

## La Sindrome di Franceschetti

### Osservazioni citogenetiche

A. Serra, I. Milanese, V. Gualandri

Lo studio della correlazione tra aberrazioni cromosomiche e determinati fenotipi ha costituito, fino ad oggi, la linea di ricerca più sviluppata della citogenetica umana. Uno dei fatti che ne risultò particolarmente evidente è che le aberrazioni sinora conosciute sono, in gran maggioranza, associate a malformazioni congenite multiple. È d'altra parte ben nota la difficoltà dello studio della genetica formale delle malformazioni congenite nella specie umana: i « casi isolati », frequenti in questa classe di anomalie dello sviluppo, costituiscono uno degli ostacoli più seri nell'analisi della loro segregazione e, quindi, alla comprensione del loro tipo di ereditarietà.

Questa osservazione e questa difficoltà pongono in rilievo, ci sembra, l'importanza di ogni contributo che miri ad analizzare il cariotipo di soggetti affetti da malformazioni congenite, anche se negativo il risultato. Infatti, oltre il peso decisivo che un tale esame potrebbe assumere nella diagnosi clinica di una sindrome, da un lato si accumulano dati che potranno servire a suo tempo per un'analisi genetica dei cromosomi umani — termine ultimo della citogenetica umana — per cui sono utili e necessari non solo i dati positivi ma anche i negativi e, dall'altro, si riuscirà talvolta a definire l'origine dei « casi sporadici » di una data anomalia facilitandone così lo studio dei rapporti di segregazione.

Si è ritenuto pertanto opportuno esaminare il cariotipo di due soggetti colpiti da disostosi mandibolo-facciale (sindrome di Franceschetti), al cui studio ci ha indotto ancor più la considerazione che alcune alterazioni che la caratterizzano, espressione di un turbato sviluppo nella regione degli archi embrionali mandibolare e ioide, sono presenti anche in altre malformazioni per le quali è stata dimostrata l'associazione con particolari aberrazioni genomiche e cromosomiche.

### Descrizione clinica dei casi

CASO I. F. Loris, di anni 6 (fig. 1a). Nato a termine da parto eutocico, ebbe allattamento materno e non si notò alcuna anormalità nei primi atti fisici e psichici. Non soffrì di malattie degne di nota. È attualmente in discrete condizioni di nutrizione e sanguificazione. Normale il grado di sviluppo fisico, discreto il grado di intelligenza.

*Sintomi principali:* ipoplasia mandibolare, prognatismo, palato ogivale, ipoplasia dei pilastri palatini anteriori e posteriori; rime palpebrali oblique in senso anti-mongoloide con atrofia delle palpebre inferiori; appiattimento bilaterale della regione mastoidea, attacco dei padiglioni auricolari più basso della norma. Il padiglione auricolare destro è normale come conformazione, ma il condotto uditivo è piccolo di diametro e progressivamente si restringe verso l'interno tanto da non potersi scorgere la membrana timpanica. Il padiglione auricolare sinistro è ridotto ad un residuo cutaneo-cartilagineo verticale con abbozzo del lobulo e dell'elice; non è reperibile l'apertura del condotto uditivo benchè esistano due piccole depressioni a fondo cieco nella sede della conca.

L'esame audiometrico tonale presenta una curva piatta bilateralmente in lieve ascesa da 60 db, alla frequenza di 250 hz, a 45 db a 8000 hz. La curva di trasmissione per via ossea è normale.

L'esame stratigrafico dell'osso temporale ha messo in evidenza: *a destra*, mastoide normalmente sviluppata, malformazione dell'anello timpanico, condotto uditivo esterno suddiviso da una cresta ossea in due canali; incudine e martello fusi in una lamina di atresia che chiude il condotto verso la cassa; antro piccolo, cassa e condotto uditivo interni normali; ampia fossa giugulare, svasato ad imbuto il tratto verticale del canale del nervo facciale e malformato ed ipoplasico il condilo della mandibola ed ampia cavità glenoidale. *A sinistra*, mastoide ipoplasica, anello timpanico assente, lamina di atresia con blocco osseo della catena auricolare, dell'attico e dell'aditus ad antrum, blocco osseo labirintico malformato specialmente a carico del canale semicircolare laterale che presenta un manicotto spesso e sclerotico; colea e condotto uditivo interni normali, fossa giugulare e canale carotico piccoli, tratto verticale del canale del nervo facciale falciforme, malformato il condilo della mandibola, che appoggia direttamente sulla mastoide, svasata la cavità glenoidale.

L'indagine familiare, eseguita per intervista diretta di parecchi parenti del paziente, non ha rivelato la presenza di altri casi di specifica sindrome di Franceschetti nella parentela; tuttavia, come appare dall'albero genealogico (fig. 2), vi sono stati — particolarmente nella genealogia della madre — alcuni casi di altre malformazioni, che hanno interessato tutta la regione embrionale cefalica.

CASO 2. M. Giuliano, di anni 11 (fig. 1b). Nato asfittico da parto distocico, soffrì di epatite virale nel 1958. Attualmente in condizioni generali di nutrizione e sanguificazione buone. L'indagine neurologica e psichiatrica ha individuato uno stato « oligofrenico-dismorfico-epilettico ». Nell'ambito del sistema cardiocircolatorio si osserva una cardiopatia congenita con segni di iperafflusso polmonare che suggerisce una probabile comunicazione interatriale.

