

# DELECIÓN PARCIAL 5p Y DUPLICACIÓN PARCIAL 5q DERIVADAS DE UNA INVERSIÓN PERICÉNTRICA FAMILIAR

Elena Mansilla<sup>1</sup>, Laura Rodríguez<sup>1,5</sup>, María Luisa Martínez-Fernández<sup>1</sup>, Ana Lara Palma<sup>2</sup>, Antonio Torres<sup>2</sup>, Leonor Morcillo<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Esteban Marfil<sup>3</sup>, María Luisa Martínez-Frías<sup>1,4,5</sup>.

<sup>1</sup> ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda. Jaén.

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Jaén. Jaén.

<sup>4</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

<sup>5</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

## Summary

### Title: Partial deletion 5p and partial duplication 5q due to paternal pericentric inversion.

During the meiotic process, most of the structural balanced chromosome alterations will affect either the specific chromosome pairing, or the chromosome and chromatids segregation, due to the number and type of chiasmata of the chromosomes implicated in those balanced rearrangements. Thus, the major clinical significance for normal carriers is the risk of transmission to their offspring unbalanced derivative.

Here we present a malformed newborn infant with an abnormal chromosome 5 consisting in a partial deletion 5p and a partial duplication 5q. This abnormal chromosome 5 was a recombinant chromosome derived from a large paternal pericentric inversion. The cytogenetic study of the family showed that there were some other members who were carriers of the same balanced inversion.

The clinical features of this patient are a mixture of some anomalies clearly related to the 5p deletion or "Cri-du-Chat" syndrome, like the crying and facial appearance, together with other that are describe on patients with 5q duplication, like the cardiac malformation. Nevertheless, he also shows some congenital defects as preauricular tags and anal atresia that, as far as we know, have not been previously described in patients with a similar chromosomal alteration.

A literature review was performed of the genes localize at the chromosome regions involve in the inversion, in an effort to establish a relation with the patient phenotype.

## Introducción

La pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5 (5p) se asocia fenotípicamente a uno de los síndromes de delección más frecuentes (1/50.000 nacidos vivos), el llamado síndrome de "Cri-du-Chat" o maullido de gato (OMIM 123450), debido al llanto característico que presentan los recién nacidos con esta alteración<sup>1-4</sup>. Los rasgos clínicos de este síndrome incluyen, aparte del llanto débil y monótono (que suele hacer sospechar el diagnóstico), microcefalia, cara redonda, hipertelorismo, epicantus, micrognatia, puente nasal prominente, retraso del crecimiento y un grave retraso psicomotor<sup>1,2,5</sup>.

Aproximadamente el 80-85% de los casos con síndrome de "Cri-du-Chat" son debidos a delecciones "de novo" que afectan sólo al brazo corto del cromosoma 5 (5p); un 10-15% son derivados de translocaciones de origen parental, por lo que existe además otro cromosoma involucrado en el reordenamiento; y menos del 5% de los casos son el resultado de una inversión familiar del cromosoma 5<sup>6</sup>. Esta

consiste en una alteración estructural que se produce a partir de dos puntos de rotura en el mismo cromosoma seguido de la inversión del segmento situado entre ambos puntos. Si el segmento invertido incluye el centrómero la inversión se denomina "pericéntrica" y cuando no lo incluye "paracéntrica". En las inversiones pericéntricas cuando los puntos de rotura son muy terminales, el segmento invertido es de gran tamaño y, como consecuencia, el patrón de bandas apenas se modifica, siendo difícil de diagnosticar mediante técnicas de citogenética convencional.

Los portadores de una inversión no suelen tener manifestaciones fenotípicas pero, durante la meiosis, el trozo invertido dificulta el apareamiento entre los cromosomas homólogos, dando lugar a la producción de gametos desequilibrados, tanto con pérdidas como con ganancias de segmentos de diferentes tamaños, lo que se traduce en historias reproductivas de múltiples abortos y/o niños con malformaciones.

En este artículo se describe un niño recién nacido con una alteración cromosómica derivada de una inversión

pericéntrica del cromosoma 5 de origen paterno. Además, se realiza una revisión de los genes localizados en las regiones del cromosoma 5 involucradas en la alteración cromosómica y su relación con el fenotipo que presenta el paciente.

### Caso Clínico

Recién nacido varón, producto de la segunda gestación de una pareja sana, cuyo primer embarazo resultó en un aborto espontáneo. Los padres son de etnia gitana y consanguíneos (primos hermanos), sus edades en el momento del nacimiento eran de 17 años la madre y 22 el padre. Entre los antecedentes del embarazo destaca una candidiasis vaginal, diagnosticada en la 8ª semana de gestación, que fue tratada con antimicóticos, así como dos episodios de infección del tracto urinario que requirieron tratamiento antibiótico.

