

# PORADNICTWO GENETYCZNE W ZESPOLE MONOSOMII 5P („KRZYKU KOCIEGO”) CZĘŚĆ I. DIAGNOZA FENOTYPU. FENOTYP MORFOLOGICZNY I FENOTYP ZACHOWANIA (BEHAWIORALNY)

## GENETIC COUNSELLING IN MONOSOMY 5P („CRI DU CHAT”) SYNDROME. PART I. PHENOTYPE DIAGNOSIS. MORPHOLOGICAL AND BEHAVIORAL PHENOTYPE

**Renata Posmyk, Alina T. Midro**

Zakład Genetyki Klinicznej AM w Białymstoku

**Streszczenie:** Omówiono cechy fenotypu w zespole monosomii 5p („krzyku kociego”) wynikające z utraty części ramienia krótkiego chromosomu 5, przy czym brakujący fragment może być różnej wielkości. Uwzględniono w opisie zarówno cechy morfologiczne, wady narządów wewnętrznych, jak też zaburzenia rozwoju psychoruchowego, rozwoju mowy i relacji społecznych ze szczególnym uwzględnieniem możliwości rozwoju istniejących umiejętności i potrzeb kształtujących istotną część fenotypu zachowania dziecka.

**Słowa kluczowe:** poradnictwo genetyczne, zespół monosomii 5p „krzyku kociego”, fenotyp morfologiczny, fenotyp behawioralny

**Abstract:** Phenotypic features of monosomy 5p („Cri du chat”) syndrome, which is due to a loss of a fragment of the short arm of chromosome 5, were described. The missing material may be of different size. We discuss morphological features and internal organ malformations, as well as changes of psychomotor developmental profile, speech development and social relations of these children. A particular stress was paid on presented developmental abilities and needs, which compose the essential part of the behavioral phenotype.

**Key words:** genetic counselling, monosomy 5p syndrome, morphological phenotype, behavioral phenotype

Zespół monosomii 5p (ang. **Monosomy 5p syndrome-M5ps**) (inaczej zespół „krzyku kociego”, franc. „cri du chat”, ang. „cat cry” syndrome) [OMIM#123450] jest zespołem uwarunkowanym genetycznie z widoczną zmianą chromosomową lub utratą genów sąsiedzkich w obrębie ramion krótkich chromosomu 5 (1). Zespół charakteryzuje się występowaniem monotonnego, piskliwego płaczu o wysokiej tonacji głosu (tzw. „krzyk koci”), zaburzeniami rozwoju mowy oraz funkcji poznawczych, a także względnie stałą obecnością swoistych małych wad rozwojowych (cech dysmorficznych) i zmienną częstością występowania dużych wad rozwojowych, w tym wad narządów wewnętrznych (2, 3, 4).

Do określenia tego zespołu używa się też nazwy zespół Lejeune’a, która pochodzi od nazwiska francuskiego genetyka Jerome Lejeune’a, przez którego po raz pierwszy została dostrzeżona chromosomowa przyczyna odmiennego fenotypu u trójki, niespokrewnionych ze sobą, dzieci (5). U tych dzieci stwierdzono: niski wzrost, małowłowie, powtarzające się cechy morfologiczne twarzy, takie jak: zwiększona odległość między wewnętrznymi kącikami oczu, zmarszczka nakątna, mała, cofnięta bródka oraz nisko osadzone małżowiny uszne. Zwrócono także uwagę na opóźniony rozwój psychoruchowy i upośledzenie umysłowe. U całej trójki opisanych wówczas dzieci obserwowano po

urodzeniu, niespotykany u innych dzieci, płacz. Przypominał on miauczenie kocie (5). Ten objaw uznano za wiodący w tym zespole i dlatego cały zespół nazwano później zespołem „krzyku kociego”. Dziś wiadomo, że nie zawsze on występuje (1).

Badanie kariotypu u tych dzieci wykazało skrócenie krótkich ramion chromosomów z grupy B jako wynik delecji terminalnej powstałej *de novo*. Późniejsze badania cytogenetyczne Germana i wsp. za pomocą metody autoradiografii oraz badania Casperssona i wsp. z wykorzystaniem fluorescencyjnych metod prążkowych pozwoliły zróżnicować chromosomy z grupy B wskazując, że delecja opisana przez Lejeune'a i wsp. dotyczyła chromosomu 5 (5, 6, 7). Stąd też pochodzi kolejny synonim nazwy zespołu: zespół „5p-”. Inna nazwa – zespół „monosomii 5p” obrazuje formę nie-rownoważenia materiału genetycznego w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 5, jakie może powstać w tym schorzeniu nie tylko w wyniku prostej delecji, ale i innych mechanizmów cytogenetycznych. Ta ostatnia nazwa jest coraz częściej używana i aktualnie propagowana, zwłaszcza przez stowarzyszenia rodzin i osób z tym zespołem jako przeciwstawienie się ze względu na pejoratywny wydźwięk nazwy z. „krzyku kociego”, utrwalonej już w piśmiennictwie. Rzadziej używa się jeszcze nazwy monosomia częściowa 5p celem podkreślenia, że nie całe krótkie ramię chromosomu 5 ulega utracie (8).

Zespół monosomii 5p należy do zespołów rzadko występujących. Częstość występowania zespołu szacuje się na około od 1:37 000 do 1:50 000 noworodków oraz 1:350 osób z zaburzeniami rozwoju umysłowego (9). W Polsce dzięki współpracy ze Stowarzyszeniem na rzecz osób z rzadkimi zespołami genetycznymi „GEN” mamy informację o 20 rodzinach. Wydaje się, że w każdej poradni genetycznej, których jest 27 we wszystkich regionach naszego kraju, zarejestrowano dotychczas, co najmniej, po dwie rodziny z występowaniem tego zespołu u dzieci. W polskojęzycznych czasopismach ukazało się tylko 7 doniesień (10-16).

Z uwagi na podłoże genetyczne omawianego zespołu wszystkie rodziny tych dzieci powinny być objęte poradnictwem genetycznym. Jest ono definiowane jako proces diagnostyczno-prognostyczny, który polega na udzielaniu informacji osobom z zaburzeniami genetycznymi oraz ich rodzinom o rodzaju zmian genetycznych prowadzących do odmienności fenotypowych, wpływie zmian genetycznych na stan zdrowia i rozwoju dziecka oraz oszacowaniu prawdopodobieństwa powtórzenia się rozpatrywanej zmiany genetycznej (lub związanych z nią odmienności fenotypowych) w rodzinie (17). Przekazanie tej informacji ma służyć pomocą rodzinom tak, aby na podstawie najnowszych danych, którymi dysponuje współczesna wiedza medyczna, mogły one podjąć istotne życiowe decyzje. Należy dodać, że odmienności fenotypowe są uważane przez wielu autorów za chorobę genetyczną, co nie przesądza o słuszności takiego poglądu.

