

ORIGINALES

## SÍNDROME DE *CRI-DU-CHAT*. REPORTE DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

F. Cammarata-Scalisi<sup>1</sup>, D. Araque<sup>2</sup>, G. Da Silva<sup>1</sup>, J. Hernández<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Profesor de la Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

<sup>2</sup> Licenciada en Bioanálisis. Citogenetista. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

<sup>3</sup> Estudiante de Pregrado de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

### RESUMEN:

El síndrome de *Cri-du-Chat* (SCdC, OMIM 123450) es una alteración cromosómica que resulta de la delección parcial en el brazo corto del cromosoma 5. El rango de incidencia oscila en 1:15.000 a 1:50.000 recién nacidos. El principal hallazgo clínico del SCdC incluye llanto similar al maullido de gato, el cual es usualmente considerado diagnóstico del síndrome, microcefalia, hipertelorismo, pliegues epicánticos, micrognatia, dermatoglifos anormales y retardo psicomotor y mental. Otras alteraciones aunque no son muy frecuentes pueden estar presentes como cardiopatía congénita, alteraciones renales y neurológicas. Describimos dos casos del SCdC, admitidos en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, donde se estudiaron las características clínicas y los hallazgos citogenéticos de estos pacientes y se realizó una revisión sistematizada de la literatura.

**Palabras clave:** Síndrome de *Cri-du-Chat*, cromosoma 5, delección, monosomía 5p.

### SUMMARY:

#### ***CRI-DU-CHAT* SYNDROME. REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE**

The *Cri-du-Chat* syndrome (CdCS, OMIM 123450) is a chromosomal alteration that results from partial deletions on the short arm of chromosome 5. The incidence ranges from

1:15.000 to 1:50.000 live-born infants. The main clinical features of CdCS include high-pitched cat like cry, which is usually considered diagnostic for this syndrome, microcephaly, hypertelorism, epicanthic folds, micrognathia, abnormal dermatoglyphics, and psychomotor and mental retardation. Malformations, although not very frequent, may be present: cardiac, neurological and renal abnormalities. We describe two cases of CdCS admitted to the Unit of Medical Genetics at the Los Andes University, where clinical characteristics and cytogenetic features of these patients were studied and a systematic literature review was carried out.

**Key words:** *Cri-du-Chat* syndrome, chromosome 5, deletion, monosomy 5p.

*Can Ped Volumen 2009; 33 (1): 7-13*

### INTRODUCCIÓN

El síndrome *Cri-du-Chat* o monosomía 5p (SCdC, OMIM 123450), fue inicialmente descrito por Lejeune en 1963 en tres pacientes no emparentados,<sup>1,2</sup> como una aneusomía parcial, resultante de la delección de tamaño variable en el brazo corto del cromosoma 5.<sup>3,4</sup> Es una entidad infrecuente que presenta un rango de incidencia de 1:15.000 a 1:50.000 recién nacidos vivos.<sup>4</sup> Niebuhr<sup>5</sup> encontró una frecuencia de alrededor de 1:350 en 6.000 personas con retardo mental y Duarte y col.<sup>6</sup> encontró una frecuencia de 1:305 en 916 pacientes a quienes se le realizó estudio citogenético. El hallazgo clínico más importante es el llanto similar al maullido de un gato, que en francés da el nombre al síndrome, bajo peso al nacer, dismorfia facial distintiva caracterizada por: microcefalia, facies redonda, puente