*Sintomi principali:* ipoplasia delle ossa della faccia, particolarmente della mandibola, palato ogivale, ipoplasia dei pilastri e del velo palatino; rime palpebrali ad obliquità anti-mongoloide, assenza di ciglia e delle ghiandole del Meibonio nella porzione mediale — piuttosto atrofica — delle palpebre inferiori, lipoma sottoconguntivale, canali lacrimali bloccati, impianto basso dei padiglioni auricolari. Il padiglione destro è ridotto ad un residuo cutaneo cartilagineo verticale; invece del condotto si osserva un semplice tragitto fistoloso di circa 1 cm di profondità; la regione mastoide è appiattita. A sinistra la conca è ridotta ed è assente ogni residuo del condotto uditivo.

L'esame audiometrico dimostra ipoacusia trasmissiva bilaterale grave, con curva audiometrica piatta sui 60 db e caduta a 80 db sugli 8000 hz per via aerea, e piatta bilateralmente, sui 5-10 db per la via ossea.

L'esame stratigrafico dell'osso temporale ha evidenziato: *a destra*, mastoide ipoplasica, grossa



Fig. 1a. F. Loris

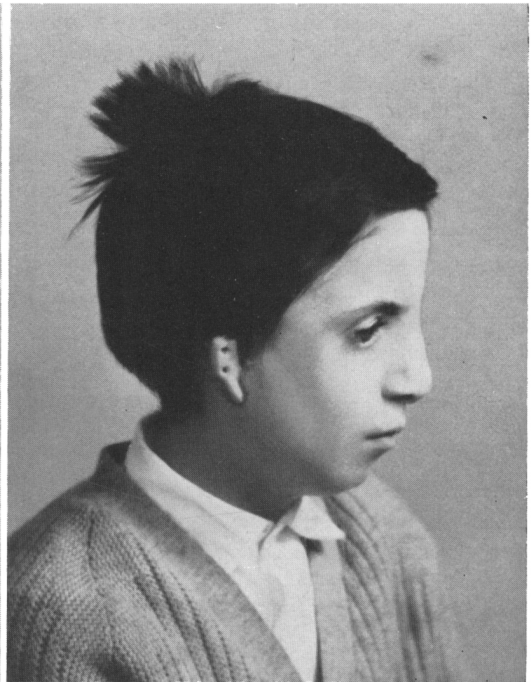


Fig. 1b. M. Giuliano

lamina di atresia all'estremità interna del condotto uditivo esterno, cavità glenoidale allargata a scivolo, ossicini dell'orecchio medio informi e fusi tra di loro; orecchio interno normale; il canale del nervo facciale è ampio e svasato ad imbuto allo sbocco stiloideo. *A sinistra*, mastoide ipoplasica, condotto uditivo esterno assente, osso timpanico formante una lamina di atresia; cavità glenoidale assente, condilo malformato e spostato dorsalmente: gli ossicini sono fusi tra loro e bloccati con la lamina di atresia; orecchio interno normale. Aperto ad imbuto il terzo tratto del canale del nervo facciale.

L'*indagine familiare* non ha rivelato nessun altro caso nel ceppo.

## Il cariotipo

Lo studio del cariotipo si è fatto sui cromosomi metafasici di cellule derivanti da colture di leucociti di sangue periferico.

Dai risultati del conteggio, riportati nella tab. 1, il numero dei cromosomi non appare diverso dal normale. L'analisi morfologica dei cromosomi eseguita visualmente e su microfotografie, rispettivamente 14 per il primo caso e 10 per il secondo,

Tab. 1

Paziente	Coltura	Cellule analizzate	Numero dei cromosomi				Cellule cariotipizzate
			<45	45	46	47	
F. Loris	Sangue 1	42	1	2	39	—	5
	Sangue 2	49	—	3	46	—	9
M. Giuliano	Sangue	46	2	2	42	—	10

non ha rilevato alcuna loro evidente alterazione strutturale (figg. 3a, 3b, 4a, 4b). Soltanto nel soggetto F. Loris, si è notato nel maggior numero delle mitosi analizzate su fotografia il cromosoma Y con lunghezza maggiore dell'ordinario, non tale però da doverla ritenere superiore ai limiti della variabilità piuttosto ampia a cui è soggetto tale cromosoma, come è stato definitivamente riconosciuto dalla Conferenza di Londra (28-30 agosto 1963) sul Cariotipo Umano Normale (Fraccaro, 1964).

Quindi, nei due casi esaminati e per quanto può consentire una generalizzazione lo studio fatto su un solo tessuto, la sindrome non sembra associata ad un cariotipo, apparentemente almeno, anormale.

## Discussione

Non considerando le forme incomplete, varianti e atipiche della disostosi mandibolo-facciale, man mano messe in evidenza dal crescente numero di osservazioni (Weyers, 1951; Zunin e De Toni jr., 1954; Böök e Fraccaro, 1955; Hunt e Smith, 1955; Zunin e Bianchedi, 1958; Weyers e Thier, 1958), come risulta dalla sistematica trattazione fattane per la prima volta da Franceschetti e Zwahlen (1944) e Franceschetti e Klein (1949) e da altre che ne seguirono (O'Connor e Conway, 1950; Harrison,