Dzieci z zespołem monosomii 5p są kierowane do poradni genetycznej w różnym wieku rozwojowym, dlatego do postawienia diagnozy lub jej weryfikacji przez lekarza genetyka klinicznego niezbędna jest znajomość symptomatologii z każdego okresu życia rozwojowego. Najczęściej rodziny są kierowane z powodu charakterystycznego monotonnego i piskliwego płaczu u dziecka w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, współistniejącego występowania niskiej masy ciała przy urodzeniu, zmniejszonego napięcia mięśniowego, trudności w karmieniu, zaburzonego odruchu ssania i odruchu połykania, słabego przybierania na wadze, małowłowa oraz zespołu „typowych” cech dysmorficznych (patrz fenotyp morfologiczny), niekiedy z dodatkową obecnością różnych wad narządów wewnętrznych (patrz dalej).

Innym powodem poszukiwania porady genetycznej jest rozpoznanie u płodu nie-rownoważonego kariotypu w po-

staci częściowej monosomii 5p. Wyniki takie uzyskiwano w badaniach prenatalnych wykonywanych z powodu zaawansowanego wieku matki, badań przesiewowych w surowicy krwi matki, rzadziej w wyniku przesiewowych badań ultrasonograficznych, w których można stwierdzić uogólniony obrzęk płodu i IUGR (zespół opóźnionego wzrastania płodu) (18-22).

Kolejnym powodem zgłoszenia się do poradni genetycznej może być nosicielstwo translokacji chromosomowych wzajemnych lub inwersji z położeniem punktów złamania na krótkim ramieniu chromosomu 5, zarejestrowane u któregoś z rodziców wskutek poronień samoistnych, wczesnych zgonów noworodków lub innych niepowodzeń ciążowych.

Poradnictwo genetyczne realizowane jest w kilku etapach dostosowanych do indywidualnej sytuacji i problemów danej rodziny. Postępowanie podobne jest jak w innych rodzinach doświadczonych występowaniem zaburzeń wywołanych zmianami chromosomowymi lub submikroskopowymi (ryc. 1).

W I części pracy zostanie omówiony aktualny stan wiedzy umożliwiający realizowanie pierwszego etapu porady genetycznej zwanego diagnozą fenotypową. Obejmuje on ocenę cech charakteryzujących fenotyp, które są istotne w rozpoznawaniu tego zespołu ze szczególnym uwzględnieniem cech somatycznych (fenotyp morfologiczny) i cech rozwoju umysłowego (fenotyp zachowania). Właściwe rozpoznanie danego zespołu genetycznego umożliwia realizowanie dalszych etapów porady genetycznej, a w praktyce klinicznej pediatrii oznacza konieczność poszukiwania i dalszej dokładnej diagnostyki wad rozwojowych narządów wewnętrznych, jak też oceny zaburzeń neurologicznych, psychicznych i innych, które mogą występować u poszczególnych pacjentów ze zmianami genetycznymi oraz podjęcie odpowiedniej diagnostyki i terapii. Pełna opieka jest procesem długotrwałym, trudnym i złożonym. Interdyscyplinarność diagnostyki i terapii osób z zaburzeniami genetycznymi sprawia, że właściwą opiekę medyczną warunkuje dobra współpraca pomiędzy lekarzami wielu specjalności.

## Diagnoza fenotypowa

W naszym rozumieniu diagnoza fenotypowa zaburzeń wywołanych określonymi zmianami (mutacjami) genomowymi obejmuje ocenę cech fenotypu, rozumianego jako zbiór cech fizycznych i funkcjonalnych, i poszukiwanie tych cech, które występują z większą powtarzalnością w grupie osób z określoną (taką samą) zmianą (mutacją) genomową i mogą być wyrazem zmienionej ekspresji danego genu (genów), kształtującej charakterystyczne odmienności fenotypu (zespół uwarunkowany genetycznie). Diagnoza fenotypowa może być potwierdzona, jeśli są dostępne odpowiednie testy, diagnozą zmian na poziomie genomu i od jej trafności zależy wybór metod diagnostycznych na poziomie zmian genomowych.

Ponieważ w zespole monosomii 5p występują, tak jak w większości poznanych dotychczas zespołów z patologią chromosomową, zaburzenia morfogenezy, szczególnie w obrębie części twarzowej głowy, oraz odmienny przebieg rozwoju nabywania umiejętności poznawczych i ruchowych, w ocenie fenotypu tego zespołu dla celów diagnostycznych należy uwzględnić zarówno wybrane cechy morfologiczne (fenotyp morfologiczny), jak też poziom rozwoju i obecność istotnych cech behawioralnych (fenotyp zachowania).

### a) fenotyp morfologiczny

Na fenotyp morfologiczny osoby z danym zespołem, wywołanym przez zmiany chromosomowe, składa się zbiór cech antropologicznych (w tym cech dysmorficznych zwa-

nych inaczej małymi wadami rozwojowymi) oraz klinicznych (w tym tzw. dużych wad, czyli wad narządów wewnętrznych). Wystąpienie charakterystycznego płaczu o wysokich tonach w okresie noworodkowym, związanego z odmienną budową i/ lub funkcją krtani oraz obecność małych i dużych wad rozwojowych w większości przypadków powinno nasuwać podejrzenie z. monosomii 5p z koniecznością weryfikacji rozpoznania badaniem cytogenetycznym (24). Dane anamnestyczne wskazują na to, że wyróżniający się swoją tonacją płacz u noworodków zanika w ciągu kilku miesięcy (2). Noworodki najczęściej mają niską masę przy urodzeniu, mogą być wiotkie, występują trudności z karmieniem, mało przybierają na wadze. Może też występować słaby odruch ssania, utrudnione oddychanie (9, 14, 16, 22, 25, 26). Istotną wskazówką przy ustalaniu rozpoznania zespołu jest obecność charakterystycznego „gestalt”, oznaczającego swoiste rysy twarzy, zazwyczaj rozpoznawalne przez doświadczonego dysmorfologa, co w uproszczeniu określa się jako „typowa twarz” dla danego zespołu (27). Na powtarzalne odchylenia fenotypowe twarzy w zespole monosomii 5p składają się: wyraźnie zaznaczone guzy czołowe, okrągła, asymetryczna twarz („księżycowata”), duża odległość międzykącikowa oczu, skośnie w dół, czasem płasko ustawione szpary powiekowe, płaska i szeroka nasada nosa, krótki grzbiet nosa, krótkie *filtrum*, mała cofnięta bródka, nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne (9, 14, 16). Na skórze mogą występować wrodzone naczyńki i wyrostki przyuszne (9). Dodatkowo są spotykane inne zmiany kostno-stawowe jak: częściowa syndaktylia skórna, nadmierna ruchomość stawów, koślawość kończyn (9, 14, 16, 25).

