

Síndrome Cri du Chat - Caso Clínico

Bernarda Sampaio¹, Ana Guedes², Augusta Areias², Carmen Carvalho²

RESUMO

A Síndrome Cri du Chat (SCDC) é uma doença genética rara, com manifestações fenotípicas características. Os autores apresentam o caso de um recém-nascido, sexo masculino, nascido por cesariana às 38 semanas por restrição de crescimento intra-uterino (RCIU). Ao exame objectivo apresentava: dois apêndices pré-auriculares à esquerda, orelhas mal orladas, narinas antevertidas, microretrognatismo, prega palmar à esquerda, hálux curto, inserção baixa do 5º dedo de ambos os pés, sopro cardíaco e choro gritado. O ecocardiograma efectuado evidenciou tetralogia de Fallot. O cariótipo revelou 46, XY, del(5)(p14) (SCDC). Salienta-se a importância do reconhecimento desta entidade para melhor intervenção terapêutica.

Nascer e Crescer 2008; 17(1): 37-39

INTRODUÇÃO

A Síndrome Cri du Chat é uma doença genética que resulta de uma deleção de parte ou totalidade do braço curto do cromossoma cinco (5p15.3 a 5p). É uma doença rara, com uma incidência de 1/15000 a 1/50000 nados vivos.⁽¹⁾ A incidência é maior no sexo feminino na razão de 1/0,73. Niebuhr estimou uma prevalência deste síndrome, de 1/350 indivíduos em crianças com problemas de aprendizagem.⁽²⁾ Geralmente o diagnóstico é efectuado no primeiro mês de vida em 42% dos casos e até ao primeiro ano de vida em 82%.⁽³⁾ As manifestações clínicas caracterizam-se por choro típico, microcefalia, face arredondada, hipertelorismo, microretrognatismo, atraso do

desenvolvimento psico-motor e estaturponderal.⁽⁴⁾

O tratamento do SCDC baseia-se essencialmente nas estratégias de reabilitação precoce, na prevenção das complicações e na correcção das malformações.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido, sexo masculino, primeiro filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos, com história familiar de duas primas paternas falecidas nos primeiros anos de vida, portadoras de malformações não esclarecidas e de primo materno com onze anos, com atraso mental e síndrome dismórfico, a ser estudado no Instituto de Genética Médica. Trata-se de uma segunda gestação (abortamento espontâneo prévio), vigiada (serologias sem alterações e ecografias pré-natais relatadas como “nor-

mais”). O parto foi por cesariana às 38 semanas por restrição de crescimento intra-uterino. Não necessitou de manobras de reanimação. Peso: 2210g (<P5), comprimento: 44cm (<P5) e perímetro cefálico: 32cm (P10-25). Ao exame objectivo constatou-se a presença das seguintes alterações: dois apêndices pré-auriculares à esquerda, orelhas mal orladas, narinas antevertidas, microretrognatismo, prega palmar (simiesca) à esquerda, hálux curto, inserção baixa do 5º dedo de ambos os pés e a existência de um choro gritado (figura 1). Às dez horas de vida por apresentar gemido e cianose foi internado na Unidade de Cuidados Especiais da Neonatologia. A gasometria capilar não revelou acidose. O hemograma, a proteína C-reativa e a telerradiografia torácica não apresentaram alterações. A hemocultura foi negativa. Necessitou de oxigénio suplementar durante 24 horas.



Figura 1 - microretrognatismo, orelhas mal orladas, apêndices pré-auriculares

¹ Serviço de Pediatria do Hospital de São Marcos

² Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais da Maternidade Júlio Dinis

Ao segundo dia de vida foi detectado um sopro sistólico grau II/VI, sem repercussão hemodinâmica, tendo efectuado um ecocardiograma que mostrou a existência de uma tetralogia de Fallot. A ecografia transfontanelar evidenciou ligeira hiperecogenicidade periventricular, com assimetria ventricular ao nível dos cornos frontais. A ecografia reno-pélvica revelou ligeira hiperecogenicidade do parênquima renal esquerdo. O exame oftalmológico foi normal, bem como as otoemissões acústicas. O cariótipo revelou tratar-se de um síndrome de Cri du Chat (46, XY, del(5)(p14)). Teve alta para o domicílio aos 10 dias de vida, apresentando hipotonia axial, mas com bom reflexo de sucção. Foi orientado para as consultas de Pediatria, Cardiologia Pediátrica e de Genética. Aos seis meses de vida apresentava má evolução estatura-ponderal (P=4760g <P5; C=60cm <P5; PC=38cm <P5), sem dificuldades alimentares. Apresenta atraso no desenvolvimento psico-motor (o sorriso social surgiu pelos 3 meses e o controlo cervical foi adquirido pelos 6 meses) mantendo a hipotonia axial. Foi orientado para programa de estimulação precoce. Tem plano nacional de vacinação cumprido e vacina antipneumocócica completa para a idade.