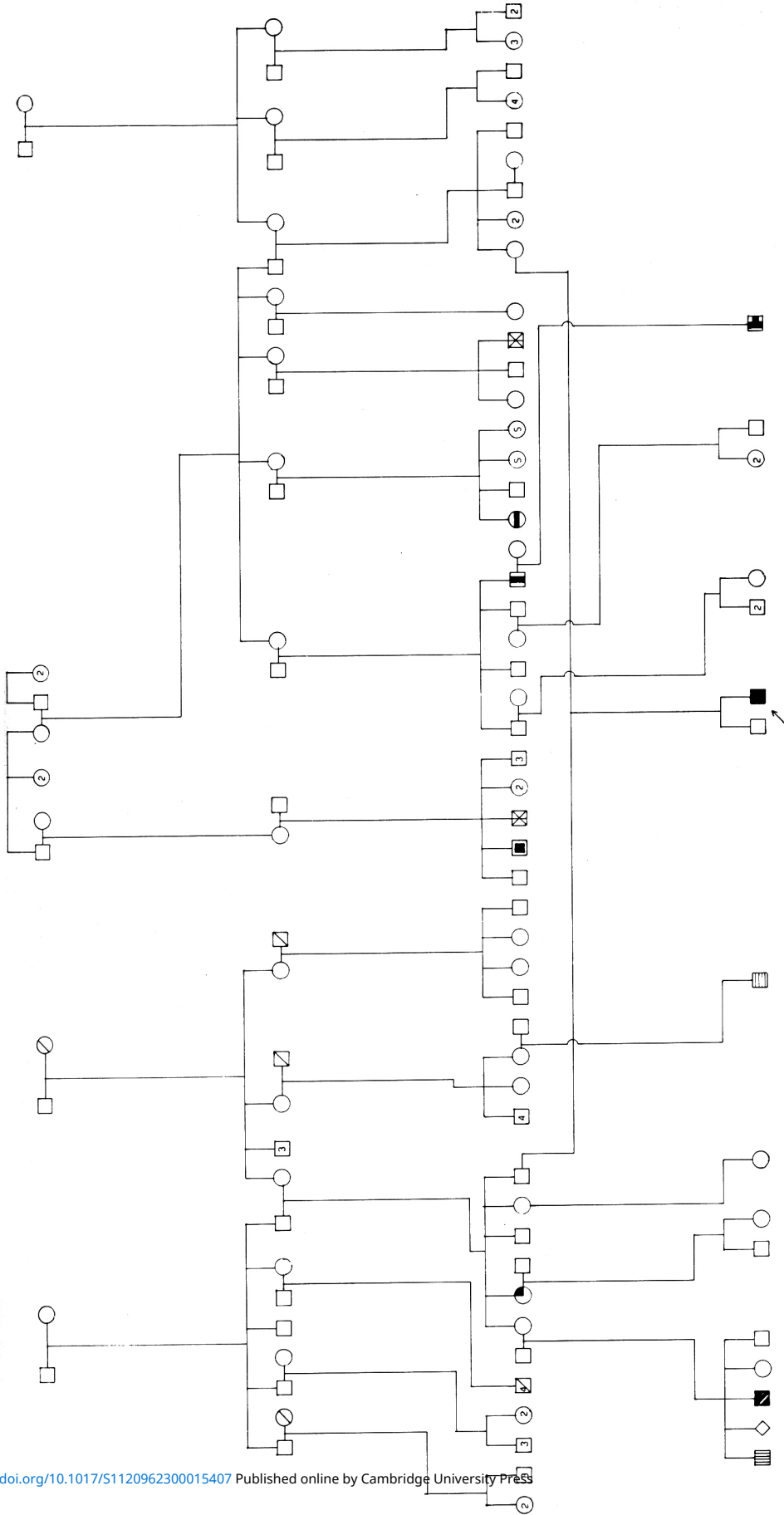


Fig. 2. Albero genealogico di F. Loris

- LUSSAZIONE
- COG ANCA
- MICROCEFALO
- PIEDI TORTI
- PIEDE TORTO EQUINO
- NATO MORTO
- VIZI CARDIACI COMPLESSI (+)
- ACEFALO
- IDROCEFALO
- CRETINISMO
- STRABISMO
- LABBRO LEFORSO
- S. DI. FRANCESCHETTI



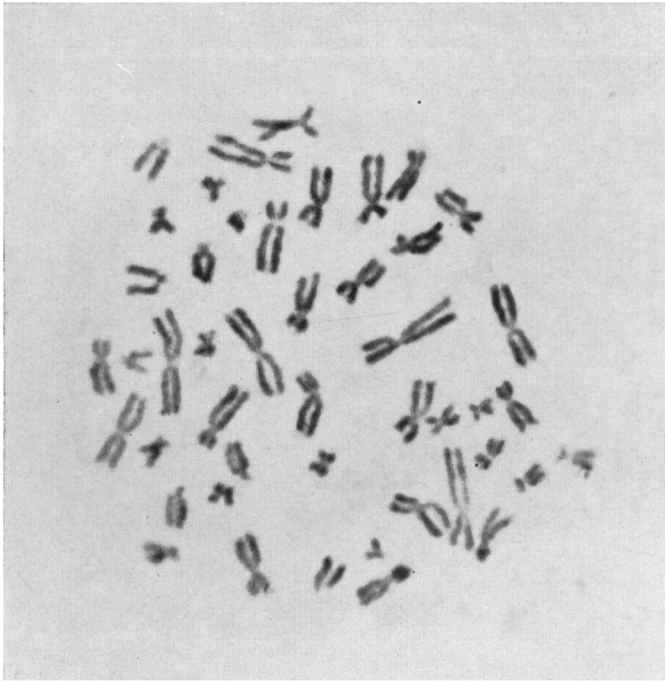


Fig. 3a. Microfotografia dei cromosomi di una cellula in metafase mitotica. Coltura di leucociti di F. Loris. Orceina.  $\times 1950$