#### Rycina 1. Etapy porady genetycznej.

1. Diagnoza fenotypowa:
a) fenotyp morfologiczny – ocena cech morfologicznych (małych anomalii rozwojowych tzw. MCA) – ocena kliniczna (wady narządów wewnętrznych)
b) fenotyp zachowania (behawioralny) – rozwój funkcji poznawczych – rozwój mowy – rozwój psychoruchowy – rozwój interakcji społecznych – umiejętności i potrzeby rozwojowe dzieci – problem wtórnego upośledzenia umysłowego
c) weryfikacja rozpoznania klinicznego – badanie kariotypu – badania molekularne – definicja regionu krytycznego i genów kandydujących
d) różnicowanie
3. Analiza rodowodowa form występujących w rodzinie
4. Określenie wielkości prawdopodobieństwa powtórzenia się w rodzinie
5. Prognoza rozwoju dziecka:
– ruchowego – umysłowego – mowy – umiejętności dziecka – ryzyka chorób nowotworowych – przeżywalności – płodności – inne
6. Problemy psychologiczne rodziny związane z przekazaniem diagnozy i prognozą genetyczną dziecka
7. Sposoby zapobiegania negatywnym skutkom odmienności genetycznej

Ocena dermatoglify wskazuje na zmniejszoną liczbę listewek skórnych na opuszkach palców z przewagą wirów i łuków oraz zmniejszoną liczbą pętlów łokciowych, obecność bruzdy poprzecznej na dłońach, wysokie położenie trójramiennika *t'* na dłoni oraz pojedyncza bruzda zgięciowa w okolicy palca V (9, 16).

Rozpoznawanie z. monosomii 5p w wieku szkolnym (ryc. 2), w wieku dorastania i w wieku dorosłym może nastęrczać trudności z uwagi na wpływ wieku na zmiany fenotypu morfologicznego (25, 28). Zaobserwowano, że twarz staje się wąska, podłużna, szerokie rozstawienie gałek ocznych zmniejsza się, a zmarszczka nakątna jest mniej zaznaczona, grzbiet nosa się wydłuża, szpara ust jest szeroka, kąciki ust położone poziomo, wywinęta na zewnątrz czerwień wargi dolnej, pogłębia się wada zgryzu (9, 25). Odnotowano obecność długich małżowin usznych (29). Zwracało uwagę przedwczesne siwienie (25, 29). Na podstawie ostatnich badań włoskiej grupy 80 pacjentów w różnym wieku, Cerrutti-Mainardi i wsp. wyróżnili osiem cech dysmorficznych części twarzowej głowy, które pozostają niezmienione wraz z wiekiem pacjenta, a mianowicie, szeroka nasada nosa, zmarszczka nakątna, zez, skierowane ku dołowi kąciki ust, krótkie *filtrum*, nisko osadzone uszy, mała, cofnięta broda, bruzdy poprzeczne dłoni (30). Nie są to cechy zgodne z wcześniejszą propozycją Niebuhra. Natomiast wszyscy badani, podobnie jak we wcześniejszych opisach, mieli też utrzymujące się małogłowie pierwotne i niski wzrost. W powyższych badaniach o charakterze badań poprzecznych, czyli przeprowadzanych w poszczególnych grupach wiekowych różnych osób, część obserwacji może być wynikiem niepełnej ekspresji cech, bądź zmienności międzyosobniczej, a nie oczekiwanej zmianą wywołaną przez wiek.

Dynamikę zmian w ciągu życia rozwojowego tych samych pacjentów (badania pionowe) opisano jak dotąd jedynie u siedmiu pacjentów (25). Z obserwacji tych pacjentów wynikało, że twarz wydłużała się wraz z wiekiem, bardziej widoczna była jej asymetria, nasada nosa i jego grzbiet były bardziej wypukłe. Pogłębiały się wady zgryzowe. Inne cechy nie podlegały wpływowi wieku. Mała liczba zbadanych wskazuje, że nadal otwarta pozostaje sprawa zakresu wpływu wieku na rozwój poszczególnych cech i wymaga dalszej oceny w badaniach prospektywnych tych samych osób.

Rozpoznanie kliniczne mogą wspierać zmiany uwidocznione w badaniach radiologicznych, wśród których obserwuje się spłaszczenie kąta podstawy czaszki, skrócenie IV kości śródreżca i/ lub śródstopia, klinodaktylię, syndaktylię prawdziwą, głównie między III a IV palcem rąk oraz syndaktylię skórną pomiędzy II i III palcami stóp, pogłębiające się wraz z wiekiem skrzywienie boczne kręgosłupa i dysplazje stawów biodrowych (7, 9, 25, 29, 31, 32).

Z uwagi na to, że obraz zmienionych cech morfologicznych jest względnie stały, choć może wykazywać pewną dynamikę zmian wraz z wiekiem rozwojowym, to stanowi istotne narzędzie diagnostyczne w klinicznym rozpoznawaniu zespołu u większości dzieci lub osób dorosłych z klasyczną postacią zespołu. Należy dodać, że opisywane są nietypowe przypadki, gdy objawy ograniczają się do występowania tylko objawów nieprawidłowego płaczu bez zmian dysmorficznych i zaburzeń rozwoju umysłowego, jak też przypadki z typowym spektrum cech morfologicznych twarzy, ale bez cech zmienionego płaczu (30, 33).

W przeciwieństwie do względnej stałości obrazu cech dysmorficznych, współistniejące objawy kliniczne oraz wady narządów wewnętrznych występują z dużą zmiennością w zakresie rodzaju wad, ich zaawansowania i częstości występowania w poszczególnych układach.

– **Układ nerwowy:** Zaburzenia neurologiczne czasami charakteryzują się objawami uszkodzenia ośrodkowego

układu nerwowego pod postacią niedowładów i/lub porażenia wiotkich oraz zespołów piramidowego i korowego (10). Napięcie mięśniowe dość często wykazuje zmiany w okresie cyklu życiowego: od jego zmniejszenia w okresie noworodkowym i wczesnodziecięcym do wzmożenia u dzieci starszych, ze wzmożonymi też odruchami ścięgnistymi, chodem na szerokiej podstawie (9, 25, 29). Mogą występować drgawki oraz zaburzenia koordynacji ruchowej. Badania mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) wykonane w kilku przypadkach wykazały niedorozwój robaka lub całego mózdzku, atrofię pnia mózgu zwłaszcza w okolicy mostu (34-36).

– **Narząd wzroku** - najczęściej występują zez i krótkowzroczność, rzadziej zaćma, sporadyczne są przypadki zaniku nerwu wzrokowego (9).

– **Narząd słuchu** - u małych dzieci występują nawracające zapalenia ucha środkowego (8).

