

PACIENTE CON SÍNDROME DE CRI-DU-CHAT Y DE BECKWITH-WIEDEMANN ORIGINADOS POR UN DERIVADO DE TRANSLOCACION PATERNA

M^a Luisa Martínez-Fernández^{1,2}, M^a Isabel Aceña², Alexandra MacDonald², Fernando Centeno Malfaz³, Alicia Delicado^{1,4}, María Palomares^{1,4}, Pablo Lapunzina^{1,4}, M^a Luisa Martínez-Frías^{1,2,5}.

¹CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

²ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

³Servicio de Pediatría, Hospital Río Hortega. Valladolid

⁴Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁵Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Patient with Cri-du-chat and Beckwith-Wiedemann Syndromes originating from a paternal translocation.

Cri-du-Chat syndrome (CdCS) is one of the most common deletion syndromes (1/15,000-1/50,000 live births) caused by the loss of material from the short arm of chromosome 5 (5p). Although the breakpoints are variable, the CdCS critical region has been shown to be located at 5p15.2 as microdeletions of this region as well as larger deletions of varying sizes, produce the phenotype associated with this syndrome. Patients born with CdCS usually present with microcephaly, round face, hypertelorism, epicanthic folds, micrognathia, large nasal bridge, growth delay, and severe psychomotor retardation. However, the main distinguishing feature of this syndrome is the characteristic cry: a high-pitched, monotonous, cat-like cry.

Approximately 80% of patients with CdCS have "de novo" deletions, 10% present with a derivative chromosome from a parental translocation that results in monosomy 5p with trisomy of the other chromosome involved in the rearrangement, and 10% are caused by rarer chromosome alterations, such as inversions.

The second disorder of interest, Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), has a frequency of 1 in 13,700 live born children and is the most common of the overgrowth syndromes. It is characterised by macrosomia, hemihyperplasia, macroglossia, abdominal wall defects (omphalocele, umbilical hernia, diastasis recti), earlobe creases, visceromegaly, neonatal hypoglycemia, and a predisposition to embryonal malignancies such as hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, and Wilms tumour.

The etiology of BWS is very complex, involving genetic and epigenetic processes within the p15 region in the short arm of chromosome 11. Up to 60 % of patients with BWS have an epigenetic error in one of the *imprinting* centers in 11p15 (caused by loss or gain of methylation), approximately 20% have uniparental disomy (UPD), 10% have mutations of the CDKN1C gene, and only 2% of cases have chromosome rearrangements affecting 11p. The majority of these alterations result from the unbalanced segregation of a parental translocation or inversion, and when the disorder is caused by the inheritance of a balanced rearrangement, the alteration is always maternally-derived. To assess the recurrence risk, it is very important to identify the type of mechanism causing the syndrome, although in 10-15% patients the etiology for BWS remains unidentified.

In this article, we present a newborn female with a derivative chromosome 5, resulting from a paternal translocation involving chromosomes 5 and 11. This has resulted in the proband having partial monosomy for 5p and partial trisomy for 11p, producing a clinical picture in which the features of both CdCS and BWS are observed. The baby presented with a strange cry, dysmorphic features, (including epicanthic folds, long palpebral fissures, broad nasal bridge with small nose, and microretrognathia), macroglossia, short neck, bell-shaped thorax with widely-spaced, asymmetrical nipples, single-palmar crease on both hands, long feet with malposition of the toes, and anteriorly displaced anus. She also showed generalized hypotonia and neonatal persistent hypoglycemia.

Although high-resolution G-banded chromosome studies showed an apparently normal, female karyotype, a FISH screening of the subtelomeric regions of all chromosomes showed monosomy for 5p and trisomy for 11p. Further FISH investigation with a probe specific for the CdCS critical region confirmed this locus to be deleted. Parental studies detected the presence of an apparently balanced translocation between chromosomes 5 and 11 in the father. Molecular analysis using microsatellites was carried out showing a deletion of 15.93 Megabases (Mb) on chromosome 5 and a deletion of 10.87 Mb on chromosome 11, both of paternal origin. Although there are six previous published cases that originated from similar paternal translocations, the altered chromosome regions are of different sizes, and the current infant seems to be the first in which the clinical characteristics of both CdCS and BWS are recognized.