El parto fue en la semana 38 mediante cesárea. El recién nacido pesó 2.450g (p3), tenía una talla de 49,5cm (p3-p10), y un perímetro cefálico de 32,5cm (p10-p25). En la exploración clínica neonatal se apreció un llanto que recordaba

al maullido de un gato y un fenotipo peculiar, que consistía en microrretrognatia, paladar ojival, boca pequeña con labios finos, filtrum largo, hipertelorismo con raíz nasal ancha, epicantus, apéndices preauriculares pequeños y pabellones auriculares displásicos (Figura 1a-d). Es importante resaltar, como se observa en la Figura 1d, la gran profundidad que muestra el paladar ojival producida por la rugosidad del mismo, lo que indica una disminución importante de los movimientos de la lengua y de la deglución durante la vida fetal, como consecuencia de la existencia de daño neurológico. Ambas manos tenían pliegue simiesco, y tanto la muñeca como los dedos se encontraban hiperflexionados (Figura 1e). Además, presentaba desplazamiento proximal del ano con atresia y fístula.

En la ecografía cerebral se identificó una colpocefalia y una agenesia parcial del cuerpo caloso, y la ecocardiografía detectó una tetralogía de Fallot.

### Estudio citogenético y molecular

Ante los hallazgos clínicos del recién nacido, se realizó un estudio citogenético de alta resolución (550-850 ban-

FIGURA 1. Fotos clínicas del paciente en el momento del nacimiento: a) de frente, b) de perfil, c) detalle del pabellón auricular displásico, d) se muestra que el paladar es ojival, e) hiperflexión de los dedos de las manos.



das) que mostró 46 cromosomas con fórmula sexual XY y un patrón de bandas en uno de los cromosomas del par 5 que sugería la existencia de una alteración en su brazo corto. Por este motivo, se aplicó la sonda de FISH (hibridación in situ con fluorescencia) específica del síndrome de "Cri-du-Chat", que marca en rojo la región crítica del síndrome en 5p12, y en amarillo la región terminal del brazo largo (5q) que permite reconocer a los dos cromosomas del par 5. El resultado puso de manifiesto (Figura 2) que uno de los cromosomas 5, era normal con una señal roja y una señal amarilla en brazo corto y brazo largo respectivamente, mientras que el otro cromosoma 5 no presentaba la señal roja y, sin embargo, tenía 2 señales amarillas (una en brazo corto y otra en brazo largo). Por lo tanto, en este cromosoma existía una delección del brazo corto (5p), que incluía la región crítica del síndrome, y una duplicación del brazo largo (5q).

Se realizó el cariotipo de alta resolución a los padres del recién nacido, que fue normal en la madre; mientras que en el padre mostró un patrón de bandas anómalo en uno de los cromosomas 5. Al aplicar técnicas de FISH con la sonda para la región del síndrome de "Cri-du-Chat" en el padre, se observó que uno de los cromosomas 5 era normal, con las señales roja y amarilla en posición correcta, pero el otro cromosoma 5 tenía la señal roja en el brazo largo y la amarilla en el brazo corto (Figuras 3 y 4) lo que indicaba que ese cromosoma 5 había sufrido una inversión pericéntrica. Por tanto el padre era portador de una inversión de gran ta-

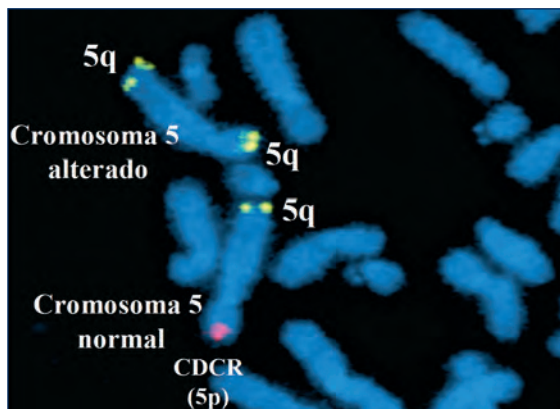
maño, cuya fórmula cromosómica era: 46, XY, inv(5)(p15.1;q35.1).ish inv(5)(CDCR+)tel(5q+). Como consecuencia, la alteración observada en el niño era un recombinante del cromosoma 5 invertido que se había producido durante la meiosis paterna, siendo su fórmula: 46,XY,rec(5)dup(5q)inv(5)(p15.1;q35.1). ish rec(5)(CDCR-)tel(5qx2)pat.

El estudio citogenético de otros familiares puso de manifiesto, que ambas abuelas (que son hermanas) y otros miembros de la familia, eran portadores de la misma inversión pericéntrica de un cromosoma 5 (Figura 5).

