

Strokovni prispevek/Professional article

SINDROM CRI DU CHAT – PRIKAZ PRIMERA

CRI DU CHAT SYNDROME – CASE REPORT

Lilijana Besednjak-Kocijančič¹, Mirjam Stopar-Obreza², Hilda Šavrič-Veličkov³,
Darja Paro-Panjan²

¹ Zdravstveni dom Nova Gorica, Rejčeva 4, 5000 Nova Gorica

² Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

³ Oddelek za invalidno mladino, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, 5000 Nova Gorica.

Prispelo 2001-03-14, sprejeto 2001-06-07; ZDRAV VESTN 2001; 70: 675-7

Ključne besede: sindrom cri du chat; kromosom 5; fenotip

Izvleček – Izhodišča. Prispevek opisuje dveletnega dečka s sindromom cri du chat. Sindrom je redka strukturna kromosomopatija, ki je posledica delecije terminalnega dela kratkega kraka petega kromosoma. Joka, ki spominja na mačje mijavkanje, je poleg značilnih displastičnih znakov obraza, primordijalne nizke rasti, hude umske in gibalne manjrazvitosti z mikrocefalijo in hipotonijo, značilen za bolezen. Ker je fenotip izraženosti kliničnih znakov odvisen od velikosti delecije, je diagnozo najlažje potrditi s fluorescenčno hibridizacijo in situ (FISH). Zlasti stopnja umske in gibalne manjrazvitosti je v veliki meri odvisna tudi od otrokovega življenjskega okolja in kompleksne zgodnje obravnave. Pri dečku smo ugotovili kariotip 46, xy, del (5) (p13-pter) in našli večino znakov, ki so značilni za ta sindrom.

Zaključki. Deček živi v domačem okolju in je vključen v vsakodnevno govorno, socialno in nevromotorično edukacijo v zdravstveni ustanovi. Po enajstih mesecih tovrstne obravnave je opazen bistven napredek v njegovem umskem in gibalnem razvoju.

Uvod

Sindrom cri du chat (CDCS) je relativno redka kromosomska motnja, ki se pojavlja z incidenco 1:50.000 živorojenih otrok. Prvi ga je opisal Lejeune s sodelavci l. 1963 (1, 2). Sindrom je posledica različno velike izgube genetskega materiala terminalnega dela kratke ročice petega kromosoma. Poimenovan je bil po značilnem visokofrekvenčnem cvilečem joku, ki spominja na mačje mijavkanje. Poleg joka izstopajo v klinični sliki: značilni displastični znaki obraza, primordijalna nizka rast in umsko-gibalna manjrazvitost z mikrocefalijo in hipotonijo (3). Izraženost posameznega znaka je odvisna od velikosti delecije in se s starostjo spreminja. Na stopnjo razvojnega zaostanka pa zlasti vpliva okolje (4).

Prikaz primera

Sedaj dveletni deček je bil rojen po materini tretji, normalno poteka-joči nosečnosti. Rojen je bil z devetintridesetimi tedni gestacijske starosti, porodno težo 2880 g (5.-10. percentil za starost), porodno dolžino 50 cm (50. percentil za starost) in obsegom glave 33 cm (10.-

Key words: Cri du chat syndrome; chromosome 5; phenotype

Abstract – Background. The article describes a patient with clinical features of the Cri du chat syndrome. The syndrome is relatively rare chromosomal disorder caused by a deletion of the tip of the short arm of chromosome 5. Cry that sounds like the meowing of a cat, typical facial dysmorphism, primordial growth deficiency and severe psychomotor retardation with microcephaly and hypotonia are the hallmark clinical features. Severity of the phenotype is associated with the extend of the deletion, so FISH is indicated. A level of developmental delay strongly correlates also with early special schooling and supportive home environment.

Conclusions. The presented boy lives at home but he daily attends social, verbal and motorical education in a medical institute. In eleven months of schooling a big progress in psychomotor development was achieved.