Introducción

El síndrome de Cri-du-Chat (SCdC) (OMIM 123450) es uno de los síndromes de deleción más frecuentes (1/15.000-1/50.000 nacidos vivos)^{1,2}, originado por la pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5 (5p). La región cromosómica crítica del SCdC se ha localizado a nivel de la banda 5p15.2, de modo que tanto microdeleciones de esa región, como deleciones de distintos tamaños que la involucren, van a producir los rasgos clínicos propios del síndrome. Al nacimiento los pacientes con SCdC presentan microcefalia, cara redonda, hipertelorismo, epicantus, micrognatia, puente nasal prominente, retraso del crecimiento y un grave retraso psicomotor. Además tienen un llanto característico, débil y monótono, que recuerda al maullido de un gato y que suele hacer sospechar el síndrome². Aproximadamente el 80% de los pacientes con SCdC tienen deleciones "de novo", un 10% presentan derivados de translocación de origen parental que afectan al cromosoma 5 junto con trisomías del otro cromosoma involucrado en el reordenamiento; y un 10% de los casos son el resultado de alteraciones citogenéticas menos frecuente, tales como inversiones¹.

Por otra parte, el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) (OMIM 130650), tiene una frecuencia de 1 en 13.700 niños recién nacidos, es el síndrome más frecuente de todos los que se asocian a sobrecrecimiento^{3,5}. Clínicamente se caracteriza por macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia, defectos de pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diastasis del recto), surcos en los lóbulos de las orejas, visceromegalia, hipoglucemia neonatal y riesgo para el desarrollo de tumores como hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms⁴.

La etiología del SBW es muy compleja, involucrando procesos genéticos y epigenéticos de la región p15 del brazo corto del cromosoma 11⁶. Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen un error epigenético en uno de los dos centros de *imprinting* en 11p15, por pérdida o ganancia de metilación, el ~20% tienen disomía uniparental (DUP), el ~10% tienen mutaciones en el gen CDKN1C y sólo el ~2% tienen alteraciones cromosómicas estructurales afectando al brazo corto del cromosoma 11 (11p). La mayoría de estas alteraciones que afectan al cromosoma 11 son el resultado de una segregación desbalanceada de una translocación, o de una inversión de origen paterno. Sin embargo, cuando los pacientes con SBW heredan alteraciones balanceadas, siempre son de origen materno. Aún así, en el 10-15% de los pacientes con SBW, la etiología sigue siendo desconocida al no tener alguna de las anteriores causas⁴. Por tanto, pa-

ra establecer el riesgo de recurrencia es muy importante tratar de determinar el tipo de proceso causante del síndrome en cada paciente³.

En este trabajo presentamos una niña recién nacida con una alteración cromosómica que afecta a los cromosomas 5 y 11. Esta alteración origina un cuadro clínico en el que se reconocen las manifestaciones de los dos síndromes, SCdC y SBW.