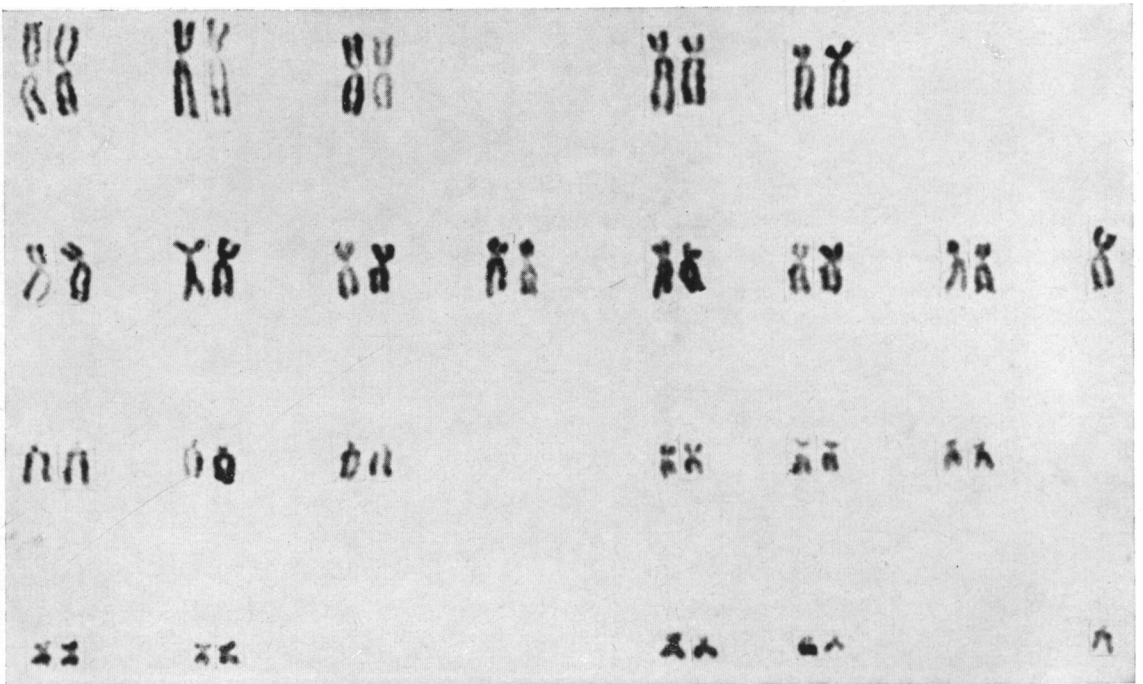


Fig. 3b. Cariotipo della stessa cellula

Fig. 4a. I 46 cromosomi normali di M. Giuliano. Coltura di leucociti. Orceina.  $\times 1950$

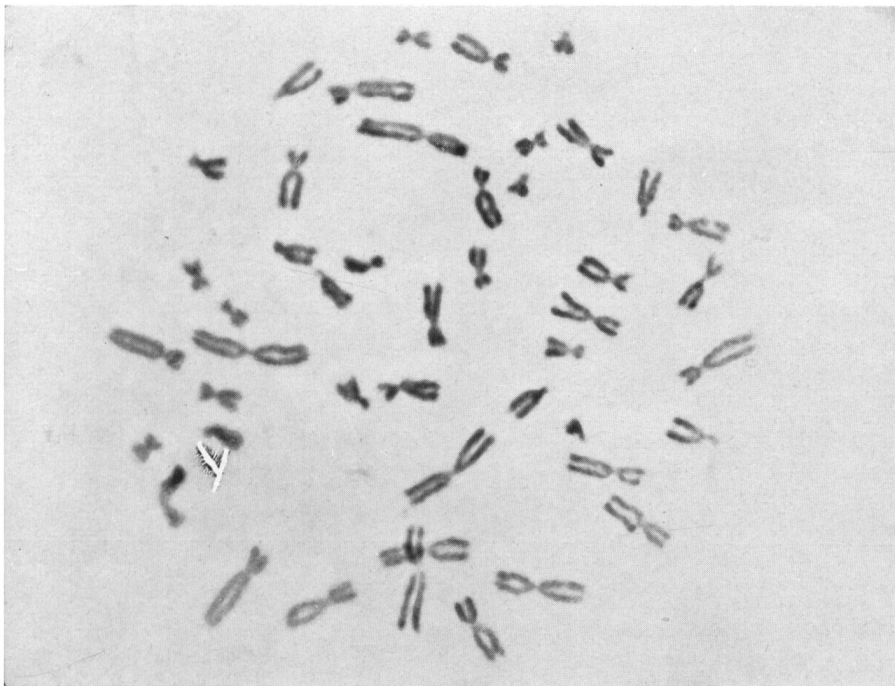
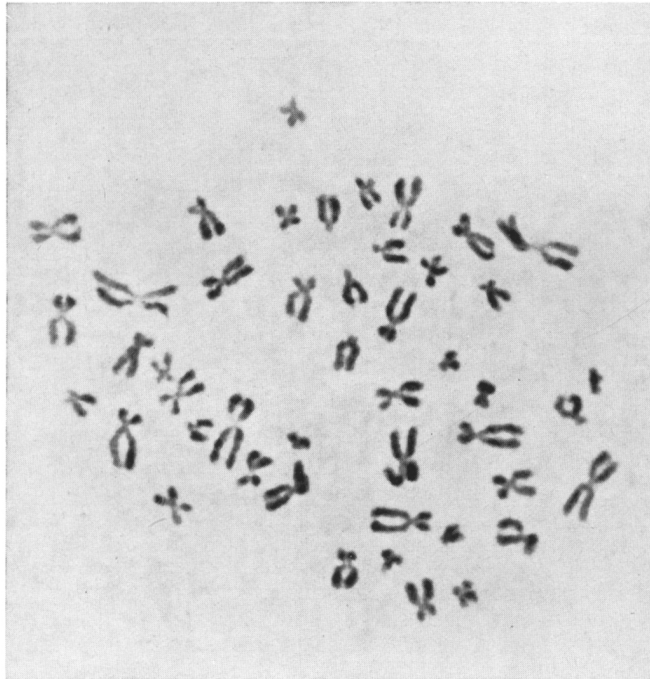