50. percentil za starost). Že ob rojstvu so bila prisotna izrazita displastična znamenja: okrogel obraz, antimongoloiden položaj očesnih rež, hipertelorizem, epikantus, nižje postavljena in slabše razvita uhlja, mikroretrognatija in radialna deviacija roke v zapestju. Jokal je značilno cvileče in je bil izrazito hipoton. Zaradi kliničnih znakov sepse in abnormne nevrološke simptomatike je bil premeščen na neonatalni oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani. V času hospitalizacije je bil hipoaktiven, ohlapen, tremorozen, z abnormno spontano motoriko in občasnim spontanim klonusom. V drugem tednu življenja je mati opazila trzljaje v levem zgornjem in spodnjem udu. Ob tem je bil otrok odsoten, glavo je obrnil v desno in navzad. Elektroencefalografski posnetek (EEG) je bil žariščno nenormalen. Zato so uvedli protikonvulzivno zdravljenje s fenobarbitonom, po katerem se paroksizmi niso več ponovili. Ultrazvok glave je pokazal nekoliko širši desni stranski ventrikel in poudarjeno ventrikelno steno v celotni dolžini. Ultrazvok srca je pokazal okvaro ventrikelnega septuma in aberantno horda, ki se je pripenjala v iztočni trakt levega prekata. Ultrazvok trebuha je bil normalen. V kulturi perifernih limfocitov je bil prisoten 46, xy, del (5) (p13-pter) kariotip, potrjen s tehniko proganja s tripsinom. Kariotipa obeh staršev sta bila normalna. Po odpustu je bil deček dojen in delno dohranjevan s prilagojenim mlekom. Opravil je cepljenja po programu. V prvem letu starosti je telesno dobro napredoval. Prisoten je bil izrazit zaostanek umskega in gibalnega razvoja. Stopali sta

bili v ekvinsu položaju. Mišični tonus je bil ves čas nižji. Občasno so bili vidni trzljaji leve roke in noge. Kitni refleksi levega spodnjega uda so bili ojačeni. Babinski je bil obojestransko pozitiven. V starosti enega leta se je deček v legi na trebuščku uspel dvigniti do višine ksifoida. Obrnil se je s hrbta na trebuh. V legi na hrbtu so se pojavljali stereotipni gibi - z nogo je udarjal ob tla. Na zvok se je odzival, socialno pa je bil slabo odziven, saj oseb ni prepoznaval. Pogosto je preboleval okužbe dihal in prebavil. Bival je v domačem okolju. V dogovoru s starši je bil v trinajstem mesecu starosti vključen v dnevno osemurno logopedsko in socialno obravnavo ter fizioterapijo po Vojti na oddelku za invalidno mladino bolnišnice dr. Franca Derganca v Novi Gorici. Dečkov napredek je bil kmalu viden. V starosti petnajstih mesecev se je obračal v obe smeri, posegal je po dudi in igračah. Mami se je odzival s smehom in se oglašal z neartikuliranimi glasovi. Ponovno posneti elektroencefalogram je bil normalen. Tudi kontrolni ultrazvok glave je bil normalen. Zaščitna terapija s fenobarbitonom je bila ukinjena. V starosti dveh let ima glas še vedno visokofrekvenčen in cvileč. Za starost je primerno telesno razvit (sl. 1). Telesna višina znaša 86 cm (50. percentil za starost in spol), telesna teža je 11.040 g (50. percentil za starost in spol); obseg glave je 54 cm (kar je nad 90. percentilom za starost in spol). Obraz ima sedaj značilno podolgovat, je hipoton, prisotni so tudi še drugi displastični znaki. Kontraktur in deformacij nima. Sam se usede čez bok oziroma čez štirinožni položaj, do katerega pride s fleksijo noge pod trebuh. Sedi samostojno. Plazi se malo, največkrat s pomočjo rok in potega spodnjega dela telesa. Stati ne more. Rad se kotali po prostoru. Predmete preprijema in jih nosi v usta. Socialno je dobro odziven, z očmi naveže stik. Opazuje dogajanje okoli sebe, sledi osebam in predmetom. Prepozna mater, na ogovarjanje se ji nasmehe in je za trenutek pozoren. Govornih navodil ne razume. Še vedno se oglašča z neartikuliranimi glasovi. V ospredju so motnje hranjenja. Uživa le kašasto hrano in pije po žlički. Higienško je neurejen.