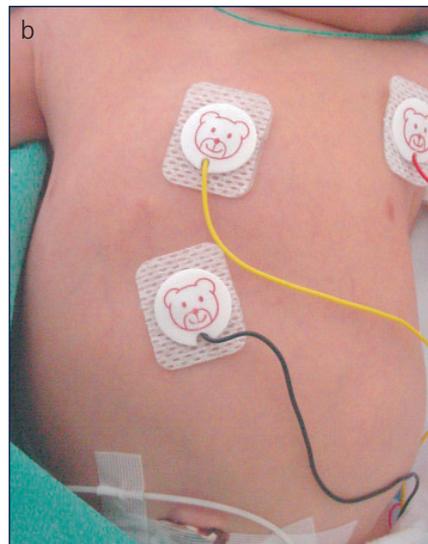
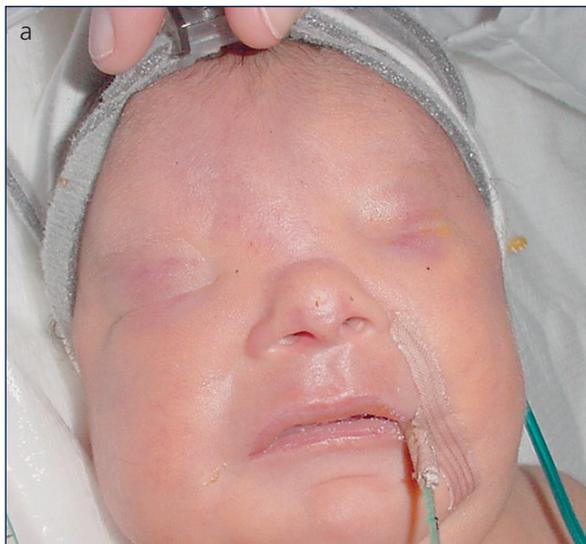
Caso Clínico

Se trata de una niña nacida a las 36 semanas de gestación, producto del primer embarazo de una madre de 35 años y de un padre de 40 años, sanos y no consanguíneos. Entre los antecedentes del embarazo destaca un polihidramnios. La recién nacida pesó 2.670g (25<p<50), tenía una talla de 48 cm (50<p<75) y un perímetro cefálico de 31,5 cm (p25). Presentó un Apgar al minuto de 5 y de 8 a los 5 minutos. En la exploración clínica neonatal se apreció un llanto débil y un fenotipo peculiar (Fig. 1a) que consistía en telecantus, epicantus, blefarofimosis, hendiduras palpebrales alargadas, raíz nasal ancha y nariz pequeña, microretrognatia, macroglosia, cuello corto, tórax acampanado con mamilas separadas y asimétricas (Fig. 1b), inclusión de pulgares con pliegue palmar único en ambas manos (Fig. 1c), pies alargados con malposición de dedos bilateral (Fig. 1d,e) y ano anterior (Fig. 1f). Además, presentaba hipotonía generalizada e hipoglucemia persistente. Se realizó una ecografía abdominal que mostró el riñón derecho ectópico de tamaño y características ecográficas normales. A los pocos minutos de vida, inicia distrés respiratorio con taquipnea y tiraje intercostal y subcostal, que requirió oxigenoterapia.

En dos ecografías cerebrales realizadas al tercer y octavo día de vida, se detectó dilatación asimétrica del ventrículo lateral izquierdo e imagen quística de 6x2mm. A los 15 días de vida el fondo de ojo mostró atrofia de papila bilateral, siendo mayor en el ojo izquierdo.

A los 20 días de vida, la resonancia magnética nuclear (RMN) mostró atrofia pontocerebelosa y discreta atrofia de ambos lóbulos temporales, con lesiones quísticas de 3mm a nivel de la cadena de ambos núcleos caudados, de probable origen isquémico. Al mes de vida tras sufrir un nuevo empeoramiento respiratorio, se realizó una ecocardiografía que puso de manifiesto un ductus arterioso persistente moderado, hipertensión pulmonar y dudosa imagen membranosa a nivel del istmo aórtico, motivo por el cual se trasladó al Hospital Universitario La Paz para valorar su cirugía.

FIGURA 1. Fotos clínicas de la paciente en el momento del nacimiento: a) Aspecto facial con rasgos dismórficos apreciables (ver texto), b) tórax acampanado con mamilas separadas, c) detalle del pliegue palmar único transverso en una de las manos, d) y e) pies alargados con mal posición de dedos bilateral, f) ano anterior.