## Discusión

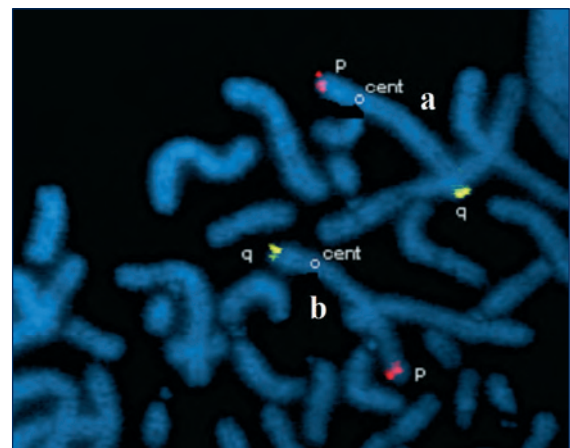
La inversión pericéntrica del cromosoma 5 puede dar lugar a diferentes recombinantes, dependiendo del tamaño del segmento invertido, y del número y tipo de intercambios cromosómicos (quiasmas) producidos durante la meiosis. En este paciente el recombinante formado dio lugar a la pérdida de la región crítica del síndrome de "Cri-du-Chat" y a la duplicación de la región subtelomérica 5q. Las características clínicas de los 11 casos descritos en la literatura con un recombinante similar al que aquí se describe se resumen en la Tabla 1<sup>4,7-14</sup>. Como se muestra en esta Tabla, la mayoría son recién nacidos a término (8/10), de los cuales 7 tienen un peso al nacimiento inferior a 2.500g (7/8). El único recién nacido a término con un peso adecuado (2.950g),

FIGURA 2. Resultados del FISH del propositus.



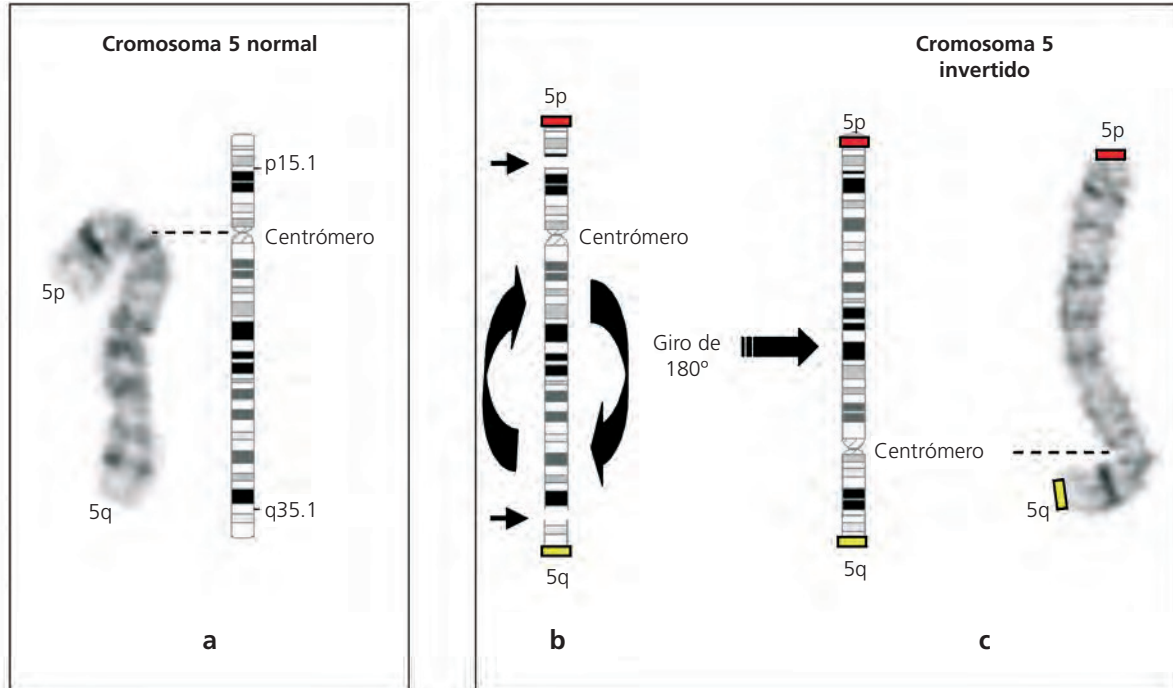
Se observa un cromosoma 5 normal que se marca con una señal amarilla en la parte final del brazo largo (5q), y con una señal roja en brazo corto (5p) correspondiente a la región crítica del síndrome de Cri-du-Chat (CDCR). Mientras el cromosoma 5 alterado, ha perdido la señal roja y tiene doble amarilla, indicando una delección de 5p y una duplicación de 5q.

FIGURA 3. Resultados del FISH del padre.