Por cianose progressiva e aparecimento de "Spell" anóxico é submetido a cirurgia cardíaca paliativa (anasfomose de Blalock Taussig) aos 24 meses.

DISCUSSÃO

No SCDC as manifestações clínicas presentes ao nascimento são baixo peso, microcefalia, face arredondada, base do nariz alargada, hipertelorismo, pregas epicânticas, desvio inferior das extremidades dos lábios, orelhas mal orladas e de implantação baixa, microretrognatismo e choro "em miar do gato".⁽¹⁾ Este choro característico provavelmente deve-se a alterações anatómicas da laringe e da epiglote. Apêndices pré-auriculares, sindactília, hipospádia e criptorquidismo podem estar presentes.^(1,3) Nestas crianças, os problemas neonatais mais frequentes são a asfixia, as crises cianóticas, a dificuldade na sucção e a hipotonia.² Foram descritas malformações associadas ao SCDC, nomeadamente cardíacas (15-20%), neurológicas, renais e gastrointestinais. As malformações cardíacas mais frequentes são os defeitos septais ventriculares e auriculares, estando raramente descrita a tetralogia de Fallot e, quando presente, geralmente associa-se a uma translocação genéti-

ca e não a uma deleção,⁽⁴⁾ como neste caso. Foram recentemente descobertos alguns genes, cuja expressão cardíaca se encontra no braço curto do cromossoma cinco (DNAh5, NDUFS6 e o IRX4 na região 5p15.33 e o ADAMTS16 na região 5p15.32). Tendo-se verificado uma relação entre o IRX4 e as cardiomiopatias, é de prever uma predisposição aumentada para esta patologia no SCDC.⁽⁴⁾ Foram relatados casos de hipoplasia ou agenesia do corpo caloso e cerebelo, atrofia cerebral e do tronco cerebral. Dentro das malformações renais destaca-se a agenesia renal, a ectopia renal, o rim em ferradura e a hidronefrose. O megacólon congénito também foi evidenciado.⁽³⁾

Em 50% das situações, o peso ao nascimento é inferior ao percentil cinco. O comprimento até aos dois anos de idade, mantém-se em percentis adequados, mas a partir desta idade desce para o percentil cinco. Por este motivo, e para se evitar intervenções desnecessárias, foram desenvolvidas curvas de crescimento específicas para este síndrome.^(5,6) O baixo peso pode ser atribuído a dificuldades alimentares e a refluxo gastroesofágico, frequentes nos primeiros anos de vida.⁽⁶⁾ Neste caso, o RN apresentou restrição de crescimento intra-uterino e possui a somatometria inferior ao percentil cinco. Com a idade evidenciam-se novas manifestações: alongamento da face, encurtamento do filtro naso-labial, má oclusão dentária, estrabismo divergente, encurtamento mais pronunciado dos metacarpos e metatarsos, descoloração precoce do cabelo e substituição da hipotonia por hipertonia.⁽³⁾ O desenvolvimento pubertário é normal, tendo sido demonstrado um caso de procriação.⁽⁷⁾ É característica deste síndrome, o atraso no desenvolvimento psicomotor e mental, no entanto se estas crianças forem estimuladas precocemente, o prognóstico melhora. O desenvolvimento verbal é particularmente lento, sendo maior a dificuldade na área da comunicação do que na da compreensão.⁽²⁾ Metade destes doentes adquirem a marcha autónoma aos 3 anos de idade, 25% têm a capacidade de pronunciar frases curtas aos 4 anos e meio, 50% aos cinco e meio e a quase totalidade aos dez anos. Cinquenta por cento usam a colher e vestem-se sozinhas pelos 3 anos e meio. São doentes cujas etapas do desenvolvimento aparecem mais tardiamente, o que justifica a necessidade de intervenção precoce.