Estudios Citogenético y Molecular

Se realizó un cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) que mostró un resultado normal con 46 cromosomas y fórmula sexual XX. Para completar el estudio citogenético se llevó a cabo el análisis de las regiones subteloméricas de todos los cromosomas mediante técnicas de hibridación "in situ" fluorescente (FISH) con el kit Cromoprobe Multiprobe-T System (Cytocell). El resultado mostró una monosomía de la región subtelomérica de un cromosoma del par 5 y una trisomía de la región subtelomérica de un cromosoma del par 11 (Figs. 2a,b). Se realizó el análisis de FISH con la sonda específica para el SCdC, localizado a nivel de la banda 5p15.2, detectándose la ausencia de señal en el cromosoma 5 alterado (Fig. 2c). Este resultado demuestra que la delección de la región subtelomérica incluía la región crítica del SCdC y, por tanto, afectaba desde al menos la banda p15.2, hasta el final del brazo corto del cromosoma 5.

Los resultados del cariotipo de alta resolución y el análisis de FISH con las sondas específicas para las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11, realizados a los padres de la niña, fueron normales en la madre. Por el contrario, el padre era portador de una translocación aparentemente balanceada entre las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11. En la Fig. 3 se muestran los resultados obtenidos en el padre, observándose que la señal del brazo corto del cromosoma 11 (11p) se sitúa en un cromosoma 5 (Fig.3a) y la señal del brazo corto del cromosoma 5 (5p) se sitúa en un cromosoma 11 (Fig.3b). Por tanto, la niña había heredado el cromosoma 5 derivado de la translocación paterna, que le generaba monosomía 5p (responsable del SCdC), ya que sólo uno de los cromosomas 5 tenía esa región, pero al llevar en su lugar la región del cromosoma 11, generaba la trisomía de esa región del cromosoma 11(p), responsable del SBW.

El análisis molecular con microsatélites, mostró que el tamaño de la delección del cromosoma 5 era de 15.93 megabases (Mb) (Tabla 1) y la duplicación del cromosoma 11 de 10.87 Mb (Tabla 2), ambos de origen paterno.

La Fig. 4 representa el árbol genealógico del paciente en el que se muestra el estudio citogenético de otros familiares, entre los que se identificó los que eran portadores de la misma translocación entre los cromosomas 5 y 11.

Discusión

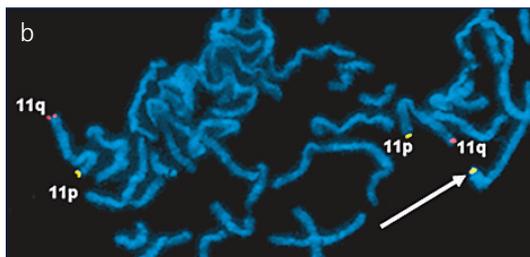
Las regiones subteloméricas son muy ricas en genes⁷ y pueden tener alteraciones y reordenamientos que no son visibles mediante el análisis citogenético convencional. Es-

tos sólo son detectables con técnicas de citogenética molecular (FISH, MLPA...), y pueden dar lugar a delecciones y duplicaciones. Se conocen más casos con delecciones de

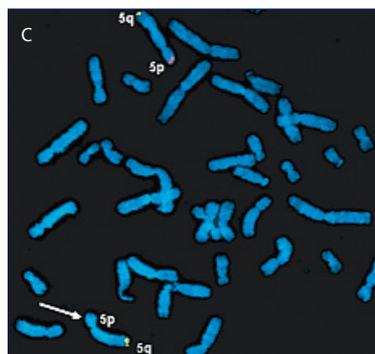
FIGURA 2. FISH de la propositus con las sondas específicas de las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11.



a) Existe ausencia de la señal amarilla (brazo corto) en un cromosoma del par 5, indicando que hay una monosomía de esa zona.

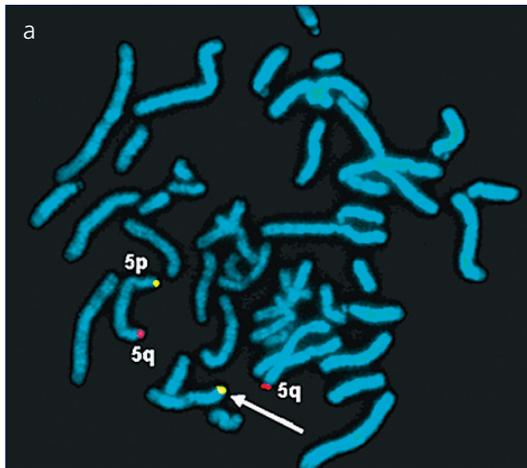


b) Existen tres señales amarillas, dos en el cromosoma 11, y la tercera en el cromosoma 5, y por tanto, existe una trisomía de esa región del cromosoma 11(p).

