *a e b*), Punnett *et al.* (1964), Dumars *et al.* (1964), Macintyre *et al.* (1964), McCracken e Gordon (1965).

Per quanto riguarda l'identificazione della coppia interessata dalla delezione, bisogna tener presente che, al momento attuale, in condizioni normali non è possibile distinguere fra di loro con sicurezza, le due coppie 4 e 5, che appaiono molto simili, sia per dimensioni, che per posizione del centromero.

Dai nostri reperti non abbiamo potuto attribuire con sicurezza il cromosoma deleto all'una o all'altra delle due coppie 4-5; Lejeune *et al.* tuttavia sono della opinione che la delezione interessi sempre la coppia 5, cioè la più piccola. Punnett *et al.* (1964) hanno infine suggerito che « benchè i cromosomi 4 e 5 non possano sempre essere distinti l'uno dall'altro, sembra ragionevole definire arbitrariamente il cromosoma 5 come quello che produce questo fenotipo (la sindrome del "cri du chat") quando è deleto il braccio corto ».

Lo studio autoradiografico della sintesi dell'ADN con timidina tritiata, fornisce, secondo i dati di German *et al.* (1964), nuovi elementi per caratterizzare il cromosoma deleto. Esso appartarrebbe a quella coppia del secondo gruppo in cui la replicazione dell'ADN è completata relativamente presto sul braccio lungo e relativamente tardi sul braccio corto; ciò contrasterebbe nettamente con le caratteristiche dell'altra coppia di cromosomi, i quali replicherebbero tardivamente su tutta la loro lunghezza.

La morfologia dei rimanenti cromosomi del corredo appare normale, sia nei nostri che negli altri pazienti affetti dalla sindrome del « cri du chat », ma, date le piccole dimensioni del frammento cromosomico deleto, non si potrebbe escludere a priori la possibilità che esso sia traslocato su di un altro cromosoma. A questo riguardo hanno notevole interesse le osservazioni di Lejeune *et al.* (1964 *b*) relative alla famiglia di uno dei loro pazienti. In questo particolare caso la madre, fenotipicamente normale, era portatrice di una doppia anomalia cromosomica, costituita da una delezione parziale di un cromosoma 4-5 e da un aumento di lunghezza del braccio lungo di uno dei cromosomi 13-15, interpretata come traslocazione bilanciata 5/13. Per la segregazione dei due cromosomi anomali essa aveva avuto, oltre ad una figlia con cariotipo e fenotipo normale, una figlia con sindrome del « cri du chat » e delezione del cromosoma 5, e due figlie con cromosoma 13 abnorme, una delle quali affetta da grave ritardo psichico. I tre cariotipi anormali osservati in tale famiglia (1. traslocazione bilanciata 5/13, corredo diploide, fenotipo normale; 2. delezione del braccio corto di un cromosoma 5, monosomia per la parte distale del cromosoma 5, sindrome del « cri du chat »; 3. traslocazione 5/13, trisomia per la parte distale del cromosoma 5, deficit mentale) porterebbero la prova, secondo Le-

jeune *et al.* (1964 *b*), che la sindrome del « cri du chat » è dovuta a una monosomia parziale.

In un primo tempo si era ritenuto che la delezione interessasse sempre la stessa porzione di materiale cromosomico nei vari soggetti e secondo Lejeune *et al.* (1963, 1964 *a*) l'origine di questa anomalia poteva essere spiegata in due modi:

1) Con una rottura che avverrebbe nel cromosoma preferenzialmente a livello di un « punto debole », rappresentato ad esempio dalla costrizione secondaria che frequentemente si osserva sul braccio corto di un cromosoma 4-5 (Ferguson-Smith *et al.*, 1962);

2) con una rottura che avverrebbe a caso, e che realizzerebbe diversi tipi di delezione, dei quali potrebbero giungere all'osservazione solamente quelli interessanti porzioni di cromosoma portanti geni non strettamente indispensabili.

Sembra ora tuttavia che la delezione possa comprendere segmenti di lunghezza apprezzabilmente diversa in soggetti diversi (Lejeune, 1965; McCracken e Gordon, 1965), pur rimanendo appartenente simili le manifestazioni cliniche associate all'anomalia cromosomica: ciò potrebbe essere spiegato avanzando l'ipotesi che la parte prossimale del braccio corto sia relativamente inerte, mentre sulla parte distale sarebbero localizzati i geni più importanti, all'assenza dei quali sarebbe imputabile la comparsa della sindrome malformativa (Lejeune, 1965).

Prendendo in esame i possibili fattori causali dell'anomalia cromosomica (radiazioni ionizzanti, virus, ecc.), ricordiamo che l'età relativamente avanzata delle madri dei primi tre bambini studiati da Lejeune *et al.* (1963) aveva suggerito una influenza dell'invecchiamento materno. Questa ipotesi non è stata tuttavia confermata dalle successive osservazioni. Nei nostri due casi l'età dei genitori non appare particolarmente avanzata (rispettivamente 24 e 30 anni quella materna, e 27 e 39 anni quella paterna); potrebbe invece avere importanza il dato anamnestico di esami radiologici addominali nel secondo caso, e di una cronica esposizione a vapori di benzolo nel primo: notiamo incidentalmente che il benzolo entra anche nell'anamnesi familiare di un altro caso di aberrazione cromosomica congenita descritta da uno di noi (Ricci *et al.* 1964).