– **Układ sercowo-naczyniowy** - najczęstsze wady serca to ubytek przegrody międzykomorowej (VSD), ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD), przetrwały przewód tętniczy (PDA), rzadziej tetralogia Fallota (9, 22).

– **Układ oddechowy** - częste wady w postaci długiej, wiotkiej i zakrzywionej nagłośni, bardzo wąskiej, wydłużonej krtani (9, 24). Fałdy nalewkowo-nagłośniowe mogą być pogrubiałe (16). Stwierdzono, że podczas fonacji wytwarza się przestrzeń powietrzna na tylnej części krtani (9, 24). Często są nawracające choroby infekcyjne dróg oddechowych (9, 10, 11, 22). Opisywane są też przypadki RDS u noworodków (9, 22).

– **Układ pokarmowy i powłoki brzuszne** - opisano brak śledziony, wypadanie odbytnicy, obecność przepukliny pachwinowej i przepuklinę kresy białej (9, 37).

– **Układ moczowy** - nieprawidłowości w budowie i funkcji nerek nie są częste. W licznej grupie 331 osób przedstawionych w pracy przeglądowej przez Niebuhra i wsp. w 1978 r. odnotowano je w 9 przypadkach (9). Były to: nerka podkowiasta, nerka ektopowa, agenezja nerki, wodonercze. W późniejszych pracach nie podawano opisów wad nerek w przypadkach prostej delecji chromosomu 5p.

– **Układ płciowy** - u chłopców spotyka się wnętrostwo, spodziectwo, małe prącie, wodniak jądra; u dziewczynek – przerost lechtaczki, niedorozwój warg sromowych większych, dwurożną macicę (9).

#### b) fenotyp zachowania (behawioralny)

Pojęcie fenotypu zachowania (behawioralnego) zostało wprowadzone w 1971 r. przez Nyhana, który zwrócił uwagę na swoistą charakterystykę zachowań pacjentów z zespołami uwarunkowanymi genetycznie, na podstawie której można wysnuwać wnioski diagnostyczne danego zespołu analogicznie do obecności spektrum cech dysmorficznych (charakteryzujących dane schorzenie) (38). W nowszym ujęciu Flinta i Yule na fenotyp zachowania składa się charakterystyczny zbiór cech ruchowych, poznawczych, lingwistycznych i społecznych stale związanych ze schorzeniem natury biologicznej (39). Sformułowanie „stale związany” należy rozumieć podobnie, jak określił je potem Plomin, że te cechy są mierzalne i mogą być obserwowane w sposób powtarzalny (40). Należy też pamiętać w tym kontekście o definicji fenotypu jako fizycznej ekspresji genów, dokonującej się w ciągu całego cyklu życiowego człowieka jako indywidualnej jednostki w wyniku współdziałania czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych (41). Istotnym, więc elementem fenotypu behawioralnego jest jego ocena w trakcie rozwoju jak np. ocena rozwoju psychoruchowego, rozwoju mowy itd.

W zespole monosomii 5p ocena cech rozwoju umysłowego w latach 60. opierała się początkowo na obserwacjach osób przebywających w instytucjach zamkniętych. Sformułowano wówczas wnioski o głębokim upośledzeniu umysłowym (IQ poniżej 20) z brakiem mowy i ze znacznie ograniczonymi możliwościami rozwoju psychoruchowego. Pułap zdolności samodzielnego funkcjonowania określano na 3 lata wieku rozwojowego, a w późniejszych pracach Wilkinsa i wsp. i Carlina donoszono o możliwościach osiągnięcia społecznej dojrzałości na poziomie 5-6 lat po edukacji specjalnej (29, 42, 43, 44). W połowie lat 90. zaczęły się ukazywać bardziej optymistyczne opisy możliwości rozwo-

Rycina 2. Fenotyp 9-letniego chłopca T.O. z zespołem monosomii 5p.



jowych w monosomii 5p. Badania angielskie Cornish i Pigram były oparte na danych ankietowych i objęły grupę 27 dzieci w wieku od 4 do 16 lat wychowywanych w rodzinie. Ważne jest, że wiele z tych dzieci miało już wówczas dostęp do nauczania: około 17% z badanych uczęszczało do normalnych szkół publicznych ze specjalną opieką dostosowaną do ich potrzeb, 38% – do szkół dla dzieci ze średnim stopniem trudności w uczeniu się. Badania wykazały, że dzieci nie miały zaburzeń neurologicznych, nie stwierdzano napadów padaczkowych ani zaburzeń napięcia mięśniowego, wzrok i słuch pozostawał w zakresie normy, a ich profil rozwojowy w zakresie rozwoju ruchowego tylko w kilku przypadkach nie był zadawalający. Większość dzieci osiągnęła zdolność do samodzielnego poruszania się, koniecznej samobsługi z prawidłowo rozwiniętą dużą i małą motoryką. Istotne, że dzieci potrafiły, aczkolwiek nie za pomocą mowy czynnej, wyrażać swoje potrzeby i emocje; ponad połowa z nich posługiwała się w swej komunikacji pozawerbalnej indywidualnym językiem gestów lub, jeśli zostały tego nauczone, także rozumiały językiem migowym; siedmioro dzieci potrafiło porozumiewać się słownie. Wiele dzieci chętnie wchodziło w interakcje społeczne z innymi ludźmi. Autorzy podkreślali, że lepsze możliwości rozwojowe wykazywały dzieci, których rozwój był odpowiednio wcześniej stymulowany oraz przebywające w środowiskach domowych. W charakterystyce fenotypu zachowania autorki zwróciły jednocześnie uwagę na negatywne formy zachowania takie, jak obecność samouszkodzeń u dzieci, stereotypie ruchowe, nadwrażliwość na dźwięki, obsesyjne przywiązywanie się do przedmiotów, niezgrabność ruchowa, problemy ze snem, zaburzenia nastroju. Kilkoro dzieci wykazywało zachowania autystyczne poprzez unikanie kontaktu wzrokowego oraz objawy wycofywania się społecznego. W dalszych badaniach tej grupy wykorzystano uznane testy neuropsychologiczne do oceny zdolności poznawczych i lingwistycznych poprzednio opisanej grupy 27 dzieci (46). W zakresie zdolności poznawczych zastosowano skalę Wechslera i wyniki uzyskane w skali globalnej nie odbiegały od wyników wcześniej publikowanych tj. IQ nie był wyższy niż 50. Podstawowym problemem rzutuującym też na wyniki testów, oceniających inteligencję i obecność form nieakceptowanego społecznie zachowania, było stwierdzenie znacznych różnic pomiędzy rozwojem mowy percepcyjnej, kształtującej się na poziomie dostosowanym do wieku, w stosunku do znacznie opóźnionego rozwoju mowy ekspresyjnej z dużymi zaburzeniami artykulacji. Duże różnice w poziomie rozumienia i nadawania mowy mogą być powodem wysokiego stopnia frustracji dziecka przez brak właściwej komunikacji i niską ocenę jego możliwości przez otoczenie. Najnowsze doniesienie Cornish i Bramble podaje, że poprawa komunikacji znacznie zmniejszyła częstość negatywnych form zachowania u badanych dzieci (46). Clarke i Boer przeprowadzili badania oceniające fenotyp zachowania dzieci z zespołem monosomii 5p w porównaniu do dzieci z z. Pradera-Willego, z. Smith-Magenis oraz do innych dzieci z niepełnosprawnością złożoną o niestalonej etiologii (47). Instrumentem badawczym była analiza kwestionariuszy opracowanych do oceny fenotypu zachowania (ang. Aberrant Behavior Checklist) zawierających spis 58 znanych form zachowań niedostosowanych do sytuacji i oczekiwań społecznych. Zostały one podzielone na 5 części i ocenione przez rodziców lub opiekunów w 4 stopniowej skali. W grupie dzieci z monosomią 5p najczęściej odnotowywano cechy nadpobudliwości z zaburzeniami pamięci, brak oznak zmęczenia, wybuchowość, brak koncentracji. Podobne wyniki uzyskano za pomocą tego samego instrumentu badawczego przez tych autorów we współpracy z grupą amerykańską obejmując badaniem łącznie 146 dzieci. Najnowsze wyniki podobnych badań zostały uzyskane przez badaczy włoskich oceniają-