Fig. 4b. I 46 cromosomi normali di F. Loris. L'Y è di lunghezza maggiore della media ordinaria. Coltura di leucociti. Orceina.  $\times 2100$

1951; McKenzie e Craig, 1955; Fiaschi, 1956; Canestri, 1957; Cimino e Luppino, 1960; Stovin, Lyon e Clemens, 1960; Filipo e Cimino, 1963), nella sua forma tipica essa si può definire come una sindrome malformativa delle ossa e delle parti molli della faccia. Sostanzialmente la catena polidispasica interessa le palpebre, l'orecchio, la mandibola e le ossa zigomatiche.

Le alterazioni caratteristiche delle palpebre sono rappresentate dall'orientamento antimongoloide delle rime palpebrali, dal coloboma nella porzione esterna delle palpebre superiori, dall'ingnocchiamento del terzo esterno delle palpebre superiori, da anomalie di posizione delle ciglia e ipoplasia dei due terzi mediali delle palpebre.

Le lesioni dell'orecchio possono colpire in modo isolato o combinato l'orecchio esterno medio e interno. L'orecchio esterno può presentare vari gradi di microtia e di atresia del condotto uditivo esterno, che è spesso chiuso verso l'interno da una lamina ossea di atresia. Può essere inoltre spostato in senso caudoventrale, fino alla melotia. L'orecchio medio manifesta malformazioni soprattutto a carico della catena ossiculare, talora interrotta o inclusa in un blocco osseo, e a carico della finestra ovale e rotonda. Alterazioni queste che condizionano l'esistenza di una ipoacusia trasmissiva talora grave. L'orecchio interno, nei rari casi in cui è colpito, mostra una ipoplasia del canale semicircolare orizzontale e della coclea.

Le lesioni della mandibola, dell'osso malare e degli archi zigomatici sono costituite da ipoplasia e modificazioni morfologiche. Talora si ha anche ipoplasia dei mascellari superiori con riduzione di volume dei seni mascellari, e ipoplasia della mastoide con assenza di pneumatizzazione.

Meno costantemente si osservano schisi facciali, assenza dell'angolo naso-frontale, palato ogivale, fistola incompleta della guancia tra l'angolo della bocca e l'occhio, linea di impianto dei capelli sulla fronte piuttosto bassa e alterazioni di altri organi, tra cui — in particolare — difetti congeniti del cuore.

Tre fra i più evidenti e costanti sintomi della sindrome di Franceschetti, accertabili ad un esame fisico sono quindi: padiglioni auricolari bassi e malformati accompagnati da altre gravi alterazioni dell'orecchio esterno e medio; deficit uditivo trasmissivo; micrognatia da ipoplasia dell'osso mandibolare e malare.

Ora questi sintomi, riscontrati nei nostri pazienti, si trovano, come si è ricordato all'inizio, anche in altre sindromi associate costantemente ad aberrazioni cromosomiche (tab. 2). Nella sindrome da trisomia  $D_1$  (Smith, Patau, Therman, Inhorn e

**Tab. 2. Frequenza con cui le anomalie caratteristiche della sindrome di Franceschetti sono state riscontrate in altre sindromi con cariotipo aberrante**

Anomalia	Trisomia-18	Trisomia- $D_1$	Delezione-18
Ipoacusia grave	4/44	11/13	2/2
Orecchie basse e malformate	44/44	14/14	2/2
Micrognatia	44/44	2/10	2/2