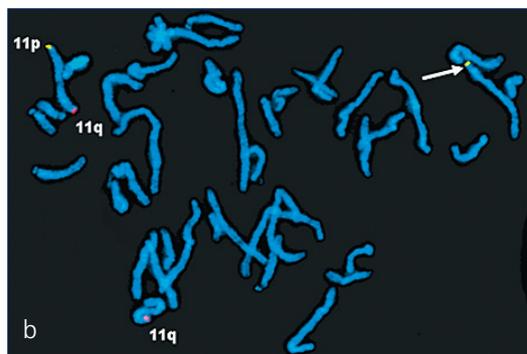


c) FISH con la sonda específica para el síndrome de Cri-du-Chat (región 5p15.2), en la que se aprecia la ausencia de señal (en este caso roja) en el cromosoma 5 alterado, por lo que la delección del cromosoma 5 incluye la región del Síndrome de Cri-du-Chat.

FIGURA 3. Resultados del análisis con FISH en el PADRE de la paciente, con las sondas específicas de las regiones subtelo méricas de los cromosomas 5 y 11.



a) En el brazo corto del cromosoma 5 (5p) se observa una señal amarilla y una señal roja el brazo largo (5q). Por el contrario, el otro cromosoma 5 sólo tiene la señal roja, mientras que la señal amarilla se observa en un cromosoma 11.



b) En un cromosoma 11 sólo se aprecia la señal roja del brazo largo (11q), mientras que la señal amarilla (11p) está en el cromosoma 5.

Estos resultados demuestran que el padre tiene una translocación aparentemente balanceada entre las regiones subtelo méricas 5p y 11p.

regiones subtelo méricas que causan síndromes reconocibles⁸⁻⁹ que de duplicaciones, por lo que éstas están menos caracterizadas. Sin embargo, una de las duplicaciones mejor descritas es la duplicación terminal de la región 11p15 que genera el SBW¹⁰⁻¹¹. Esta duplicación es relativamente común y es consecuencia de derivados de translocación de ori-

gen parental, por lo que va acompañada de una monosomía. El problema de estos pacientes es que su fenotipo es más complejo porque dependerá del tamaño de la duplicación (trisomía) y de la delección (monosomía)¹² y, por tanto, de los genes implicados.

Los síndromes de microdelección son, en general, muy poco frecuentes, aunque posiblemente se deba a que las técnicas que se necesitan para su detección son relativamente recientes. No obstante, aunque tanto el SCdC como el SBW son dos de los más conocidos y frecuentes, la probabilidad de que ambos ocurran en el mismo paciente es muy baja (según las frecuencias estimadas para cada uno antes mencionadas, la unión de los dos síndromes en un niño sería menor de un caso por cada 206 millones de nacimientos). Aún así, hay 6 casos descritos^{10-11,13-16}, todos ellos originados por una translocación entre los brazos cortos de los cromosomas 5 y 11 de origen paterno, aunque el tamaño de las duplicaciones y delecciones, consecuencia de la translocación, es distinto en cada caso. Esto da lugar a que las manifestaciones de cada paciente sean diferentes y, la mayoría de las veces, es difícil identificar los rasgos clínicos correspondientes a cada síndrome.

El caso que presentamos es uno de los pocos, si no el primero, en el que no sólo tiene unas alteraciones cromosómicas que corresponden a dos síndromes (el SBW y el SCdC), sino que el fenotipo corresponde a la superposición de las características clínicas de ambos síndromes. Así, la hipotonía, el llanto débil, y las anomalías neurológicas y cardíacas de la paciente, son parte de las características que se observan en el SCdC; mientras que el polihidramnios y prematuridad, junto con la presencia de epicantus, raíz nasal ancha, macroglosia, microrretrognatia, anomalías renales e hipoglucemia neonatal, son defectos más característicos del SBW.