Dal punto di vista clinico, Lejeune *et al.* (1964 *a*), raccogliendo i dati relativi a sei osservazioni fino ad allora note, hanno così schematizzato i segni caratteristici della sindrome:

1) viso arrotondato, microcefalia, ipertelorismo, obliquità delle rime palpebrali in basso e all'indietro, impianto basso delle orecchie;

2) deficit di sviluppo mentale, ipotrofia ponderale e staturale;

3) particolare consonanza del pianto, che ricorda il « cri du chat »;

4) anomalie dermatogliche, con piega palmare trasversa o un suo equivalente, e triradio assiale in posizione t².

Riassumendo le osservazioni relative ai due casi da noi studiati, notiamo che il primo gruppo di sintomi, cioè viso ritondo, microcefalia, aumentata distanza fra i globi oculari, taglio obliquo « antimongolico » degli occhi, orecchie ad impianto basso, era completo nella bambina, mentre viso arrotondato e microcefalia erano meno appariscenti nel maschio. In entrambi i casi il profilo del mento è arretrato, segno che appare frequentemente nella sindrome. Per quanto riguarda il deficit di sviluppo mentale, è difficile nella bambina precisarne l'entità, ma esso era certamente molto grave nel maschio; lo sviluppo somatico appare in entrambi i casi contenuto entro i limiti normali.

Le impronte palmari mostrano in ambedue i casi anomalie, che comprendono sia la disposizione trasversale delle pieghe di flessione distali, sia la posizione elevata dei triradii assiali: nel bambino vi sono, su entrambe le mani, triradii t', con angoli at'd di circa 60°, e si nota presenza di disegni sul tenare e assenza sull'ipotenare; nella bambina, oltre a triradii t'', con angoli at''d di circa 75°, associati a disegni in zona ipotenare, vi sono su entrambe le mani delle anomalie di disposizione delle creste cutanee nella parte distale del palmo, alla base delle dita, che sono da considerare come espressione di sindattilia, clinicamente apparente solo sulla mano sinistra; da sottolineare anche l'insolito decorso del radiante D, corrispondente al V dito, sulla mano destra, il quale sembra terminare nel primo spazio interdigitale.

Oltre ai segni sopradescritti, che fanno parte integrante del quadro clinico proprio della forma morbosa, in alcuni pazienti sono presenti anomalie addizionali: ad esempio fra i casi descritti da Lejeune *et al.* (1964 a), uno era affetto da cardiopatia associata ad asplenia e agenesis renale destra; nel caso di McCracken e Gordon (1965) vi era pervietà del dotto di Botallo; nel caso di Ceppellini *et al.* (1963), che per l'anomalia cromosomica e per altri segni clinici appare inquadrabile nella sindrome del *cri du chat*, vi era estrofia vescicale, palatoschisi, piede varo. Per quanto riguarda i nostri due casi, nel maschio vi è un'ampia schisi sacrale, associata a dismorfismo del bacino e dei femori, e probabilmente vi è anche un'anomalia vascolare del tipo « arteria lusoria »; nella bambina è presente sindattilia parziale.

Nel complesso, comunque, alla delezione del braccio corto del cromosoma 4-5 si accompagna un quadro sintomatologico caratteristico, e ciò senza dubbio suggerisce l'esistenza di un rapporto di causalità fra questo tipo di aberrazione cromosomica e la sindrome malformativa. Tuttavia i vari segni sopraelencati, presi singolarmente, non appaiono specifici di questa forma morbosa, ad esclusione forse della caratteristica tonalità del pianto (*cri du chat*). Non a torto la sindrome ha preso nome da quest'ultimo sintomo, che ha il vantaggio di essere molto suggestivo e facilmente rilevabile. Non sono noti i meccanismi attraverso cui si produce questo particolare tipo di pianto, possiamo solo ricordare che l'esame laringoscopico dimostra anomalie a carico delle pliche ari-epiglottiche e delle corde vocali in alcuni casi (come ad esempio nel nostro caso 1), ma non in altri; è possibile che la causa sia da ricercare in una disgenesia dei centri nervosi bulbari, corrispondenti al IX, X e XII paio dei nervi cranici, forse specificamente collegata all'anomalia cromosomica.

McCracken e Gordon (1965) hanno riportato l'impressione che il pianto della

bambina da essi studiata fosse divenuto più forte e meno tipico durante la crescita. Noi vogliamo sottolineare che abbiamo notato una netta diversità fra il pianto dei due bambini da noi studiati: nella bambina, all'età di 4 mesi, il tipo del lamento corrispondeva in modo evidente al « cri du chat », mentre nel bambino, all'età di 23 mesi, il pianto presentava solo una generica somiglianza con il « cri du chat ». Non è improbabile che, con l'aumentare dell'età, fors'anche prima nei maschi che nelle femmine, le caratteristiche del pianto si modificchino e venga meno il sintomo patognomonico della malattia (sindrome del cri du chat senza cri du chat).