De Mars, 1963) benchè per lo più assente la micrognatia, è stata osservata in 11 su 13 casi grave ipoacusia — di cui, tuttavia, non è specificata l'origine — e in 14 casi su 14 orecchie malformate con incompleto sviluppo dei lobi e dell'elice tendente all'accartocciamento. Nella *sindrome da trisomia-18* (German, Rankin, Harisson, Donovan, Hogan e Bearn, 1962; Gottlieb, Hirschorn, Cooper, Lusskin, Moloshik e Hodes, 1962; Koenig, Lubs e Brandt, 1962; Smith, Patau, Therman e Inhorn, 1962; Voorhess, Vaharu e Gardner, 1962; Townes, Manning e DeHart, 1962; Uchida, Bowman e Wang, 1962; Weiss, DiGeorge e Baird, 1962; Hecht, Bryant, Arakaki, Kaplan e Gentile, 1963; Hecht, Bryant, Motulsky e Giblett, 1963; Holman, Erkman, Zacharias e Koch, 1963; Koulischer, Pelc e Périer, 1963; Steinberg, Jackson, 1963; El-Alfi, Biesele e Smith, 1964; Lewis, 1964), sebbene sembri piuttosto raro il deficit di udito, si è notato in 44 casi su 44 micrognatia e orecchie basse e malformate, per lo più con ipoplasia e accartocciamento dell'elice, lobi piccoli e, talvolta, ridotti a semplici pieghe cutanee senza meato uditivo esterno. Micrognatia e orecchie basse e malformate appaiono pure tra le malformazioni associate ad eterozigosi strutturale del cromosoma 3, dovuta a traslocazione reciproca fra i cromosomi 2 e 3, con conseguente deficit di una porzione del cromosoma 3 e duplicazione di una porzione del cromosoma 2 nel portatore dell'eterozigosi (Lee, Bowen, Rosenblum e Linsao, 1964). Infine tutti tre i sintomi ricordati sono stati trovati in una sindrome a malformazioni multiple associata molto verosimilmente a delezione di un cromosoma 18 (Gustavson, Hagberg, Finley e Finley, 1962). Dei due casi sinora noti, in uno soltanto si ha l'assenza del meato uditivo esterno.

Naturalmente non si può stabilire, al presente, sino a che punto queste specifiche anomalie siano da ritenere identiche nelle differenti sindromi, data, soprattutto, la variabilità con cui si manifestano entro una stessa sindrome. È tuttavia evidente che una omologia tra esse esiste: in tutte è interessato il territorio embrionale corrispondente alla regione del primo arco viscerale e probabilmente anche della porzione cefalica del secondo; inoltre i risultati dell'azione dei fattori patogenetici sembrano in gran parte sovrapponibili nelle diverse condizioni. Se la trisomia-18, a causa dello squilibrio genetico provocato dalla triplice dose di uno specifico gruppo di geni è capace di condurre alla malformazione delle orecchie e alla ipoplasia mandibolare attraverso ad una diminuzione o arresto della differenziazione di tale regione (Smith, Patau, Therman e Inhorn, 1962), lo stesso effetto, anche se diversi possono essere i meccanismi, è raggiunto — in base alla evidenza citologica che oggi si possiede — tanto in concomitanza con altre aberrazioni cromosomiche quali quelle sopra riferite, quanto in assenza di ogni aberrazione cromosomica, come lo indicherebbero i due casi di disostosi mandibolo-facciale da noi studiati, i cui sintomi caratteristici sono essi pure comunemente considerati come una conseguenza di disturbi nei processi differenziativi del primo arco viscerale (Hövels, 1963).

Tutto ciò, se, da una parte, conferma la supposta complessità dei sistemi genici, che controllano i processi della individuazione durante lo sviluppo embrionale, e la loro reciproca interferenza così che identici o molto simili effetti fenotipici potrebbero ben rappresentare il risultato di differenti mutazioni cromosomiche o di mutazioni

puntiformi varie, dall'altra mette in chiara luce la difficoltà — a primo aspetto insuperabile — di riuscire a definire, sia pure in modo molto approssimativo, la posizione di specifici loci negli autosomi umani, attraverso lo studio delle caratteristiche patologiche associate a loro determinate aberrazioni. Più lo studio di queste aberrazioni procede più sembra diminuire la probabilità di stabilire una corrispondenza biunivoca tra particolari loci o gruppi di loci e dati caratteri. Al riguardo più promettente sembrerebbe lo studio accurato delle alterazioni associate con le varie aberrazioni, ma a livelli molto più elementari, quale il biochimico.

Mentre i risultati negativi della nostra ricerca hanno offerto la possibilità di sottolineare un punto di particolare interesse per la citogenetica, lasciano tuttavia aperta la discussione sui vari problemi della eziopatogenesi e della genetica della sindrome di Franceschetti (Roussel, 1951; Granrud, 1953; Schachter, 1954; Altmann, 1957; Wildervanck, 1960; Liveriero e Galli Della Loggia, 1962; Rovin, Dachi, Borenstein e Cotter, 1964).

### Riassunto

Si è analizzato il cariotipo di due soggetti colpiti dalla disostosi mandibolo-facciale (Sindrome di Franceschetti), indotti dalla considerazione che le principali anomalie che la caratterizzano sono presenti anche in altre malformazioni per le quali è stata dimostrata l'associazione con particolari aberrazioni genomiche e cromosomiche.

Il cariotipo di ambedue i soggetti è risultato normale.

Il confronto dei rilievi clinici e citogenetici di questa e delle altre malformazioni: Sindrome da trisomia D<sub>1</sub>, sindrome da trisomia-18, sindrome da delezione-18, porta una ulteriore prova della complessità dei sistemi genici che controllano i processi della individuazione durante lo sviluppo embrionale e delle loro reciproche interferenze. Pone tuttavia anche in luce le serie difficoltà di giungere a una mappatura dei cromosomi umani attraverso lo studio delle caratteristiche fenotipiche macroscopiche che accompagnano determinate aberrazioni cromosomiche.