En cuanto a la correlación genotipo fenotipo¹, como suele ocurrir en los síndromes de microdelección, no es fácil. Sin embargo, en el caso que se describe, entre los genes perdidos en la delección de la región 5p15.2, se han localizado: el gen *SEMAF*, que es un gen que, en ratones, juega un papel en el desarrollo cortical, por lo que se ha sugerido que pueda ser responsable de algunas de las características del SCdC¹². El gen *CTNND2*, que codifica una proteína específica de la neurona que se expresa precozmente en el desarrollo embrionario, parece estar relacionado con la migración celular. Una delección de este gen podría estar relacionada con retraso mental en pacientes con delección de esta región del cromosoma 5¹².

Por otra parte, el 2% de los pacientes con SBW tienen alteraciones cromosómicas que involucran a la región 11p15. Entre estas alteraciones menos de un 1% son duplicaciones de 11p15 de origen paterno (como el caso que se describe

TABLA 1

MICROSATÉLITES ANALIZADOS EN CROMOSOMA 5.

Distancia al telomero 5p en Mb	Banda	Microsatelites polimorficos analizados en 5pter	Propositus	Madre	Padre
1,20 Mb	5p15.33	D5S1981	272	266-272	270-272
2,57 Mb	5p15.33	D5S1970	111	111	121-125
3,52 Mb	5p15.33	D5S1980	159	159	159-167
4,32 Mb	5p15.33	D5S1906	141	141	141
4,41 Mb	5p15.32	D5S2088	152	150-152	142-144
5,95 Mb	5p15.32	D5S464	128	128-130	122-126
6,42 Mb	5p15.32	D5S635	164	164-166	158-166
7,56 Mb	5p15.31	D5S676	226	226	226-234
8,62 Mb	5p15.31	D5S1957	200	200-204	206-210
10,38 Mb	5p15.2	D5S457	151	151	149-151
11,51 Mb	5p15.2	D5S1987	208	202-208	202
15,93 Mb	5p15.1	D5S1954	237	237	223-233

TABLA 2

MICROSATÉLITES ANALIZADOS EN CROMOSOMA 11.

Distancia al telomero 11p en Mb	Banda	Microsatelites polimorficos analizados en 11pter	Propositus	Madre	Padre
1,41 Mb	11p15.5	D11S4177	203-205	180-203	180-205
1,89 Mb	11p15.5	D11S4046	180-194	183-194	180-184
2,11 Mb	11p15.5	TH01	169-172	157-172	169
2,25 Mb	11p15.5	D11S1318	120-122	120-122	122
2,67 Mb	11p15.5	D11S4088	209-211	209-242	211
4,84 Mb	11p15.4	D11S2362	215-217-220	220-223	215-217
5,91 Mb	11p15.4	D11S1338	257-265-267	257-263	265-267
6,28 Mb	11p15.4	D11S1997	203-206	206-210	203-206
10,87 Mb	11p15.3	D11S1346	270-272-280	272-280	270-280