Razpravljanje

CDCS je posledica delecije terminalnega dela kratke ročice petega kromosoma (5p-). Predstavlja enega najpogostejših delecijjskih sindromov. Starša predstavljenega dečka imata normalen kariotip, tako da je CDCS pri bolniku povzročen z *de novo* delecijo 5p-. Sporadični pojav sindroma je v skladu z dosedanjimi opažanji drugih avtorjev. V 88% primerov je namreč sindrom posledica delecije *de novo* in neuravnotežene translokacije. V 10 do 15% primerov se lahko dokaže uravnovežena translokacija pri enem od staršev. Le izjemoma se pri starših dokaže delecijo (5p-) (4, 5, 6). Izraženost fenotipa je zelo različna. Opisan je obsežen spekter kliničnih slik: od asimptomatskih do tistih s polno izraženimi vsemi kliničnimi znaki. Prizadeti otroci imajo običajno okrogel ploščat obraz z mikrognatijo, hipertelorizem, epikantus, antimongoloiden položaj očesnih rež in nizko ležeče uhlje. Občasno so pred uhlji kožne gube ali izrastki. Otroci imajo značilen visokofrekvenčni jok, nizko porodno težo in primordialno nizko rast (3, 4, 7, 8). Na telesni teži počasi pridobivajo, prisotne so motnje hranjenja (1, 7, 8). Mikrocefalija je možna ob rojstvu ali pa postane izrazita šele kasneje. Novorojenci s CDCS so hipotoni. Tudi kasneje je tonus nižji. V umskem in gibalnem razvoju izrazito zaostajajo in le redki dosežejo stopnjo 5-6-letnega otroka. Večinoma imajo inteligenčni količnik pod 20. CDCS predstavlja 1% vseh umsko manj razvitih otrok (5, 9). Njihove govorne sposobnosti so omejene. Oglašajo se z neartikuliranimi glasovi, le redki so sposobni govornega sporočanja (10, 11). V obnašanju prevladujejo stereotipni gibi. Obsesivno so navezani na predmete, so avtoagresivni, okorni, trmasti in preobčutljivi za senzorne dražljaje. Prisoten je avtizem, ki je lahko tudi posledica družbene osamitve.

Izjemoma so hiperaktivni. Spanje je nemirno, pogosto se zbujajo (12, 13). Nekateri lahko vzpostavijo socialne stike in razvijejo komunikacijo s pomočjo kretenj. Neverbalne komunikacije je sposobnih le 50% otrok s CDCS. Lahko so pomični, a kljub temu niso sposobni samostojnega življenja (14). Večina bolnikov umre v zgodnjem otroštvu, le posamezni živijo dlje (9). Njihova življenjska doba je odvisna od spremljajočih pri-



Sl. 1. Dveletni deček s sindromom *cri du chat*.

Fig. 1. Two years old boy with *cri du chat* syndrome.

rojenih napak. Pogosto so pridruženi škiljenje, prirojena srčna napaka, dimeljska kila, nepravilnosti danke, kratke metakarpalne in metatarsalne kosti, delno zraščeni prsti, brazda štirih prstov, ploska stopala in druge nepravilnosti. Za preživetje in kakovost življenja je zlasti pomembna prizadetost srca in morebitne strukturne okvare osrednjega živčevja. Fenotipsko raznolikost potrjuje tudi predstavljeni bolnik, ki ima značilen jok in dismorfne znake. Deček nima primordialnega zastoja rasti, mikrokranije in se telesno primerno razvija, kar ni povsem značilno za CDCS.

Za ekspresijo večine kliničnih znakov CDCS je odgovoren natančno določen odsek CDCS regije kromosoma 5p15. Za značilen cvileč jok je npr. odgovoren odsek 5p15.3.

Ocenjujejo, da je na CDCS regiji okrog 100 različnih genov. Pet domnevnih genov je celo že izoliranih (15). Razumljivo je, da je izraženost fenotipskih znakov povezana z obsegom parcialne delecije kratke ročice petega kromosoma (16). Morda je vzrok za odsotnost nekaterih glavnih znakov CDCS pri opisanem bolniku ravno v obsegu delecije, čeprav bi glede na njegov kariotip prej pričakovali večjo prizadetost. Pri dečku namreč ne gre za tipično delecijo 5p15.2, ampak za obsežnejšo delecijo 5 (p13-pter). Glede na korelacijo med obsegom delecije in fenotipom je klasično kariotipizacijo smiselno dopolniti s fluorescenčno in situ hibridizacijo (FISH) (17).

Za CDCS značilni klinični znaki, ki so prisotni že ob rojstvu, se s starostjo lahko spremenijo: dismorfni znaki postanejo manj specifični, hipertelorizem in epikantus izgineta, obraz postane ozek, suhljat s prominentnim nosnim korenem (18). Značilen jok, ki je posledica slabo razvitega grla, izgubi prvotne značilnosti. Tudi tonus mišic se izboljša. Nekateri otroci usvojijo določene gibalne spretnosti. V ospredju pa je mikrocefalija. Opisane spremembe obraza in motoričnega razvoja so vidne tudi pri predstavljenem bolniku (sl. 1). Nekateri študije zanikajo povezavo med velikostjo delecije in stopnjo razvojnega zaostanka (19). Nasprotno pa druge poročajo o odkritju gena delta-catenin na specifičnem odseku regije 5p15.2, katerega hemizigotna delecija močno korelira s hudo umsko manj-