#### Correspondencia:

Francisco Cammarata-Scalisi  
Unidad de Genética Médica  
Departamento de Puericultura y Pediatría  
Universidad de Los Andes  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
Nivel Mezzanina. Mérida 5101. Venezuela.  
E-mail: francocammarata19@gmail.com

nasal ancho, hipertelorismo, pliegues epicánticos, hendidura palpebrales descendentes, pabellones auriculares de inserción baja, micrognatia, dermatoglifos anormales, retraso del crecimiento y psicomotor.<sup>2,3</sup> A pesar de los hallazgos físicos característicos, los fenotipos entre los pacientes varían considerablemente.<sup>7</sup> Otras alteraciones que pueden estar menos frecuentes son neurológicas, cardíacas y renales; además de apéndices preauriculares, sindactilia, hipospadias y criptorquidea. Infecciones respiratorias e intestinales recurrentes son reportadas en el primer año de vida, sin embargo, no se ha reportado alta sensibilidad a las infecciones.<sup>4</sup> Presentamos dos casos de SCdC, evaluados en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, donde se estudiaron los diversos hallazgos clínicos y citogenéticos importantes para orientar el diagnóstico e impartir el oportuno consejo genético a las familias de los pacientes, además se realizó una revisión sistemática de la literatura.

## CASOS CLÍNICOS

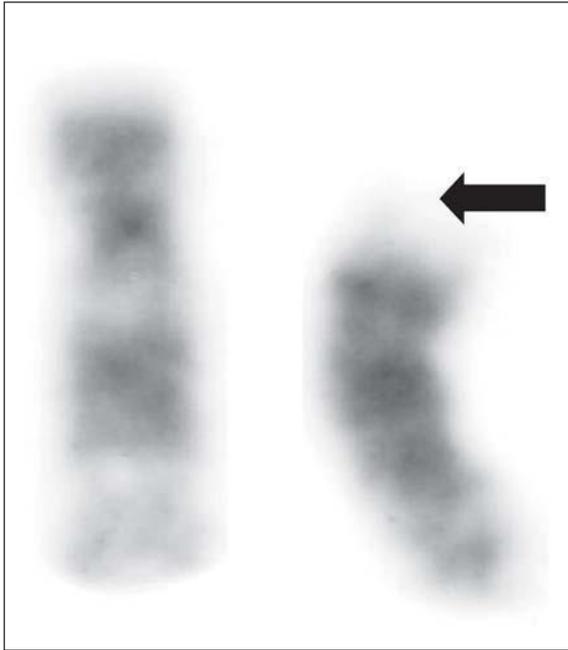
**Caso 1.** Recién nacida femenina de cuatro días de nacida, producto de madre de 37 años de edad, segunda gesta, embarazo controlado, de término 40 semanas por fecha de última menstruación, complicado con polihidramnios.

**Antecedentes perinatales:** Producto de unión no consanguínea. Obtenido por cesárea segmentaria por período intergenésico prolongado de 9 años; presentó circular de cordón reductible al nacimiento con APGAR: 5-8 puntos, al primer y quinto minuto respectivamente, presentando cianosis y bradicardia que mejoraron con maniobras de reanimación. Líquido amniótico claro con grumos. Peso al nacer 2.100 g., talla al nacer 46 cm. y circunferencia cefálica 32 cm. Hospitalizada en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal.

**Examen físico:** Microcefalia, fontanela anterior y posterior permeables, hendiduras palpebrales pe-



**Figura 1.** Características fenotípicas de la paciente del caso 1, donde se resalta: microcefalia, hendiduras palpebrales pequeñas, microstomia, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto y la postura de la mano.



**Figura 2.** Cromosomas 5 de la paciente del caso 1; la flecha señala la delección a nivel del brazo corto del cromosoma 5.

queñas donde se evidencia secreción purulenta y signos de flogosis en conjuntivas oculares, puente nasal ancho, microstomia, paladar ojival, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja y rotados posteriormente, cuello corto. Impresiona aumento del diámetro anteroposterior del tórax; cardiopulmonar soplo holosistólico grado II/VI. Abdomen sin visceromegalias; genitales femeninos de configuración normal. Extremidades clinodactilia en 5º dedo bilateral, con puño cerrado (cabalgamiento del 2º dedo sobre el 3º y el 5º sobre el 4º), con flexión permanente del 1º dedo sobre la palma en la articulación metacarpofalángica (Figura 1). Neurológico llanto fuerte, reflejo de succión presente y Moro débil, reflejos osteotendinosos discretamente disminuidos y tono muscular conservado.