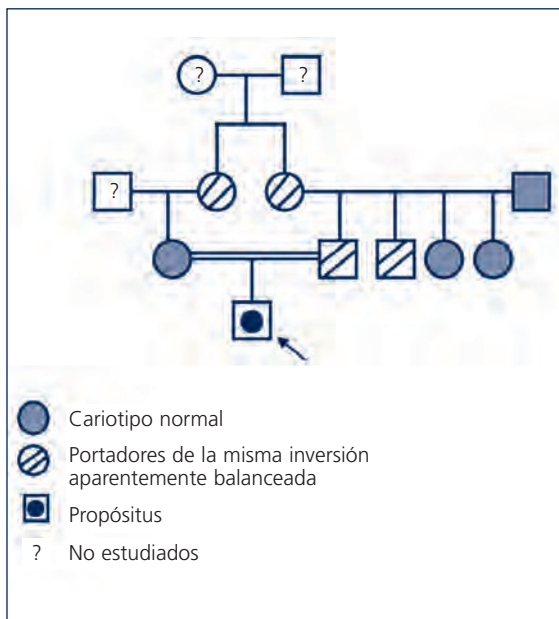
a) Cromosoma 5 normal, se marca con una señal roja el brazo corto (5p), y con una señal amarilla la parte final del brazo largo (5q), b) Cromosoma 5 invertido, la señal roja en lugar de estar en el brazo corto, está en el brazo largo y la señal amarilla en lugar de estar en el brazo largo, está en el brazo corto.

FIGURA 4. Esquema de la inversión del cromosomas 5 del padre.



a) Idiograma y cromosoma 5 normales, b) Idiograma en el que se representa la formación de la inversión pericéntrica, con dos puntos de rotura en las regiones terminales de brazo corto y brazo largo (5p y 5q), seguida de la inversión del segmento situado entre ambos puntos, c) Idiograma y cromosoma 5 invertidos.

FIGURA 5. Árbol genealógico.



es el que presenta un menor tamaño tanto del segmento monosómico como del trisómico. La microcefalia es un rasgo casi constante (11/12), ya que el único que no presenta dicha característica es nuestro paciente, aunque es muy probable que la desarrolle durante su evolución clínica. Otras manifestaciones comunes son el retraso psicomotor (8/8) y los defectos cardiacos (11/12).

### Delección 5p

Desde que, en el año 1978, Niebuhr<sup>2</sup> publicara una serie de 35 pacientes definiendo, mediante cariotipo convencional, la región crítica del síndrome de "Cri-du -Chat" a nivel de la región terminal 5p15.2-p15.3, se han realizado múltiples estudios intentando delimitar las regiones responsables de las diferentes manifestaciones clínicas asociadas a la delección 5p (llanto débil y monótono, microcefalia, dismorfias faciales, retraso del crecimiento y un grave retraso psicomotor)<sup>1,2,5</sup>. El último de estos trabajos lo realizaron Zhang y cols.<sup>15</sup> en el año 2005, estudiando 94 pacientes mediante hibridación genómica comparada (CGH), lo que les permi-

TABLA 1  
RASOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON MONOSOMÍA 5p Y TRISOMÍA 5q DERIVADOS DE UNA INVERSIÓN FAMILIAR.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	BEHMER [1984]	SCHROEDER Y COLS. [1986]	KUMAR Y COLS. [1987]	SONODA Y COLS. [1989]	CHERNOS Y COLS. [1992]	OMO Y COLS. [1993]	LEVY Y COLS. [2002]	BOGIAN Y COLS. [2005]	AKALIN Y COLS. [2006]	PRESENTE CASO	TOTAL	%
Origen parental	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	12	
Region monosómica	5p?	5p?	5p?	5p?	5p?	5p?	5p?	5p?	5p15.1-pter	5p15.3-pter	5p15.33-pter	5p14-pter	5p15.1-pter		
Region trisómica	5q33-qter	5q33-qter	5q33-qter	5q35-qter	5q35-qter	5q35-qter	5q35-qter	5q35-qter	5q35.1-pter	5q34-qter	5q35.3-qter	5q33-qter	5q35.1-pter		
Citogenética molecular	no	no	no	no	no	no	no	no	?	CGH	FISH/CGH	FISH/CGH	FISH		
Semanas de gestación	A término	A término	A término	A término	A término	A término	A término	A término	?	31	A término	A término	A término	8/10	
Peso al nacimiento	2360	2010	2020	2268	1950	2268	2340	2340	?	1330	2950	2350	2450		
Microcefalia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	11/12	91.66%
Frente prominente	?	?	?	-	+	-	+	+	+	+	+	+	?	4/5	80%
Orejas de implantación baja	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+	?	8/8	100%
Nariz bulbosa	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	?	8/9	88.88%
Filtrum corto	?	?	?	+	+	+	?	?	?	+	+	-	-	3/5	60%
Clinodactilia	-	+	+	+	+	+	-	-	?	+	+	?	?	5/7	71.43%
Anomalías cardíacas	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-	+	+	11/12	91.66%
Retraso del crecimiento	+	+	+	+	?	+	?	?	?	+	?	?	?	6/6	100%
Retraso del desarrollo psicomotor	+	+	+	+	?	+	?	?	+	+	+	?	?	8/8	100%