cych grupę 80 dzieci (30). Zwrócono tu po raz pierwszy uwagę, że nabywanie nowych umiejętności rozwojowych dokonywało się w wieku od 2 miesięcy do 18 lat bez utraty żadnej z poprzednio zdobytych umiejętności. Podobnie jak we wcześniejszych pracach Cornish i wsp. stopień upośledzenia umysłowego i zaburzeń zachowania u włoskich dzieci był różny: od lekkiego do głębokiego z/ lub bez agresywnych form zachowania, ale poza jednym wyjątkiem dominowały różnego stopnia zaburzenia zdolności porozumiewania się z otoczeniem, wynikające z ograniczeń mowy czynnej (45).

Posługiwanie się subiektywnymi obserwacjami i opiniami rodziców, wypełniających znormalizowane kwestionariusze ukierunkowane na wyszukiwanie głównie negatywnych form zachowania u dzieci lub posługiwanie się testami opracowanymi dla populacji dzieci z prawidłowym kariotypem, do której dzieci z monosomią 5p nie należą, mają swoje ograniczenia i nie zastąpią bezpośredniej obserwacji zachowania dzieci przez fachowców. Obserwacyjną metodę bezpośredniego badania fenotypu zachowania dzieci ze schorzeniami genetycznymi zaproponowały Stengel-Rutkowski i Anderlik z wykorzystaniem w badanym środowisku elementów pedagogiki Montessori (48, 49). Metoda Stengel-Rutkowski i Anderlik, bardziej przyjazna dziecku, dotyczy oceny jego możliwości rozwojowych i umiejętności, a w konsekwencji sformułowania realnych potrzeb, których zaspokajanie przez interwencje środowiskowe może zapobiegać negatywnym skutkom społecznym obecności zaburzeń genetycznych. Odbiega to od tradycyjnego poszukiwania defektów i ułomności dziecka charakteryzujących fenotyp zachowania. Gwałtowny rozwój genetyki zachowania, jaki obserwujemy od 10 lat wymusza wprowadzenie tych zagadnień do praktyki lekarskiej (50). Zaliczamy do nich elementy pedagogiki Montessori, na bazie, na której rozwijana jest metoda obserwacyjna badania fenotypu zachowania. Dobrze skonstruowane otoczenie przygotowane do pracy według Montessori oraz swoisty dialog z dzieckiem podczas pracy - zabawy z zastosowaniem dwóch podstawowych zasad pedagogiki montessoriańskiej jest gwarantem ujawniania się spontanicznego sposobu zachowania dziecka podczas sesji i ograniczenia do minimum interakcji terapeuta - dziecko, jak też innych wpływów środowiskowych. Pierwsza zasada głosi: „pomóż mi to zrobić samemu” i uczy nas, że należy jedynie wspomagać dzieci w samodzielnym wykonywaniu podjętych przez nie czynności. Druga zasada mówi: „patrz na dziecko”, czyli koncentruj się na przebiegu bieżącego zadania - zabawy, jako wyraz samo realizujących się naturalnych, wewnętrznych potrzeb i umiejętności rozwojowych dziecka. Metoda oceny fenotypu zachowania jest oparta na bezpośredniej obserwacji i filmowaniu zachowania dzieci w trakcie terapii zajęciowej z terapeutką montessoriańską, a następnie na szczegółowej analizie uzyskanego materiału z obserwacji zarejestrowanych kamerą video. Z przeprowadzonej przez nas tym sposobem bezpośredniej analizy fenotypu zachowania u 6-letniego chłopca z kariotypem 46,XY,del(5)(p15.3), wynika, że dziecko posiadało szereg umiejętności poznawczych, komunikacyjnych i społecznych, miało dobrze rozwiniętą motorykę dużą i dobrą koordynację wzrokowo-ruchową (Posmyk i wsp. w opracowaniu). Między innymi chłopiec potrafił dostosować się do nowej, nie doświadczanej przedtem sytuacji, swobodnie wykonując swoje zadanie-zabawę podczas uczestniczenia w warsztatach terapeutycznych w obecności 20 obcych mu osób i terapeutki. Sam wybrał interesujący go materiał spośród szeregu propozycji przedstawionych przez terapeutkę do zabawy-pracy, która polegała na przelewaniu przez lejek zabarwionego płynu z dzbanka do butelek o różnej wielkości. Wykonywał to po raz pierwszy w życiu. Umiał samodzielnie, bez interwencji terapeutki, rozpoczynać swą pra-

cę-zabawę. Porozumiewał się używając krótkich słów typu: „mama, baba, tata”. Używał bogatej komunikacji niewerbalnej, aby wyrazić swoje potrzeby i emocje. Potrafił wyrazić swoją aprobatę, jak też ostro zaprotestować. Chłopiec wykazywał także dobrze rozwiniętą zdolność percepcji bodźców wzrokowych, słuchowych i dotykowych. Przeprowadzona przez nas analiza wskazuje, że dziecko z częściową monosomią 5p nie musi być koniecznie głęboko upośledzone, a wręcz przeciwnie, posiada szereg zdolności i umiejętności, które w istotny sposób wzbogacają charakterystykę fenotypu zachowania osób z z. monosomii 5p i naszą percepcję osób odmiennych.