**Exámenes de laboratorio:** Hematología completa dentro de los límites normales para la edad. Química sanguínea: Alteraciones en los niveles de glicemia presentando hiperglicemia e hipoglicemias, creatinina normal, hiperbilirrubinemia a expensa de la indirecta. Ecocardiografía realizada a los 6 meses de edad reporta comunicación interventricular grande con repercusión hemodinámica hipertensión pulmonar importante. Estudio citogenético en 32

metafasas reportó 46,XX, 5p-, por método de bandas G (Figura 2).

**Evolución:** Desfavorable presentando peso y talla para la edad en <4 desviaciones estándar. Presentó múltiples hospitalizaciones por neumonías, los cuales finalmente se hizo resistente a terapia antibiótica convencional. Por otra parte, el defecto cardíaco se agravó presentando como complicación el complejo Eisenmenger. La paciente fallece a la edad de cuatro años y siete meses por falla cardiopulmonar.

**Caso 2.** Preescolar masculino de dos años y cinco meses de edad, producto de madre de 25 años de edad, primigesta, embarazo controlado, de término 39 semanas por fecha de última menstruación, niega complicaciones.

**Antecedentes perinatales:** Producto de unión no consanguínea. Obtenido por parto vaginal. Peso al nacer 2.900 g., talla al nacer 49 cm. Respiración espontánea la nacer, presentó llanto débil con cianosis peribucal, el cual la madre refiere similar al maullido de gato.

**Antecedentes personales:** Intervenido quirúrgicamente por pie equino varo bilateral a los dos años de edad. Ha presentado infecciones respiratorias a repetición recibiendo tratamiento ambulatorio. Sin alteración cardiovascular.

**Examen físico:** Microcefalia, frente amplia, cejas con tendencia a sinofris, hendiduras palpebrales descendentes, pestañas largas y abundantes, hipertelorismo, epicanto bilateral, raíz, puente y base nasal ancho, columela corta y ancha, narinas antevertidas, labio superior fino, inferior grueso, comisuras hacia abajo, paladar ojival, micrognatia, pabellones auriculares en asa. Tórax simétrico, normoexpandible; cardiopulmonar normal. Abdomen sin visceromegalias; genitales masculinos de configuración normal. Extremidades hiperlaxitud en articulaciones interfalángicas de ambas manos, pliegue palmar único bilateral; sindactilia cutánea entre 2º - 3º y 3 - 4º dedos bilateral. Pie varo bilateral, implantación proximal del 4º orjejo. Piel máculas café con leche de forma irregular localizadas en hipogastrio. Neurológico llanto débil muy agudo, normorreflexivo, no realiza pinza, no articula palabras.

## DISCUSIÓN

La delección terminal o intersticial a nivel del brazo corto del cromosoma 5 se encuentra asociada con la alteración genética denominada SCdC, el cual se caracteriza por presentar llanto similar al maullido de gato, microcefalia, dimorfismo facial y retardo mental. Existe una amplia variación en la presentación clínica de los pacientes con SCdC, el cual es asociado con los diferentes tamaños de las delecciones en el brazo corto del cromosoma 5.<sup>8</sup> El análisis de 80 pacientes y 148 padres del Registro Italiano de SCdC, reveló: delección terminal 77.5%, delección intersticial 8.75%, translocación de *nov*o 5%, translocación familiar 3.75%, igual porcentaje para el mosaicismo y 1.25% delección originada por inversión paterna.<sup>4,9</sup> Esto coincide con lo reportado por Niebuhr.<sup>5</sup> donde revisó 331 casos, donde estimó que la mayoría de los casos de SCdC, son el resultado de delecciones de *nov*o (cerca del 80%). Por lo tanto, las delecciones del brazo corto del cromosoma 5 con patrón familiar, mosaicismo y translocaciones de *nov*o son eventos infrecuentes, cuyos ejemplos reportados serán comentados posteriormente. Los análisis moleculares han demostrado que el cromosoma que presenta la delección es el de origen paterno en la mayoría de los casos.<sup>4,9</sup>