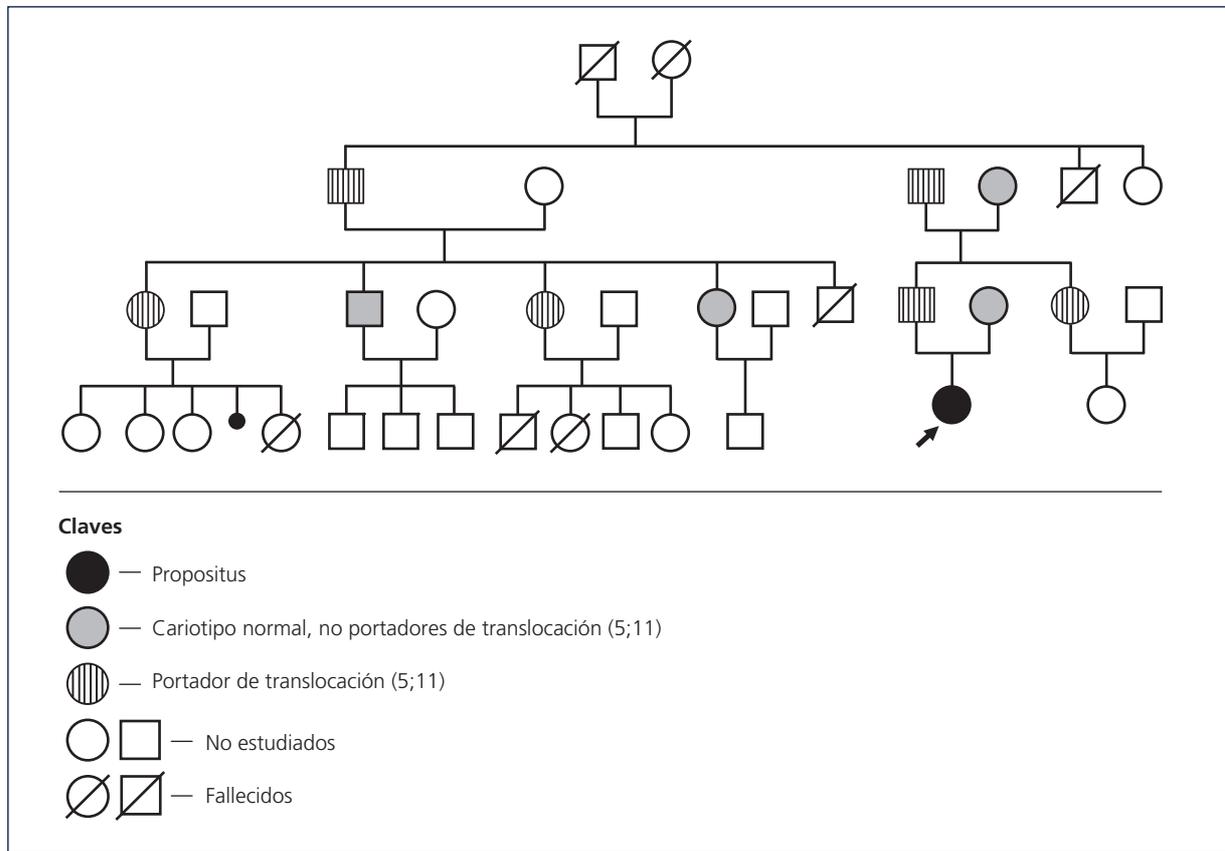
en este artículo) y presentan un fenotipo reconocible con occipucio prominente, frente prominente, cara redonda, epicanthus, hipertelorismo, puente nasal ancho y plano y micrognatia¹¹.

Se están estudiando posibles genes candidatos localizados en 11p15.5 que permiten establecer una relación genotipo fenotipo. Algunos, como el gen *IGF2* que es un factor del crecimiento, se han relacionado ya con problemas de sobrecrecimiento y desarrollo de distintos tumores embrionarios, y tiene *imprinting* materno. Sin embargo, el gen *H19* produce inhibición del crecimiento y efectos anticancerosos y es de *imprinting* paterno. Este *imprinting* opues-

to hace que el sobrecrecimiento en pacientes con SBW, sea el resultado del incremento de *IGF2* por: a) DUP paterna del cromosoma 11, b) mutaciones en *H19* del alelo materno que hacen que se exprese la copia materna de *IGF2* o c) mutaciones maternas causantes de expresión bialélica de *IGF2* sin que se produzca alteración de *H19*^{4,5}.

Otros genes que se localizan en la región 11p15 son: *KCNQ1* que codifica una subunidad del canal de potasio cardíaco, y es de expresión materna. Mutaciones de este gen se han relacionado con arritmias cardíacas. Y el gen *CDKN1C*, que es un gen miembro de la familia de las kinasas dependientes de ciclinas que inhibe la división y el cre-

FIGURA 4. Árbol genealógico de la paciente.



cimiento celular. Se trata de un gen supresor de tumores y regulador del crecimiento fetal.