### Bibliografia

- ALTMANN F.: The ear in severe malformations of the head. A discussion of the formal and causal genetic factors involved. *A. M. A. Arch. Otol.*, 66, 7-25, 1957.
- BÖÖK J. A., FRACCARO M.: Genetical investigations in a North-Swedish population. Mandibulo-facial dysostosis. *Acta Genet.*, 5, 327-333, 1955.
- CANESTRI G.: Sindrome di Franceschetti (disostosi mandibolo-facciale). *Pediatria*, 65, 652-659, 1957.
- CIMINO A., LUPPINO P.: Sulla disostosi mandibulo-facciale. Sindrome di Franceschetti. *Ann. Neur. psych. e Ann. Psych. di Perugia*, 54, 349-365, 1960.
- EL-ALFI O. S., BIESELE J. J., SMITH P. M.: Trisomy-18 in a hydrocephalic fetus. *J. Pediat.*, 65, 67-70, 1964.
- FIASCHI S.: La sindrome di Franceschetti. *Min. Ped.*, 8, 772-778, 1956.
- FILIPPO D.: Sulla disostosi mandibulo-facciale: Sindrome di Franceschetti. *Proc. Second Intern. Con. Human Genet.* (Rome, 1961), III: 1348-1352. Ed. Istituto Mendel, Roma, 1963-1964.
- FRACCARO M.: Problemi di citogenetica. *Atti Ass. Genet. It.*, 9, 1-37, 1964.

- FRANCESCHETTI A., KLEIN D.: The mandibulo-facial dysostosis. A new hereditary syndrome. *Acta Ophthalmol.*, 27, 144-224, 1949.
- ZWAHLEN P.: Un syndrome nouveau: la dysostose mandibulo-faciale. *Bull. Acad. Suisse Sci. Méd.*, 1, 60-66, 1944.
- GERMAN J. C., RANKIN J. K., HARRISON P. A., DONOVAN D. J., HOGAN W. J., BEARN A. G.: Autosomal trisomy of a group 16-18 chromosome. *J. Pediat.*, 60, 503-512, 1962.
- GOTTLIEB M. I., HIRSCHORN K., COOPER H. L., LUSSKIN N., MOLOSHOK R. Et, HODES H. C.: Trisomy-17 syndrome. *Am. J. Med.*, 33, 763-768, 1962.
- GRANRUD H.: On etiology of dysostosis mandibulo-facialis. *Acta Paediat.*, 42, 499-505, 1953.
- GUSTAVSON K. H., HAGBERG B., FINLEY S. C., FINLEY W. H.: An apparently identical extra autosome in two severely retarded sisters with multiple malformations. *Cytogenetics*, 1, 32-41, 1962.
- HARRISON S. H.: Treacher-Collins syndrome. *Brith. J. Plast. Surg.*, 3, 289-290, 1951.
- HECHT F., BRYANT J., ARAKAKI D., KAPLAN E., GENTILE G.: Trisomy-18 syndrome due to de-novo translocation. *Lancet*, 1, 114, 1963.
- — MOTULSKY A. G., GIBLETT E. R.: The No. 17-18 (E) trisomy syndrome. Studies on cytogenetics, dermatoglyphics, parental age and linkage. *J. Pediat.*, 63, 605-621, 1963.
- HOLMAN G. H., ERKMAN B., ZACHARIAS D. L., e KOCH F. H.: The 18-trisomy syndrome. Two clinical variants: one with associated tracheo-oesophageal fistula and two other with probable familial occurrence. *New England J. Med.*, 268, 982-985, 1963.
- HÖVELS O.: Zur Systematik der Missbildungen der erster Visceralbogens unter besonderer Berücksichtigung der Dysostosis mandibulo-facialis. *Zschr. Kinderhk.*, 73, 532-567, 1953.
- Zur Pathogenese der Missbildungen der erster Visceralbogens. *Zschr. Kinderhk.*, 568-588, 1953.
- HUNT P. A., SMITH D. I.: Mandibulo-facial dysostosis. *Pediatrics*, 15, 195-199, 1955.
- KOENIG E. U., LUBBS H. A. Jr.; BRANDT I. K.: The relationship between congenital anomalies and autosomal abnormalities. *Yale J. Biol. Med.*, 35, 189-205, 1962.
- KOULISCHER L., PELC S., PERIER O.: A case of trisomy-18 mosaicism. *Lancet*, 2, 945, 1963.
- LEE C. S. N., BOWEN P., ROSENBLUM H., LINSAO L.: Familial chromosome-2, 3 translocation ascertained through an infant with multiple malformations. *New England J. Med.*, 271, 12-16, 1964.
- LEWIS A. J.: The pathology of 18 trisomy. *J. Pediat.*, 65, 92-101, 1964.
- LIVERIERO E. e GALLI DELLA LOGGIA D.: Fattori ereditari in otorinolaringologia. *Montecatini*, 1962.
- McKENZIE J., CRAIG J.: Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins syndrome). *Arch. Dis. Child.* 30, 391-395, 1955.
- O'CONNOR G. B., CONWAY M. E.: Treacher-Collins syndrome (dysostosis mandibulo-facialis). *Plast. Reconstr. Surg.*, 5, 419-425, 1950.
- ROUSSEL F.: Contribution à l'étude de la dysostose mandibulo-faciale. *Ann. Oculist.*, 184, 788-802, 1951.
- ROVIN S., DACHI S. F., BORENSTEIN D. B., COTTER W. B.: Mandibulo-facial dysostosis. A familial study of five generations. *J. Pediat.*, 65, 215-221, 1964.
- SCHACHTER M.: La dysostose mandibulo-faciale (Franceschetti). A propos d'une observation familiale. *A. Ge. Me. Ge.*, 3, 236-244, 1954.
- SMITH D. W., PATAU K., THERMAN E., INHORN S. L.: The No. 18 trisomy syndrome. *J. Pediat.*, 60, 513-527, 1962.
- — — DE MARS R. I.: The D<sub>1</sub> trisomy syndrome. *J. Pediat.*, 62, 326-341, 1963.
- STEINBERG J. B., JACKSON J. F.: The 16-18 trisomy syndrome. *A. M. A. J. Dis. Child.*, 105, 213-215, 1963.
- STOVIN J. J., LYON J. A., CLEMMENS R. L.: Mandibulo-facial dysostosis. *Radiology*, 74, 225-231, 1960.
- TOWNES P. L., MANNING J. A., DEHART G. K. Jr.: Trisomy 18 (16-18) associated with congenital glaucoma and optic atrophy. *J. Pediatr.*, 61, 755-758, 1962.
- UCHIDA J. A., BOWMAN J. M., WANG H. C.: The 18-trisomy syndrome. *New England J. Med.*, 266, 1198-1201, 1962.
- VOORHES M. L., VAHARU T., GARDNER L.: Trisomy 16-18 syndrome. *Lancet*, 2, 992, 1962.
- WEISS L., DiGEORGE A. M., BAIRD H. W.: Four infants with the trisomy 18 syndrome and one with trisomy 18 mosaicism. *A. M. A. J. Dis. Child.*, 104, 533-534, 1962.
- WEYERS H.: Zur Klinik und Pathologie der Dysostosis mandibulo-facialis. *Zschr. Kinderhk.*, 69, 207-231, 1951.
-