Hills et al.<sup>10</sup> determinaron la frecuencia y distribución de alteración cardíaca congénita en pacientes con SCdC, en un centro de atención cardiológico pediátrico en Minnesota, durante un período de 20 años. De 98.422 pacientes evaluados con cardiopatía congénita se seleccionaron 21 pacientes (15 niñas y 6 niños), los cuales fueron categorizados de acuerdo al diagnóstico primario en: seis pacientes con comunicación interventricular, igual número con persistencia del ducto arterioso, cinco con tetralogía de Fallot, dos con atresia de válvula pulmonar y comunicación interventricular, un paciente con estenosis de válvula pulmonar y en un caso de doble salida en ventrículo derecho. Se comparó las frecuencias de los defectos cardíacos entre los pacientes con SCdC y la población general evaluada en la institución durante el período en estudio encontrándose proporciones perceptiblemente mayores en los que presentaban SCdC. Aunque aún no se comprende de forma clara las causas genómicas en la prevalencia de los defectos cardíacos en la población con

SCdC, estas alteraciones igualmente se han observado en pacientes con otros síndromes con alteración estructural cromosómica del tipo delección. Por ello ante un paciente valorado por sospecha de alteración cromosómica se requiere evaluación cardiovascular.

Las características clínicas presentes en el SCdC, se resumen en la (Tabla 1), donde además se especifican las descritas en los casos reportados. En ocasiones por clínica se hace difícil hacer el diagnóstico, por lo que ante una sospecha de una alteración cromosómica se requieren pruebas complementarias. Laczmanska et al.<sup>11</sup> reportan un caso en una paciente de ocho días de nacida, quien se sospecho SCdC por presentar el característico llanto similar al maullido de gato, pero sus hallazgos dismorfológicos no eran característicos del síndrome. En análisis citogenético reveló una delección parcial del brazo corto del cromosoma 5, cuyo punto de ruptura se confirmó por Hibridización y Fluorescencia *in situ* (FISH). Pruebas de telómeros se aplicaron para todos los cromosomas, encontrándose dos señales para el brazo largo del cromosoma 5 y una señal para el brazo corto del mismo cromosoma. Los resultados establecieron la localización de la delección del fragmento 5p15.3 →pter [46,XX, del (5)(p15.3)]. El análisis de correlación genotipo y fenotipo confirma que sólo el llanto similar al maullido del gato, está relacionada con la delección descrita, pero no los otros hallazgos dismórficos descritos.

La región crítica para el SCdC ha sido mapeado en 5p15, con el llanto similar al maullido del gato sublocalizado en 5p15.3, como se comentó anteriormente, pero las características clínicas restantes en 5p15.2.<sup>12,13</sup> Simmons et al.<sup>14</sup> reportó que el rango del tamaño de la delección es de 5 a 40 Mb. Harvard et al.<sup>12</sup> reportan los hallazgos de un paciente con alteración cromosómica de *nov*o, t(5;7)(p15.2;p12.2) y una inv(3)(p24q24), el cual se encontró una microdelección en la región crítica para el SCdC usando microanálisis genómicos de 1-Mb. Adicionalmente presentó pérdida de *nov*o de una copia en el punto de ruptura de la inversión en (3)(p24q24) y una delección familiar simple en 18q12. Las delecciones fueron confirmadas usando análisis de microsatélites y FISH. La delección en el brazo corto del cromosoma 5 abarcó aproximadamente 3Mb, ma-