Con este trabajo queremos resaltar que, en la actualidad, un niño con defectos congénitos cuyo cariotipo de alta resolución sea normal, se debe estudiar con otras técnicas citogenéticas y moleculares. En este punto es importante recordar, que las técnicas moleculares disponibles (CGH arrays, Arrays genómicos...) detectan desbalances, pero no alteraciones balanceadas. Aparte de que identificar alteraciones estructurales es establecer la etiología de los defectos del niño, conocer si es, o no, "de novo", es de gran importancia para la información que se debe dar a la familia. En el caso que presentamos la translocación balanceada que tenía el padre, se observó en otros miembros de la familia, lo que permitió dar un correcto asesoramiento.

Referencias

1. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, Zara F, Overhauser J, Pierluigi M, Bricarelli FD. Clinical and

molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 2001; 38:151-158.

2. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:33. Review.
3. Delicado A, Lapunzina P, Palomares M, Molina MA, Galán E, López Pajares. Beckwith-Wiedemann syndrome due to 11p15.5 paternal duplication associated with Klinefelter syndrome and a "de novo" pericentric inversion of chromosome Y. *Eur J Med Genet.* 2005; 48:159-166.
4. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;137C: 12-23. Review.
5. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun 24:1-9.
6. Russo S, Finelli P, Recalcati MP, Ferraiuolo S, Cogliati F, Dalla Bernardina B, Tibiletti MG, Agosti M, Sala M, Bonati MT, Larizza L. Molecular and genomic characterisation of cryptic chromosomal alterations leading to paternal duplication of the 11p15.5 Beckwith-Wiedemann region. *J Med Genet.* 2006;43:e39
7. Biesscker LG. The end of the beginning of chromosome ends. *Am J Med Genet.* 2002;107:263-266. Review.
8. De Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet.* 2003;40:385-398. Review.

9. Knight SJ, Flint J. The use of subtelomeric probes to study mental retardation. *Methods Cell Biol.* 2004;75:799-831
10. Brown KW, Gardner A, Williams JC, Mott MG, McDermott A, Maitland NJ. Paternal origin of 11p15 duplications in the Beckwith-Wiedemann syndrome. A new case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 1992 ; 58:66-70. Review.
11. Slavotinek A, Gaunt L, Donnai D. Paternally inherited duplications of 11p15.5 and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34: 819-826.
12. Mikhail FM, Sathienkijanchai A, Robin NH, Prucka S, Biggerstaff JS, Komorowski J, Andersson R, Bruder CE, Piotrowski A, de Ståhl TD, Dumanski JP, Carroll AJ. Overlapping phenotype of Wolf-Hirschhorn and Beckwith-Wiedemann syndromes in a girl with der(4)t(4;11)(pter;pter). *Am J Med Genet A.* 2007; 143A:1760-1766.
13. Bajolle F, Rullier J, Picard AM, Legrele G. Partial trisomy for the distal part of the short arm of chromosome 11 due to paternal translocations 11/5. *Ann Genet.* 1978;21:181-185.
14. Aleck K, Williams J, Mongkolsmai C, Knight S, Taysi K. Partial trisomy 11p with interatrial septal aneurysm. Case report and literature review. *Ann Genet.* 1985;28:102-106.
15. Wales JK, Walker V, Moore IE, Clayton PT. Bronze baby syndrome, biliary hypoplasia, incomplete Beckwith-Wiedemann syndrome and partial trisomy 11. *Eur J Pediatr.* 1986; 145:141-143.
16. Grundy RG, Aledo R, Cowell JK. Characterization of the breakpoints in unbalanced t(5;11)(p15;p15) constitutional chromosome translocations in two patients with Beckwith-Wiedemann syndrome using fluorescence in situ hybridisation. *Int J Mol Med.* 1998;1: 801-808.