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że fenotyp zachowania wynikający z odmienności podłoża genetycznego w zespole monosomii 5p może mieć swoją specyfikę, ale i jego uwarunkowania nie są jeszcze w pełni poznane. Dotychczasowe wyniki badań charakteryzujące fenotyp zachowania, poza oceną rozwoju mowy, nie są jeszcze na tyle jednoznaczne, aby same stanowiły podstawę ustalenia rozpoznania bez uwzględnienia fenotypu morfologicznego. Konieczne są jeszcze dalsze badania dzieci prowadzonych za pomocą współczesnych metod terapeutycznych, ustalające zakres wpływu zmian genomu na swoiste formy zachowania u dzieci z z. monosomii 5p. Wykorzystanie metod komunikacji alternatywnej w programie wczesnej interwencji dzieci z z. monosomii 5p oraz wspomaganie jego rozwoju pozwolą, być może, wyjaśnić, czy poprawa porozumiewania się dziecka z otoczeniem, a stąd lepsza jakość ich życia, pomoże wyeliminować negatywne formy jego zachowania, czy też nadal pozostaną one wskaźnikami zmian genetycznych. Jest to o tyle istotne, że ani IQ, ani rozpoznanie cytogenetyczne nie są tak ważne dla życia w rodzinie, jak zachowanie się dziecka ze zmianą genetyczną w tym z z. monosomii 5p, tak, jak podają wyniki badań Hodappa i wsp. (38, 51). Jeśli dziecko poprzez swoje zachowanie permanentnie wpływa destrukcyjnie na rodzinę, to może być to powodem jego odosobnienia w instytucjach, a wtórnie prowadzić do przedwczesnego zgonu (52).

### c) weryfikacja diagnozy

Diagnoza kliniczna musi być zweryfikowana przy pomocy badania kariotypu, który pozwala stwierdzić czy dochodzi do niezrównoważenia kariotypu w formie częściowej monosomii krótkiego ramienia chromosomu 5, obejmującej tzw. region krytyczny zespołu (ang. CDCCR- **Cri du chat** critical region). Region krytyczny jest to najmniejszy segment chromosomu, którego utrata np. w wyniku delecji prowadzi do zmian fenotypowych zespołu. W początkowych pracach Niebuhra i wsp., CDCCR został zlokalizowany w regionie 5p15.2-15.3 (42). Obecnie podejrzewa się, że są dwa a nawet trzy regiony CDCCR istotne w rozwoju poszczególnych grup objawów (53-57). W regionie 5p15.2 stwierdzono obecność kilku genów kandydujących, a mianowicie: *SEMAF* (gen semaforyny F), kodujący białko związane z migracją neuronów w okresie płodowym jak też podobnie gen *CTNND2* kodujący delta-2 kateninę wpływającą na ruchliwość komórek nerwowych oraz we wczesnym okresie życia płodowego i *Thrombospondin-like gene* (ang.) (58, 59).

W zdecydowanej większości przypadków zmian fenotypowych przemawiających za z. monosomii 5p w wynikach badań cytogenetycznych możemy oczekiwać utraty regionu(ów) krytycznego(ych) na skutek prostej delecji terminalnej, rzadziej delecji śródramiennej, utworzenia chromosomów pierścieniowych, bądź wystąpienia niezrównoważonej translokacji chromosomowej wzajemnej czy inwersji chromosomowej powstałych *de novo* lub w wyniku nosicielstwa zmian chromosomowych rodzinie występujących (patrz część II pracy) (41, 57, 60, 61). Opisano też obecność delecji 5p w mozaikach z liniami komórkowymi także za-

wierającymi trisomię 5p tego samego regionu, co w monosomii 5p (13, 37). Wykrywalność niezrównoważenia kariotypu klasycznymi metodami prążkowymi zależy od zmiennej od przypadku do przypadku wielkości utraconego materiału genetycznego (55). W niektórych przypadkach należy przeprowadzić dalsze badania metodami cytogenetyki molekularnej za pomocą np. fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) zwłaszcza przy konieczności odróżnienia delecji terminalnej od śródramiennej (55). Nie jest wykluczone, że w przypadku niektórych postaci zespołu monosomii 5p weryfikacja diagnozy będzie wymagała badań molekularnych poszukujących mutacji w wymienionych powyżej genach lub innych zlokalizowanych w obrębie regionu (ów) krytycznego (nych). Na podstawie dotychczasowych obserwacji zespół monosomii 5p zalicza się nadal do zespołów wielogenowych, ewentualnie do zespołu genów przyległych (sąsiedzkich) w wyniku delecji submikroskopowych (37, 58).

### Różnicowanie

Ze względu na dość bogaty i niejednorodny obraz kliniczny istnieje szereg jednostek, które należy uwzględnić w różnicowaniu. Z uwagi na niską masę ciała przy urodzeniu, słabe przybieranie na wadze, częste biegunki, infekcje dróg oddechowych w okresie niemowlęcym należy brać pod uwagę wystąpienie zespołu złego wchłaniania, mukowiscydozę, galaktozemię, fenylketonurię (10). U dzieci z z. monosomii 5p występuje wiele cech wspólnych z z. monosomii 4p lub z z. monosomii 18p, takich jak np. niska masa przy urodzeniu, płacz o wysokiej tonacji, opóźniony rozwój psychoruchowy, hipotonia mięśniowa oraz niektóre z cech morfologicznych twarzy takich, jak szerokie rozstawienie gałek ocznych, zmarszczka nakątna, mała żuchwa, a także wad, do których należy zez zbieżny oraz podobny typ wad serca (2, 11, 19). Zdarza się, że z różnych powodów dziecko jest diagnozowane w wieku kilkunastu lat, wtedy ocena fenotypu może nasuwać podejrzenie zespołu Angelmana (25). Podobieństwo cech fenotypu morfologicznego dzieci w tym wieku obejmuje takie cechy, jak podłużny kształt twarzy, duża szpara ust, wywinięta czerwień wargi dolnej, długie uszy, duże zęby, natomiast podobieństwo cech fenotypu zachowania dotyczy braku rozwoju mowy czynnej i trudności w uczeniu się (25). Ze względu na cechy fenotypu zachowania u dziewczynek, które nie mówią, czasem nie chodzą, mają skoliozę i wykonują szereg ruchów stereotypowych, istnieje podobieństwo do zespołu Rett. Podstawową różnicą jest ewolucja zmian cech fenotypu zachowania z utratą niektórych nabytych wcześniej umiejętności w zespole Rett i brak cech dysmorficznych. Rozstrzygającą wartość w różnicowaniu będzie miało wykonanie badania cytogenetycznego.