?: Dato no especificado

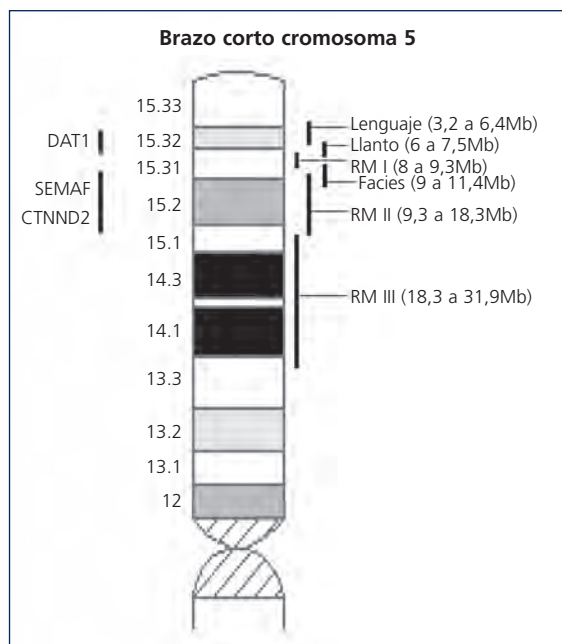
tió establecer una correlación entre algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome y las distintas regiones del brazo corto del cromosoma 5, que se han resumido en la Figura 6:

- *La región asociada al retraso del lenguaje* es la más distal y se ha situado a una distancia del telómero de entre 3,2-6,4Mb. A este nivel se encuentra el gen DAT1 (transportador de dopamina tipo1) como posible gen relacionado con el déficit en el habla, que se expresa en varias regiones del cerebro y desempeña un importante papel como regulador de la neurotransmisión dopaminérgica<sup>16</sup>.
- *La región asociada al llanto* ("maullido de gato") se ha situado a 6-7,5Mb del telómero. Se considera que este llanto tan peculiar, que presentan los pacientes con síndrome de "Cri-du-Chat", no es debido a alteraciones en la estructura de la laringe sino a alteraciones en su función, por lo que es posible que a este nivel existan genes involucrados con su fisiología<sup>17</sup>.
- *Región asociada al retraso mental (RM)*: aunque en la mayoría de los pacientes la gravedad del retraso mental se correlaciona con el tamaño de la deleción, esto no siempre es así. De hecho, Zhang y cols<sup>15</sup> sugieren la existencia de 3 regiones relacionadas con el retraso mental, a las que llaman RMI, RMII, RMIII. La región RMI, es la más distal de las tres, se sitúa a 8-9,3Mb del telómero, y su deleción produciría un RM moderado; más proximal se localiza la región RMII cuya deleción daría lugar a un RM leve, mientras que la región RMIII es la más proximal y la de mayor tamaño y su deleción no se asocia a un patrón de retraso mental distinguible. Se han propuesto los genes SEMAF (Semaforina F) y CTNND2 (Delta Catenina 2), localizados en 5p15.2, como responsables del retraso mental asociado a la deleción de la región RMII; el primero de ellos está involucrado en la orientación del axón durante el desarrollo neuronal, y el segundo codifica una proteína específica de la neurona que se expresa precozmente en el desarrollo embrionario y parece estar relacionada con la migración celular<sup>18,19</sup>.
- *La región asociada a las dismorfias faciales* se ha localizado en una única región situada a 9-11,4 Mb del telómero.

### Duplicación 5q

Los rasgos más comunes asociados a la duplicación distal 5q aislada incluyen: microcefalia, dismorfias faciales (hendiduras antimongoloides, estrabismo, puente nasal prominente y orejas displásicas de implantación baja), craneosinostosis, braquidactilia y/o clinodactilia, anomalías cardíacas, y retra-

FIGURA 6. Idiograma del brazo corto del cromosoma 5 (5p).



A la derecha, definición de las diferentes regiones cromosómicas asociadas a las manifestaciones fenotípicas del Síndrome de Cri-du-Chat, mediante CGH, incluyendo entre paréntesis sus distancias al telómero en megabases (Zhang y cols, 2005). A la izquierda los posibles genes candidatos responsables del retraso del lenguaje (DAT1) y del retraso mental asociado a la región RMI.

so del crecimiento y psicomotor<sup>9,20</sup>. Sólo hemos identificado 11 casos publicados con duplicación 5q terminal aislada<sup>21-27</sup>, lo que dificulta poder establecer relaciones genotipo-fenotipo. Además, los segmentos trisómicos comprenden diferentes regiones del brazo largo (5q) y han sido definidos, en la mayoría de los casos, mediante técnicas de citogenética convencional<sup>4,27</sup>. A pesar de ello, se han establecido una serie de posibles genes candidatos para algunas de las manifestaciones clínicas descritas en estos pacientes (cardiopatías congénitas, microcefalia, talla baja, y craneosinostosis), representados en la Figura 7.