peando los extremos entre las bandas 5p15.2 y 5p15.31. Se desconoce fenotipo para la alteración a nivel del cromosoma 3, mapeado en 3p24.3-3p25. Los hallazgos clínicos del paciente difieren de las características del SCdC, el cual puede reflejar el efecto combinado de las dos microdelecciones de *novi* y a su vez puede redefinir la región crítica para el SCdC. Las características típicas que están presentes en el paciente incluyen: retardo mental moderado, del lenguaje y motor, además de las características dismórficas: raíz nasal amplia y alta, hipertelorismo y facies tosca. Las características que no estaban presente fueron retardo en el crecimiento, microcefalia, facies redonda, micrognatia, pliegue epicántico y el llanto típico. Alteraciones en la conducta incluyó espectro autista, hiperactividad con déficit de atención, comportamiento inmanejable que abarcó agresión, irritabilidad, rabia y comportamiento autodestructivo; varios de los cuales han sido descrito en el SCdC. Los autores en este reporte llaman la atención, que aunque la mayoría está de acuerdo con la región crítica del llanto característico en 5p15.3, existe discrepancia en la localización y tamaño preciso de la región asociada con las manifestaciones más severas del síndrome. La descripción clínica de este paciente puede ayudar a redefinir la asociación genotipo-fenotipo en el SCdC y del espectro autista.

Cornish et al.<sup>13</sup> describe un caso de cuatro miembros de una familia que presentan una delección pequeña distal en la región crítica 5p15.3. Fueron evaluados neurologicamente el cual indicó un patrón similar de la función cognoscitiva a los casos típicos reportados con SCdC, pero con un mínimo de alteración intelectual. La delección del brazo corto del cromosoma 5 fue transmitido como un patrón autosómico dominante, lo que se contrasta con la mayoría de casos de SCdC que se produce como una mutación nueva o como producto de una translocación desbalanceada en un padre portador de una translocación balanceada. Esta última situación es la indicación de realizar un estudio citogenético a los padres de un paciente portador de alguna alteración cromosómica de tipo estructural. Lo reportado por estos autores confirma la importancia de diferenciar entre las delecciones que coinciden con el fenotipo típico del SCdC, el cual incluye severo re-

tardo del aprendizaje y delecciones que sólo involucran la parte distal de la región crítica que coincide con menor retardo cognitivo y mejor pronóstico. Otro caso familiar de delección familiar en tres generaciones fue reportado por Fang et al.<sup>8</sup> La delección terminal 5p15.2 →pter se confirmó por análisis citogenético por FISH, hibridización del genoma por análisis comparativo y reacción de cadena de polimerasa cuantitativa. Aunque los miembros afectados de la familia presentan la misma delección existe variación en los síntomas mentales. Dos mujeres presentaron retardo mental moderado y síntomas de psicopatía tales como: idea de persecución, alucinación auditiva, de risa, hablarse a si misma, el cual no es frecuente en el SCdC; en contraste con los tres varones afectados donde el retardo mental fue de leve a moderado, pero ninguno presentó síntomas de psicopatía. Este estudio sugiere que otros factores además del tamaño y la localización de la delección, pueden modificar las presentaciones mentales de los pacientes con delecciones en el brazo corto del cromosoma 5.

La asociación infrecuente entre convulsión con delección o duplicación del brazo corto del cromosoma 5, o con cromosoma 5 en anillo, es reportada por Tsao et al.<sup>15</sup> en una paciente femenina con SCdC, con facies dismórficas y se asocia por primera vez: espasmos infantiles, hipsarritmia, hiperglicemia sin cetosis y heterotipias. El análisis citogenético en sangre periférica indicó mosaico con delección de *novi* en el brazo corto del cromosoma 5 e inversión pericéntrica del mismo cromosoma. La delección incluyó la región del llanto característico, como de las dismorfias faciales y retardo mental. Perfumo et al.<sup>16</sup> describen los tres casos de mosaicos de *novi* de los 80 pacientes del Registro Italiano de SCdC, comentados con anterioridad.