razvitostjo pri CDCS (20). Gen delta-catenin namreč kodira za nevrone specifični protein, ki sodeluje pri celičnem gibanju. Najnovejše raziskave kažejo tudi, da je socializacija in stopnja umske in gibalne zaostalosti v veliki meri odvisna tudi od vzgoje in vplivov okolice. Razvojni zaostanek se omili, če otrok živi v domačem okolju in je deležen zgodnje specialne edukacije (4, 6). Enako opazamo tudi pri opisanem bolniku, ki živi v čustveno toplem domačem okolju in je vsakodnevno vključen v logopedsko, fizioterapevtsko in socialno obravnavo v zdravstveni ustanovi.

Zaključki

CDCS je kromosopatija, povzročena s parcialno delecijo kratke ročice petega kromosoma. V klinični sliki izstopajo značilni jok, tipični displastični znaki, primordialni zastoj rasti z mikrocefalijo in psihomotorična retardacija. Ker je izraženost kliničnih znakov odvisna od obsega delecije, je pomembno čim bolj natančno ugotoviti mesto loma kromosoma tudi z analizo FISH. Čeprav gre za prirojeno bolezen, je z ustrezno vsestransko obravnavo bolnikov s CDCS možno bistveno zmanjšati izraženost umske in gibalne manjrazvitosti in posameznikom s tovrstno motnjo ter njihovim družinam omogočati bolj kakovostno življenje.

Literatura

- Cornish KM. The neuropsychological profile of Cri du chat syndrome without significant learning disability. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 941-4.
- Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatta J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C. R. Acad Sci* 1963; 257: 3098-8.
- Wiedemann HR, Kunze J, Grosse FR. *Clinical syndromes*. London: Times Mirror International Publishers Limited, 1997: 102-3.
- Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1988: 40-1.
- Iyer SL, Duraiswamy A, Kher AS, Joshi S, Bharucha BA, Kanade S. Cry du chat syndrome. *Journal of Postgraduate Medicine* 1996; 42: 86-8.
- Kushwick T, Rao KW, Lamb AL. Familial 5p syndrome. *Clin Gen* 1984; 26: 472-6.
- Hirschhorn K. Clinical abnormalities of the autosomes. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 14th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992: 287-9.
- Cornish KM, Pigran J. Developmental and behavioural characteristics of cri du chat syndrome. *Arch Dis Child* 1996; 75: 448-50.
- Baccichetti C, Lenzini E, Artifoni L, Caufin D, Marangoni P. Terminal deletion of the short arm of chromosome 5. *Clin Gen* 1988; 34: 219-23.
- Pierart B, Remacle M. L'evolution d'un cas de syndrome du cri du chat. Caracteristiques ORL, cognitives et langagieres. *Folia Phoniatrica et Logopedica* 1996; 48: 223-30.
- Cornish KM, Munir F. Receptive and expressive language skills in children with cri du chat syndrome. *J Comm Dis* 1998; 31: 73-80, 80-1.
- Hodapp RM, Wijma CA, Masino LL. Families of children with 5p (cri du chat) syndrome: familial stress and sibling reactions. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 757-61.
- Dykens EM, Clarke DJ. Correlates of maladaptive behavior in individuals with 5p- (cri du chat) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 752-6.
- Gersh M, Goodart SA, Pasztor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *American J Hum Gen* 1995; 56: 1404-10.
- 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 Gen* 1995; 4 (2): 295-302.
- Church DM, Bengtsson UI, 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 Gen* 1995; 56: 1162-72.
- Gersh M, Grady D, Rojas K, Lovett M, Moyzis R, Overhauser J. Development of diagnostic tools for the analysis of 5p deletions using interphase FISH. *Cytogenetics Cell Genetics* 1997; 77: 246-51.
- Van Buggenhout GJ, Pijkels E, Holvoet M, Schaap C, Hamel BC, Fryns JP. Cri du chat syndrome: changing phenotype in older patients. *Am J Med Gen* 2000; 90 (3): 203-15.
- Marinescu RC, Johnson EI, Dykens EM, Hodapp RM, Overhauser J. No relationship between the size of the deletion and the level of developmental delay in cri-du-chat syndrome. *Am J Med Gen* 1999; 86 (1): 66-70.
- Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik KS. Hemizygoty of delta-catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 2000; 63 (2): 157-64.