### Podsumowanie

Ustalenie rozpoznania zespołu monosomii 5p na podstawie oceny fenotypowej w zakresie cech morfologicznych nie powinno sprawiać trudności diagnostycznych we wczesnym okresie życia u dzieci z klasyczną formą ekspresji cech zespołu. Odmienności fenotypowe są stosunkowo dobrze poznane począwszy od monotonnego płaczu w okresie noworodkowym i niemowlęcym, niskiego wzrostu i zespołu cech dysmorficznych (małogłowie, okrągła, asymetryczna twarz, szerokie rozstawienie gałek ocznych, zmarszczka nakątna, szeroka nasada nosa, krótki grzbiet nosa, krótki odstępnosowo-wargowy, mała żuchwa, hypoplastyczne, czasem nisko położone małżowiny uszne, przydatki skórne). Niektóre z cech zmieniają się wraz z wiekiem dziecka – twarz się wydłuża, zmarszczka nakątna i szerokie rozstawienie gałek ocznych są mniej zaznaczone. Należy brać pod

uwagę, niestałe wprawdzie, ale możliwe współistnienie w różnym stopniu nasilonych nieprawidłowości ze strony różnych narządów i układów. Na podstawie danych klinicznych stawiane jest rozpoznanie wstępne, które powinno być poddane weryfikacji przy pomocy dostępnych badań cytogenetycznych, a w razie niejasności – bardziej czułych metod diagnostyki cytogenetyki molekularnej i/ lub biologii molekularnej.

Stosunkowo skromna i niepełna wiedza o cechach fenotypowych zachowania dzieci z monosomią 5p ma jeszcze ograniczoną wartość diagnostyczną. Genetyk kliniczny nie zajmuje się wprawdzie stosowaniem odpowiednich metod wsparcia rozwoju dziecka, jednak powinien brać pod uwagę ich stosowanie przy interpretacji tych cech fenotypowych zachowania, które mogą być wyrazem określonych zmian genomowych. Lepsze poznanie cech fenotypu zachowania dzieci, w tym znajomość ich rzeczywistych umiejętności

rozwojowych w sferze zdolności nabywania wiedzy, rozwoju mowy i relacji społecznych jest podstawą zrozumienia jego realnych potrzeb rozwojowych. Pomoże nam to nie tylko poprawić efektywność diagnostyki, ale poprzez nowe spojrzenie na odmienność dziecka, może przyczynić się do zapobiegania powstawaniu wtórnego upośledzenia umysłowego uwarunkowanego środowiskowo.

## Podziękowania

Autorzy dziękują Stowarzyszeniu na Rzecz Dzieci z Zaburzeniami Genetycznymi „GEN” za informacje o polskich dzieciach z zespołem monosomii 5p (Krzyku Kocięgo) oraz za udostępnienie i zgodę na publikację zdjęć chłopca z tym zespołem.

Praca finansowana z prac statutowych Akademii Medycznej w Białymstoku, nr 4-06 603.

## PIŚMIENNICTWO:

1. OMIM on line 2002 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia, Saunders 1997.
3. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin, Walter de Gruyter 1984.
4. Wiedemann H. R., Kunze J., Dibbern H. Atlas der klinischen syndrome, red. Schattauer, Stuttgart-New York 1989.
5. Lejeune J., Lafourcade J., Berger R., Vialatte J., Boeswillwald M., Seringen P., Turpin R. Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. C. R. Acad. Sci. 1963, 257, 3098-3102.
6. German J., Lejeune J., Macintyre M., De Grouchy J. Chromosomal autoradiography in the Cri du chat syndrome. Cytogenet. 1964, 3, 347-352.
7. Caspersson T., Lindsten J., Zech L. Identification of the abnormal B group chromosome in the cri du chat syndrome by QM-fluorescence. Exp. Cell. Res. 1970, 61, 475-476.
8. Cornish K., Bramble D. Cri du chat syndrome: genotype-phenotype correlations and recommendations for clinical management. Dev. Med. Child Neurol. 2002, 44, 494-497.
9. Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetic, and clinical features. Hum. Genet. 1978, 44, 227-275.
10. Czaja M., Świątkowska A., Bukowska W., Ochimska-Diñaj M. Zespół „Cri du Chat” – trudności diagnostyczne. Prz. Pediatr. 1990, 20 (1), 62-64.
11. Gajewska-Obel E., Kowalczyk J., Modzelewska I. Przyczynek do patogenezy zespołu „krzyku kocięgo”. Ped. Pol. 1989, 61 (5), 305-307.
12. Goncerzewicz M., Wiśniewski L., Mospinek M., Szymańska J., Krajewska-Walasek M. Zespół Cri du Chat u dwojga dzieci. Ped. Pol. 1980, 55 (1), 65-69.
13. Krauze M., Marszał E., Siemianowicz S., Helis W., Marek J. Zespół krzyku kocięgo. Wiad. Lek. 1984, 37 (8), 640-643.
14. Lange A., Starostecka E., Piotrowicz M., Indisow I., Buczek A. Zespół cri du chat u 14-miesięcznego dziecka - opis przypadku. Neurol. Dziec. 2001, 10 (19), 109-114.
15. Lassota M., Olpiński M., Korczowski R. Zespół „Cri du Chat” u dziecka jako wynik translokacji zrównoważonej u ojca. Ped. Pol. 1991, 66, 7-8.
16. Małowska I., Sikora A., Peteja J. Zespół kocięgo krzyku - analiza sonograficzna płaczu. Ped. Pol. 1980, 55 (4), 503-507.
17. <http://www.geneclinics.com>
18. David K., Kaffe S., Strauss L., Hsu L. Y., Serotkin A., Hirschhorn K. Prenatal diagnosis of 5p-. Clin. Genet. 1978, 13, 224-228.
19. Hutcheon G. R., Mallik A., Shaham M. Clinical features and mental development of a child with a prenatally identified 45,XX,der(5)t(5;18)(p15;q11.2)-18 karyotype. J. Med. Genet. 1998, 35, 865-867.
20. Sarno A. P., Polzin W. J., Kalish V. B. Fetal choroid plexus cysts in association with cri du chat (5p-) syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993, 169 (6), 1614-1615.
21. Fankhauser L., Brundler A. M., Dahoun S. Cri-du-chat syndrome diagnosed by amniocentesis performed due to abnormal maternal serum test. Prenat. Diagn. 1998, 18 (10), 1099-1100.
22. Tullu M. S., Muranjan M. N., Sharma S. V., Sshu D. R., Deshmukh C. T., Bharucha B. A. Cri-du-chat syndrome: Clinical profile and prenatal diagnosis. J. Post. Med. 1998, 44 (4), 101-104.
23. Pettenati M. J., Hayworth R., Cox K., Rao P. N. Prenatal detection of cri du chat syndrome on uncultured amniocytes using fluorescence in situ hybridization (FISH). Clin. Genet. 1994, 45 (1), 17-20.
24. Ward P. H., Engel E., Nance W. E. The larynx in the cri du chat (cat cry) syndrome. Laryngoscope 1968, 78 (10), 1716-1733.
25. Saito N., Ebara S., Fukushima Y., Wakui K., Takaoka K. Progressive scoliosis in cri-du-chat syndrome over a 20-year follow-up period: a case report. Spine 2001, 26 (7), 835-837.
26. Van Buggenhout G. J. C. M., Pijkels E., Holvoet M., Schaap C., Hamel B. C. J., Fryns J-P. Cri du chat syndrome: changing phenotype in older patients. Am. J. Med. Genet. 2000, 90, 203-215.
27. Winter R. M. What's in a face? Nat. Genet. 1996, 12 (2), 124-129.
28. Niebuhr E. The cat cry syndrome (5p-) in adolescents and adults. J. Ment. Defic. Res. 1971, 15, 277-291.
29. Breg W. R., Steele M. W., Miller O. J., Warburton D., DeCapoa A., Allderice P. W. The cri du chat syndrome in adolescents and adults: clinical finding in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No. 5(5p-). J. Pediatr. 1970, 77 (5), 782-791.
30. Cerruti-Mainardi P., Perfumo C., Cali A., Coucourde G., Pastore G., Cavani F., Zara F., Overhauser J., Pierluigi M., Bricarelli F. D. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. J. Med. Genet. 2001, 38 (3), 151-158.
31. Kjaer I., Niebuhr E. Studies of the 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.
32. Overhauser J., Golbus M. S., Schonberg S. A., Wasmuth J. J. 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.