El diagnóstico prenatal del SCdC ha sido reportado. Bakkum et al.<sup>17</sup> en el 2005 describen una primigesta de 19 años de edad, cuyo producto en estudio imagenológico presentó encefalocele, realizándose el diagnóstico por amniocentesis. Aún cuando el síndrome ha sido asociado a malformaciones del sistema nervioso central, el encefalocele es una hallazgo infrecuente. Ese mismo año se reportó otro caso de SCdC asociado con síndrome de Dandy-Walker y agenesia de cuerpo calloso. Otras

anomalías han sido descritas previamente, pero estas inusuales asociaciones sugieren el uso de pruebas específicas en la investigación de estas malformaciones.<sup>18</sup>

La identificación de los diversos fenotipos se asocia al tamaño y tipo de la delección, nos sugiere diagnóstico y pronóstico. Se han establecido factores de desarrollo psicomotor y específico del crecimiento a nivel del brazo corto del cromosoma 5. Los genes Semaforin F y  $\delta$ -catenin han sido mapeados en la región crítica y están potencialmente implicado en el desarrollo cerebral y su delección pueden estar asociados en el retardo mental del SCdC. Las delección de la telomerasa transcriptasa inversa localizada en 5p15.33 a su vez pueden contribuir a los cambios en el fenotipo.<sup>4</sup> El SCdC ha sido asociado con otras entidades como síndrome de Goldenhar,<sup>4,19</sup> Enlers-Danlos,<sup>5</sup> Marfan,<sup>20</sup> y en un paciente con una pequeña delección en 5p15.33 que presentó fenotipo sugestivo del síndrome de Lujan-Fryns.<sup>21</sup>

Los casos presentados corresponden a la presentación típica del SCdC, sin asociación a cualquier otra entidad, cuyo diagnóstico se pudo corroborar por estudio citogenético, por método convencional de banda G. En ambos casos presentados en este informe se tratan de mutación de *nov*, el cual los estudios citogenéticos de los padres de ambos pacientes no reportó ninguna alteración cromosómica, usando la misma técnica que los pacientes en estudio. En el primer caso, la paciente presentó cardiopatía congénita importante que se fue agravando y causa de su mal pronóstico, aunado con el síndrome de base interfirió en el adecuado crecimiento. En el segundo caso no se presentó alteración cardíaca. Las características clínicas de los pacientes resumidas en la (Tabla 1), pudieron inferir el diagnóstico de la entidad, a pesar que el característico llanto similar al maullido de gato no estuvo presente en el primer caso. El defecto cromosómico fue visible con el nivel de resolución de la técnica realizada, prueba que corrobora el diagnóstico clínico.

**Tabla 1.** Características clínicas presentes en el síndrome de CdC.

Hallazgo clínico	Caso 1	Caso 2
Bajo peso al nacer	+	-
Muerte temprana	+	-
Llanto similar al maullido de gato	-	+
Microcefalia	+	+
Facies redonda	-	-
Puente nasal amplio	+	+
Hendidura palpebral descendente	-	+
Hendidura palpebral ascendente	-	-
Hipertelorismo	-	+
Pliegue epicántico	-	+
Estrabismo	-	-
Punta nasal bulbosa	+	+
Comisura labial descendente	+	+
Pabellones auriculares inserción baja	+	-
Apéndices preauriculares	-	-
Paladar ojival	+	+
Micrognatia	+	+
Pliegue transversal único	-	+
Clinodactilia	+	-
Malformación cerebral	-	-
Cardiopatía congénita	+	-
Alteración gastrointestinal	-	-
Pie equino varo	-	+
Pie plano	-	-
Dificultad para la alimentación	+	-
Infecciones recurrentes	+	+
Retardo psicomotor	+	+
Convulsiones	-	-
Retardo en el crecimiento	+	+