- THIER C. J.: Malformations mandibulo-faciales et délimitation d'un « Syndrome oculo-vertébral ». *J. Génét. Hum.*, 7, 143-173, 1958.
- WILDERVANCK L. S.: Dysostosis mandibulo-facialis in four generations. *A. Ge. Me. Ge.*, 4, 447-451, 1960.
- ZUNIN C.: Contributo allo studio della sindrome di Franceschetti. Rilevi clinici e genetici di una osservazione familiare. *A. Ge. Me. Ge.*, 6, 483-491, 1957.
- BIANCHEDI S.: Dysostose mandibulo-faciale unilatérale sans atteinte vertébrale. *J. Génét. Hum.*, 7, 174-182, 1958.
- DE TONI E. Jr.: La sindrome di Franceschetti. *Min. Ped.*, 6, 904-915, 1954.

#### SUMMARY

The karyotype has been analysed of two subjects with mandibulofacial dysostosis (Franceschetti's syndrome), considering that the main anomalies of this condition are also present in other malformations for which the association with particular genomic or chromosomal aberrations has been demonstrated.

In both subjects, the karyotype was normal.

The comparison of the clinical and cytogenetic data of this malformation with those of

others (trisomy-D<sub>1</sub> syndrome, trisomy-18 syndrome, deletion-18 syndrome) provides further evidence of the complexity of the genic systems controlling the processes of individuation during embryonic development, and of their interferences. However, this also shows how difficult it is to obtain human chromosome maps through the study of the macroscopic phenotypic characteristics of certain chromosomal anomalies.

#### RÉSUMÉ

Le caryotype de deux sujets atteints de dysostose mandibulo-faciale (syndrome de Franceschetti) a été analysé, ayant considéré que les principales anomalies caractérisant cette condition se retrouvent aussi chez d'autres malformations pour lesquelles l'association avec certaines anomalies génomiques et chromosomiques a été démontrée.

Le caryotype des deux sujets résulta normal.

Une comparaison des données cliniques et cytogénétiques de cette malformation et d'au-

tres, telles que le syndrome de la trisomie-D<sub>1</sub>, le syndrome de la trisomie-18, le syndrome de la délétion-18, fournit encore une preuve de la complexité des systèmes géniques qui contrôlent les procès de l'individuation pendant le développement embryonnaire, ainsi que de leurs interférences réciproques. Mais elle démontre aussi la difficulté d'obtenir un mappage de chromosomes humains à travers l'étude des caractéristiques phénotypiques macroscopiques qui s'accompagnent de certaines anomalies chromosomiques.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Karyotyp zweier Personen untersucht, die von der Dysostosis mandibulo-facialis (Syndrom nach Franceschetti) betroffen waren, da man von der Überlegung ausging, dass sich die hauptsächlichsten Anomalien dieses Syndroms auch bei anderen Missbildungen finden, deren Zusammenhang mit besonderen Gen- und Chromosomenaberrationen bewiesen ist. Der Karyotyp beider Personen war normal. Ein Vergleich der klinischen und zytogenetischen Erhe-



bungen bei dieser und bei den anderen Missbildungen — Syndrom nach  $D_1$ -Trisomie, Syndrom nach 18-Trisomie und Syndrom nach 18-Deletion — erbringt einen weiteren Beweis dafür, wie komplex die Gensysteme sind, welche die Individuierungsprozesse während der Embryonalentwicklung und deren Ineinandergreifen regeln. Er zeigt jedoch auch die ernsthaften Schwierigkeiten, denen man beim Versuch, durch die Erforschung der makroskopischen phänotypischen Merkmale, die bestimmte Chromosomenaberrationen begleiten, zur genauen Bestimmung der menschlichen Chromosomen zu gelangen begegnet.