Las anomalías cardíacas que incluyen estenosis de la válvula aórtica<sup>21</sup>, comunicación interauricular<sup>23</sup>, cardiopatía compleja<sup>24</sup> y defectos del tabique interventricular<sup>25</sup>, se han relacionado con el gen NKX2-5 (Cardiac-specific Homeobox) localizado en la región 5q34-q35.1, que juega un papel crucial durante el desarrollo embrionario del corazón a través de la activación del péptido natriurético atrial, que es esencial para la correcta tabicación cardíaca. Se ha obser-

vado que tanto deleciones como mutaciones de este gen NKX2-5, son causa de anomalías cardíacas, sobre todo de defectos del tabique interauricular, tetralogía de Fallot y trastornos de la conducción. El hecho de la presencia de cardiopatías en las duplicaciones 5q podría explicarse por efecto de la dosis génica, ya que se ha propuesto que el incremento de la expresión de este gen daría lugar también a defectos cardíacos<sup>28,29</sup>. El caso que aquí se describe tiene una duplicación del segmento 5q35.1-qter, que podría generar una sobreexpresión del gen NKX2-5 y explicar la aparición de la tetralogía de Fallot.

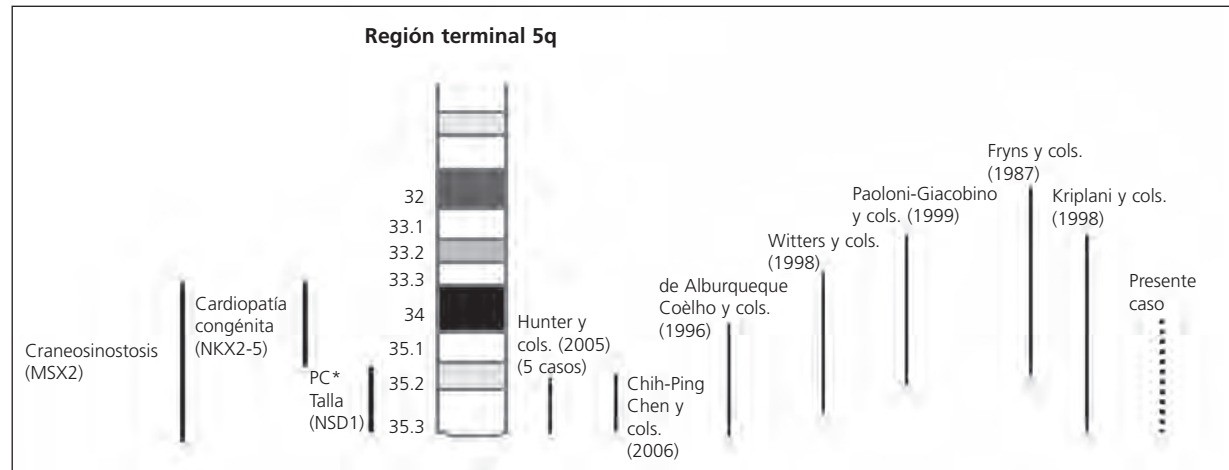
Se ha sugerido que la microcefalia y la estatura corta podrían relacionarse con el gen NSD1 (gen regulador de los receptores de esteroides) localizado en 5q35.2-q35.3. Mutaciones de este gen causan el síndrome de Sotos (OMIM 117550) que cursa con gigantismo cerebral, macrocefalia y sobrecrecimiento<sup>30,31</sup>. Sin embargo, los pacientes con duplicación 5q presentan microcefalia y talla baja, por lo que algunos autores han sugerido que la sobreexpresión de dicho gen podría producir un fenotipo contrario a las mutaciones o deleciones del mismo<sup>27</sup>. Sin embargo, nuestro paciente con una duplicación del segmento 5q35.1-qter no muestra, en el momento del nacimiento, ni microcefalia ni talla corta, aunque es probable que pueda desarrollarlas durante su crecimiento.

La craneosinostosis se ha observado en algunos pacientes con duplicación 5q<sup>26</sup>, y podría estar relacionada con la sobreexpresión del gen MSX2 (Muscle Segment Homeobox) que esta involucrado en la osificación de la calota y mapeado en 5q34-q35<sup>32-36</sup>. No obstante, como se observa en la Figura 7, la región que se propone para su localización es muy amplia, y el hecho de que nuestro paciente con una duplicación 5q35.1-qter, no esté afectado, podría indicar una localización más proximal del gen al centrómero.

Otras manifestaciones descritas en algunos de los pacientes con duplicación 5q son: hernias inguinales, anomalías renales, y polidactilia<sup>21-25,27</sup>. Hasta ahora no se han definido genes candidatos relacionados con estas alteraciones, ya que se trata de casos aislados.