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, et al. Trois cas de deletion partielle du bras court d' un chromosome 5. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1963; 257: 3098-102.
2. Álvarez R, Chima M, Madrid V, Gálvez E, Rivera M, Cervantes A. Síndrome de cri du chat: presentación de dos casos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003; 66:212-7.
3. Wu Q, Niebuhr E, Yang H, Hansen L. Determination of the 'critical region' for cat like cry of Cri-du-chat syndrome and analysis of candidate genes by quantitative PCR. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:475-85.
4. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:33.
5. Niebuhr E. The Cri du Chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet* 1978; 44:227-75.
6. Duarte AC, Cunha E, Roth JM, Ferreira FL, Garcias GL, Martino-Roth MG. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. *Genet Mol Res* 2004; 3:303-8.
7. Chang CY, Lin SP, Lin HY, Chen YJ, Kao HA, Yeung CY, et al. Cri du chat syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48:328-31.
8. Fang JS, Lee KF, Huang CT, Syu CL, Yang KJ, Wang LH, et al. Cytogenetic and molecular characterization of three-generation family with chromosome 5p terminal deletion. *Clin Genet* 2008; 73:585-90.
9. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Calí A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 2001; 38:151-8.
10. Hills C, Moller JH, Finkelstein M, Lohr J, Schimmenti L. Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatrics* 2006; 117:e924-7.
11. Laczmanska I, Stembalska A, Gil J, Czermarmazowicz H, Sasiadek M. Cri du chat syndrome determined by the 5p15.3 à pter deletion-diagnostic problems. *Eur J Med Genet* 2006; 49:87-92.
12. Harvard C, Malenfant P, Koochek M, Creighton S, Mickelson EC, Holden JJ, et al. A variant Cri du Chat phenotype and autism spectrum disorder in a subject with de novo cryptic microdeletions involving 5p15.2 and 3p24.3-25 detected using whole genomic array CGH. *Clin Genet* 2005; 67:341-51.
13. Cornish KM, Cross G, Green A, Willatt L, Bradshaw JM. A neuropsychological-genetic profile of atypical cri du chat syndrome: implications for prognosis. *J Med Genet* 1999; 36:567-70.
14. Simmons AD, Goodart SA, Gallardo TD, Overhauser J, Lovett M. Five novel genes from the cri-du-chat critical region isolated by direct selection. *Hum Mol Genet* 1995; 4:295-302.
15. Tsao CY, Wenger GD, Bartholomew DW. Cri du chat syndrome and complex karyotype in a patient with infantile spasms, hypsarrhythmia, nonketotic hyperglycinemia and heterotopia. *Am J Med Genet A* 2005; 134A:198-201.
16. Perfumo C, Cerruti Mainardi P, Calí A, Coucourde G, Zara F, Cavani S, et al. The first three mosaic cri du chat syndrome patients with rearranged cell times. *J Med Genet* 2000; 37:967-72.
17. Bakkum JN, Watson WJ, Johansen KL, Brost BC. Prenatal diagnosis of cri du chat syndrome with encephalocele. *Am J Perinatol* 2005; 22:351-2.
18. Vilard F, Robyr R, Hillion Y, Molina Gomes D, Selva J, et al. Dandy-Walker syndrome and corpus callosum agenesis in 5p deletion. *Prenat Diagn* 2005; 25:311.3.
19. Choong YF, Watts P, Little E, Beck L. Goldenhar and cri-du-chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome? *J AAPOS* 2003; 7:226-7.
20. McClellan MW, Golden WL, Wilson WG. Marfan and cri du chat syndromes in an 18-month-old child: evidence of phenotype interaction. *Clin Genet* 1994; 46:319-21.
21. Stathopulu E, Ogilvie CM, Flinter FA. Stathopulu E, Ogilvie CM, Flinter FA. Terminal deletion of chromosome 5p in a patient with phenotypical features of Lujan-Fryns syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 119A:363-6.