Tenendo presente questa possibilità, e in considerazione dell'importantissimo contributo portato da Lejeune per la conoscenza di questa nuova sindrome, noi ci associamo all'Editore del Lancet (Cri du Chat, 1965) nel proporre che essa venga semplicemente denominata « sindrome di Lejeune ».

È interessante notare che la bambina studiata da Ceppellini *et al.* (1963) non avrebbe mai presentato il sintomo « cri du chat » (Ceppellini, 1965). La mancanza di questo segno potrebbe essere dovuta, come propende a ritenere Ceppellini, al fatto che in questo caso la delezione interesserebbe un cromosoma della coppia 4, anziché della coppia 5; non è tuttavia da escludere la eventualità che questa bambina sia un esempio di sindrome da delezione del cromosoma 5 *senza* « cri du chat ».

Riassunto

Durante una indagine sistematica sul cariotipo di pazienti affetti da deficit di sviluppo mentale e malformazioni somatiche, venne osservata una delezione parziale del braccio corto di un cromosoma del gruppo B (4-5) in 2 bambini (un maschio di 23 mesi e una femmina di 4 mesi).

Il quadro clinico e l'anomalia cromosomica corrispondevano a quelli propri della sindrome del « cri du chat ».

Bibliografia

- CEPELLINI R. *et al.* (1964). Propagazione *in vitro* di una linea cellulare portatrice di un marcatore cromosomico (delezione) preesistente *in vivo*. *Atti Ass. Genet. It.* (Pavia) **9**: 290 (cit. da FRANCESCHINI P. *et al.*).
— (1965). Comunicazione personale.
CRI DU CHAT (1965). *Lancet* **1**: 35.
CUMMINS H., MIDLO C. (1961). *Finger prints, Palms and Soles*. Dover Publ., Inc., New York.
DUMARS K. W. *et al.* (1964). Cri du chat. *Amer. J. Dis. Child.* **108**: 533.
FERGUSON-SMITH A. M. *et al.* (1962). The sites and relative frequencies of secondary constrictions in human somatic chromosomes. *Cytogenetics*, **1**: 325.
GERMAN J. *et al.* (1964). Chromosomal autoradiography in the Cri du chat syndrome. *Cytogenetics*, **3**: 347.
GROUCHY J. DE *et al.* (1964). Le syndrome du cri du chat. *Ann. Genet.* **7**: 13.
LEJEUNE J. *et al.* (1963). Trois cas de délétion du bras court d'un chromosome 5. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **257**: 3098.
— *et al.* (1964). Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Sem. Hop.* **18**: 1069.
-

- *et al.* (1964). Ségrégation familiale d'une translocation 5/13 déterminant une monosomie et une trisomie partielles du bras court du chromosome 5: maladie du « cri du chat » et sa « réciproque ». *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **258**: 5767.
- (1965). Comunicazione personale.
- MCCRACKEN J. S., GORDON R. R. (1965). « Cri du chat » syndrome. *Lancet*, **1**: 23.
- MACINTYRE M. N. *et al.* (1964). The « cat cry » syndrome. *Amer. J. Dis. Child.*, **108**: 538.
- MOORHEAD P. S. *et al.* (1960). Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exper. Cell. Res.*, **20**: 613.
- PUNNETT H. H. *et al.* (1964). Deletion of short arm of chromosome 5. *Lancet*, **2**: 588.
- RICCI N. *et al.* (1964). Malformazioni congenite multiple associate ad una doppia anomalia cromosomica: triplo-X e trisomia 17-18. *A.Ge.Me.Ge.*, **13**: 253.
- *et al.* (1965). Cri du chat syndrome. *Lancet*.

SUMMARY

During routine karyotypic analysis of patients with mental deficiency and congenital malformations, a partial deletion of the short arm of a B (4-5) chromosome was observed in two children (a male, 23 months old, and a female, 4 months old).

Clinical pictures and chromosomal abnormalities were found to be consistent with the findings in the « cri du chat » syndrome.

RÉSUMÉ

Au cours d'une étude systématique sur le caryotype de patients présentant un déficit du développement mental et des malformations somatiques, on a observé une délétion partielle du bras court d'un chromosome du groupe B (4-5) chez deux enfants (un petit-garçon de 23 mois et une petite-fille de 4 mois).

Le tableau clinique et l'anomalie chromosomique correspondaient à ceux du syndrome du « cri du chat ».

ZUSAMMENFASSUNG

Im Laufe einer systematischen Untersuchung auf dem Kariotypus von Patienten mit geistiger Minderentwicklung und somatischen Missbildungen, wurde eine teilweise Delektion des kurzen Armes eines Chromosoms der B-Gruppe (4-5) auf zwei Kinder beobachtet (ein 23-Monate-alter Knabe und ein viermonatiges Mädchen).

Das klinische Bild und die chromosomische Anomalie entsprachen denen, die für die Syndrom des « Cri du Chat » kennzeichnend sind.