En el paciente que aquí se describe es difícil definir qué manifestaciones clínicas son debidas a la deleción 5p y cuales a la duplicación 5q, ya que ambas alteraciones comparten algunas manifestaciones clínicas. No obstante las dismorfias faciales y el maullido de gato son característicos de la deleción 5p, y la cardiopatía congénita es más frecuente en la duplicación 5q. Un aspecto a resaltar, es la existencia en el propositus de apéndices preauriculares y atresia de ano, defectos que no han sido descritos anteriormente en otros pacientes con un recombinante similar, lo cual podría explicarse por los tamaños de las regiones ganadas y pérdidas. De hecho, hasta hace poco tiempo sólo se diag-

FIGURA 7. Idiograma de la región terminal del brazo largo del cromosoma 5 (5q).



A la derecha, los fragmentos implicados en cada uno de los trabajos publicados con duplicación 5q aisladas. Con línea discontinua, se ha incluido el fragmento duplicado en nuestro paciente. A la izquierda, las regiones cromosómicas en las que se han localizado los posibles genes candidatos.

\* PC: Perímetro cefálico.

nosticaban aquellas alteraciones cromosómicas que eran visibles con microscopía óptica (>4-5 Mb), y la variabilidad clínica existente entre pacientes que aparentemente tenían la misma alteración, se explicaba por la probable diferencia en el tamaño de los segmentos cromosómicos ganados y/o perdidos. Actualmente, con el continuo avance de las técnicas moleculares, y sobre todo con el descubrimiento de la compleja estructura funcional del genoma, se podría comprobar, entre otras cosas, si las alteraciones son iguales, si son realmente balanceadas, diagnosticar alteraciones cromosómicas cada vez más pequeñas, definir regiones críticas, y determinar los genes presentes en dichas regiones.

## Referencias

- Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet* 1978a;44:227-275.
- Niebuhr E. Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. *Hum Genet* 1978b;42:143-156.
- Higurashi M, Oda M, Iijima K, Iijima S, Takeshita T, Watanabe N, Yoneyama K. Livebirths prevalence and follow-up of malformations syndromes in 27,472 newborns. *Brain Dev* 1990;12:770-773.
- Levy B, Dunn TM, Kern JH, Hirschhorn K, Kardon NB. Delineation of the dup 5q phenotype by molecular cytogenetic analysis in a patient with dup5q/del5p (Cri du Chat). *Am J Med Genet* 2002;108:192-197.
- Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *CR Acad Sci Paris* 1963;257:3098-3102.
- Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U, Rojas K, Meyer M, Wasmuth JJ. Molecular and phenotypic mapping of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet* 1994;3:247-252.
- Beemer FA, de France HF, Rosina-Angelista IJ, Gerards LJ, Cats BP, Guyt R. Familial partial monosomy 5p and trisomy 5q; three cases due to paternal pericentric inversion 5(p15.1q33.3). *Clin Genet* 1984;26:209-215.
- Schoreder HW Jr, Forbes S, Mack L, Davis S, Norwood TH. Recombination aneusomy of chromosome 5 associated with multiple severe congenital malformations. *Clin Genet* 1986;30:285-292.
- Kumar D, Heath PR, Blank CE. Clinical manifestations of trisomy 5q. *J Med Genet* 1987;24:180-184.
- Sonoda T, Kawaguchi K, Ohba K, Madokoro H, Ohdo S. Partial monosomy 5p and partial trisomy 5q due to paternal pericentric inversion 5(p15.1q35.1). *Jinrui Idengaku Zasshi* 1989;34:129-134.
- Chernos JE, Fowlow SB, Cox DM. Cri du chat syndrome due to meiotic recombination in a pericentric inversion 5 carrier. *Clin Genet* 1992;41:266-269.
- Ono K, Ohashi Y, Nakano H, Togashi H, Kannari Y, Isono S. Partial monosomy 5p and partial trisomy 5q due to paternal pericentric inversion of chromosome 5. *Jpn J Hum Genet* 1993;38:319-328.
- Bocian E, Suchenek K, Obersztyn E, Nowakowska B, Mazurczak T. Recombination aneusomy of subtelomeric regions of chromosome 5, resulting from a large familial pericentric inversion inv(5)(p15.33q35.3). *J Appl Genet* 2005;46:109-114.
- Akalin I, Yazarbas K, Akgul N, Babaoglu E, Akay GG, Dyer S, Kutlay NY, Ruhi HI, Kog G, and Tukun A. Del5p/dup5q in a 'Cri du Chat' patient without parental chromosomal rearrangement. *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:1016-1020.