33. 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.
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 (2), 92-96.
35. Arts W. F., Hofstee Y., Drejer G. F., Beverstock G. C., Oosterwijk J. C. Cerebellar and brainstem hypoplasia in a child with a partial monosomy for the short arm of chromosome 5 and partial trisomy for the short arm of chromosome 10. *Neuropediatrics* 1995, 26 (1), 41-44.
36. Tamraz J., Rethore M. O., Lejeune J., Outin C., Goepel R., Stievenart J. L., Iba-Zizen M. T., Cabanis E. A. Brain morphometry using MRI in Cri-du-Chat Syndrome. Report of seven cases with review of the literature. *Ann. Genet.* 1993, 36 (2), 75-87.
37. Perfumo C., Mainardi P. C., 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.
38. O'Brien G., Yule W., Nyhan W. L. Behavioural phenotypes. W: Mac Keith Press, London. *Clin. Dev. Med.* 1995, 138.
39. Flint J., Yule W. Behavioural phenotypes. W: Child and Adolescent Psychiatry, red. M. Reuter, E. Taylor, L. Hersov. Oxford: Blackwell Scientific, 1994, 666-687.
40. Plomin R., Rende R. Human behavioral genetics. *Annu. Rev. Psychol.* 1991, 42, 161-190.
41. Tsuang M. T. Genotypes, phenotypes, and the brain. A search for connections in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1993, 163, 299-307.
42. Niebuhr E. Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. *Hum. Genet.* 1978, 42, 143-156. C. P. An autopsy case of cri du chat syndrome: The fifth case report of ring chromosome. *J. Fomosan Med. Assoc.* 1976, 75, 282-289.
43. Wilkins L. E., Brown J. A., Nance W. E., Wolf B. Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri du chat syndrome. *J. Pediatr.* 1983, 102 (4), 528-533.
44. Carlin M. E. The improved prognosis in cri du chat (5p-) syndrome: W: W. Fraser. Key issues in mental retardation research, red. I. W. Fraser London Routledge 1990, 64-73.
45. Cornish K. M., Pigram J. Developmental and behavioural characteristic of cri du chat syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1996, 75, 448-450.
46. Cornish K., Bramble D., Munir F., Pigram J. Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Devel. Child Neurol.* 1999, 41, 263-266.
47. Clarke D. J., Boer H. Problem behaviors associated with deletion Prader-Willi, Smith-Magenis, and cri du chat syndromes. *Am. J. Ment. Retard.* 1998, 103 (3), 264-271.
48. Stengel-Rutkowski S. Fähigkeiten und Bedürfnisse von Kinder mit genetischen Syndromen. *Padiatr. Granzgeb.* 1998, 36, 439.
49. Stengel-Rutkowski S. Phenotype analyses in children with chromosomal dysmorphic syndromes. *Gim. Pol.* 1997, 68 (2), 14-23.
50. Plomin R., DeFries J. C., McClearn G. E., McGuffin P. *Genetyka zachowania.* PWN 2001.
51. Hodapp R. M., Wijma C. A., Masino L. L. Families of children with 5p- (cri du chat) syndrome: familial stress and sibling reactions. *Dev. Med. Child Neurol.* 1997, 39 (11), 757-761.
52. Yang Q, Rasmussen S., Friedman J. M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002, 359, 1019-1025.
53. Church D. M., Bengtsson U., Nielsen K. V., Wasmuth J. J., Niebuhr E. Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. *Am. J. Hum. Genet.* 1995, 56 (5), 1162-1172.
54. Gersh M., Goodart S. A., Pasztor L. M., Harris D. J., 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 (6), 1404-1410.
55. Goodart S. A., Simmons A. D., Grady D., Rojas K., Moyzis R. K., Lovett M., Overhauser J. A. yeast artificial chromosome contig of the critical region for cri-du-chat syndrome. *Genomics* 1994, 24 (1), 63-68.
56. Ceruti-Mainardi P., Guala A., Pastore G., Pozzo G., Bricarelli F. D., Pierluigi M. Psychomotor development in Cri du Chat Syndrome. *Clin. Genet.* 2000, 57, 459-461.
57. Overhauser J., Huang X., Gersh M., Wilson W., McMahon J., Bengtsson U., Rojas K., Meyer M., Wasmuth J. J. 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 (2), 247-252.
58. Simmons A. D., Puschel A. W., McPherson J. D., Overhauser J., Lovett M. Molecular cloning and mapping of human semaphorin F from the Cri-du-chat candidate interval. *Bioch. Bioph. Res. Comm.* 1998, 242, 685-691.
59. Medina M., Marinescu R. C., Overhauser J., Kosik K. S. Hemizygosity of delta-catein (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 2000, 63 (2), 157-164.
60. Bailon A. R., DaSilva J., Schuh B. Cri du chat: clinical and cytogenetic findings in two older patients. *J. Med. Soc. N. J.* 1977, 74, 431-433.
61. Chuang S. M., Chen S. H., Yang C. P. An autopsy case of cri du chat syndrome: The fifth case report of ring chromosome. *J. Fomosan Med. Assoc.* 1976, 75, 282-289.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Alina T. Midro  
 Zakład Genetyki Klinicznej Akademii Medycznej w Białymstoku  
 15-230 Białystok 8, ul. Waszyngtona 13, skr. poczt. 22  
 tel. (85) 742 50 25 lub 748 59 80  
 fax (85) 748 54 16 lub 742 18 38  
 e-mail: midro@solar.amb.edu.pl