15. Zhang X, Snijders A, Segraves R, Zhang X, Niebuhr A, Albertson D, Yang H, Gray J, Niebuhr E, Bolund L, Pinkel D. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2005;76: 312-326.
16. Shimada S, Kitayama S, Walther D, and Uhl G. Dopamine transporter mRNA: Dense expression in ventral midbrain neurons. *Mol Brain Res* 1992;13: 359-362.
17. Church DM, Bengtsson U, Nielsen KV, Wasmuth JJ, Niebuhr E. Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. *Am J Hum Genet* 1995;56:1162-1172.
18. Simmons AD, Puschel AW, McPherson JD, Overhauser J, Lovett M. Molecular cloning and mapping of human Semaphorin F from the cri-du chat candidate interval. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:685-91.
19. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik SK. Hemizyosity of  $\beta$ -catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 2000;63: 157-64.
20. Rodewald A, Zankl M, Gley EO, Zang KD. Partial trisomy 5q: Three different phenotypes depending on different duplication segments. *Hum Genet* 1980;55:191-198.
21. Fryns JP, Kleczkowska A, Borghgraef M, Raveschot J, Van den Berghe H. Distinct dysmorphic syndrome in a child with inverted distal 5q duplication. *Ann Genet* 1987;30:186-188.
22. de Albuquerque Gelho K-EF, Egashira M, Kato R, Fujimoto M, Matsumoto N, Rerkamnuaychoke B, Abe K, Harada N, Ohashi H, Fukushima Y, Niikawa N. Diagnosis of four chromosome abnormalities of unknown origin by chromosome microdissection and subsequent reverse and forward painting. *Am J Med Genet* 1996;63:468-471.
23. Kriplani A, Banerjee N, Jobanputra V, Kucheria K. Mosaic partial trisomy of chromosome 5 (q33-qter) associated with fetal polycystic kidneys. *Acta Genet Med Gemellol* 1998;47:125-129.
24. Witters I, Van Buggenhout G, Moerman P, Fryns JP. Prenatal diagnosis of de novo distal 5q duplication associated with hygroma colli, fetal oedema and complex cardiopathy. *Prenat Diagn* 1998;18:1304-1307.
25. Paolino-Giacobino A, Bottani A, Dahoun SP. Pure partial trisomy 5q33-5q35 resulting from the adjacent-1 segregation of a paternal (5;14)(q33;p12) translocation. *Ann Genet* 1999;42:166-169.
26. Hunter AGW, Dupont B, McLaughlin M, Hinton L, Baker E, Ade's L, Haan E, Schwartz CE. The Hunter-McAlpine syndrome results from duplication 5q35-qter. *Clin Genet* 2005;67:53-60.
27. Chih-Ping C, Shuan-Pei L, Chyi-Chyang L, Yann-Jang C, Schu-Rern C, Yueh-Chun L, Lie-Jiau H, Chen-Chi L, Chen-Wen P, and Wayseen W. Molecular Cytogenetic Analysis of De Novo dup(5)(q35.2q35.3) and Review of the Literature of Pure Partial Trisomy 5q. *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:1594-1600.
28. Schott J-J, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman CE, Seidman JG. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998;281:108-111.
29. Reamon-Buettner SM, Borlak J. Somatic NKX2-5 mutations as a novel mechanism of disease in complex congenital heart disease. *J Med Genet* 2004;41:684-690.
30. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, Ohashi H, Naritomi K, Tsukahara M, Makita Y, Sugimoto T, Sonoda T, Hasegawa T, Chinen Y, Tomita H, Kinoshita A, Mizuguchi T, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Fukushima Y, Niikawa N, Matsumoto N. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002;30:365-366.
31. Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K, Makita Y, Kondoh T, Ogata T, Hasegawa T, Nagai T, Touyama M, Shenhav R, Ohashi H, Medne L, Shiihara T, Ohtsu S, Kato Z, Okamoto N, Nishimoto J, Lev D, Miyoshi Y, Ishikiriya S, Sonoda T, Sakazume S, Fukushima Y, Kurosawa K, Cheng JF, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: Low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003;22:378-387.
32. Jabs EW, Muller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB, Snead ML, Maxson R. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993;75:443-450.
33. Li X, Ma L, Snead M, Haworth I, Sparkes R, Jackson C, Warman M, Mulliken J, Maxson R, Muller U, Jabs E. A mutation in the homeodomain of the MSX2 gene in a family affected with craniosynostosis, Boston type. (Abstract) *Am J Hum Genet* 1993;53 (suppl.):A213.
34. Muller U, Warman ML, Mulliken JB, Weber JL. Assignment of a gene locus involved in craniosynostosis to chromosome 5qter. *Hum Molec Genet* 1993;2:119-122.
35. Van der Burgt CJAM, Merx GFM, Janssen AH, Mulder JC, Suijkerbuijk RF, Smeets, DFCM. Partial trisomy for 5q and monosomy for 12p in a liveborn child as a result of a complex five breakpoint chromosome rearrangement in a parent. *J Med Genet* 1992;29:739-741.
36. Warman ML, Mulliken J.B, Hayward PG, Muller U. Newly recognized autosomal dominant disorder with craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1993;46:444-449.