⁽¹⁾ A hiperactividade é frequente (80%) e

por vezes coexiste com a agressividade podendo estas características ser modificadas com programas educacionais adequados.^(1,2)

O diagnóstico é primariamente clínico e confirmado por uma análise citogenética, sendo nos casos duvidosos, necessária a execução de testes moleculares como a fluorescência in situ hybridization (FISH), para identificar com precisão a região do cromossoma acometida.⁽⁸⁾ Na situação presente apenas foi necessária a análise citogenética. As deleções de novo são observadas em 85% das situações e 10 a 15% têm uma origem familiar, sendo na sua maioria devidas a translocações paternas.² Recentemente três genes foram identificados, o human Semaphore F gene, o human δ -catenin gene (ambos localizados na região 5p15.2), provavelmente responsáveis pelo atraso mental e o haploinsufficiency of the telomerase reverse transcriptase gene, localizado na região 5p15.33 que contribuirá para a heterogeneidade fenotípica deste síndrome. Estudos que demonstram uma correlação genótipo-fenótipo têm sido efectuados, e actualmente demonstrouse que a região 5p15.31 está relacionada com o choro característico, a região 5p15.32 a 33 com o atraso da linguagem e a 5p15.2 a 15.31 com o distúrbio facial.^(1,3) A análise citogenética do nosso doente revelou uma deleção na região 5p14, não pertencendo a estas regiões críticas, no entanto estão descritos casos desta deleção com estas manifestações fenotípicas.⁽⁹⁾ O risco de recorrência é negligenciável para as deleções de novo, no entanto, a possibilidade de mosaicismismo gonadal num dos pais, não pode ser excluída, mesmo que nenhum caso tenha ainda sido relatado. O risco de transmissão para os portadores de translocações varia entre os 8,7% e os 18,8%,⁽¹⁾ motivo pelo qual os pais e a criança foram orientados para Consulta de Genética no Instituto de Genética Médica do Porto. O diagnóstico pré-natal está documentado nas seguintes situações: idade materna avançada, alfa proteína materna aumentada, nos SDCC familiares e ecograficamente pela presença de anomalias estruturais, nomeadamente microcefalia e hipoplasia cerebelar.⁽⁹⁾

O tratamento do SCDC baseia-se essencialmente nas estratégias de reabilitação precoce (fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional), na prevenção das complicações e na correcção das malformações. É recomendado

um exame audiométrico e a vacinação extra-calendário.⁽³⁾

Após os primeiros anos, a sobrevida é elevada e a morbidade baixa. Niebuhr demonstrou uma taxa de mortalidade de 10% (75% nos primeiros meses de vida e 90% no primeiro ano). Há relatos de doentes com idade superior a 50 anos.⁽³⁾ Os avanços recentes na orientação destes doentes com a aplicação de programas reabilitativos condicionou uma melhoria do desenvolvimento psicomotor, com maior autonomia e adaptação social.

CRI DU CHAT SYNDROME - CASE REPORT

ABSTRACT

Cri du Chat Syndrome (CDCS) is a rare genetic disease, with clear phenotypic manifestations. We report a male newborn, born at 38 weeks by cesarian due to intrauterine growth restriction. He presented two left preauricular tags, ears malformations, anteverted nostrils, micro-retrognathia, left single transverse palmar crease, proximal placed halluces, low-set fifth toe, systolic murmur and a typical cry. A tetralogy of Fallot was diagnosed. Cytogenetic analysis showed 46, XY, del(5)(p14) (CDCS). If early recognized, a better therapeutic intervention can be established.

Nascer e Crescer 2008; 17(1): 37-39

BIBLIOGRAFIA

1. Mainardi PC. Cri du Chat Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:33. Disponível em <http://www.OJRD.com/content/1/1/33>
2. Cornish K, Bramble D. Cri du Chat syndrome: genotype-phenotype correlations and recommendations for clinical management. *Develop Med and Child Neurology* 2002; 44: 494-497.
3. Mainardi PC, Pastore G, Castronovo C, Godi M, Guala A, Tamiazzo S *et al.* The natural history of Cri du Chat Syndrome: A report from the Italian Register. *European Journal of Medical Genetics* 2006; 49: 363-383.
4. Hills C, Moller JH, Finkelstein M, Lohr J, Schimmenti L. Cri du Chat Syndrome and Congenital Heart disease: A review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the pediatric cardiac consortium. *Pediatrics* 2006; 117(5): 924-927.
5. Marinescu RC, Mainardi PC, Collins MR, Kouahou M, Coucourde G, Pastore G *et al.* Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. *Am J Med Genet* 2000; 94:153-162.

6. Collins MS, Eaton-Evans J. Growth Study of Cri du Chat Syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 85:337-338.
7. Burn J, Baraitser M, Butler LJ. An avoidable recurrence of Cri du Chat Syndrome in the next generation. *Brit Med J* 1983; 287:1287-1288.
8. Cervera M, Sánchez S, Molina B, Alcántara MA, Del castillo V, Carnevale A *et al.* Trisomy of the Short Arm of Chromosome 5 due to a De Novo Inversion and Duplication (5)(p15.3p13.3). *Am J Med Genet* 2005; 136: 381-385.
9. Chen CP, Lee CC, Chang TY, Town DD, Wang W. Prenatal diagnosis of mosaic distal 5p deletion and review of the literature. *Prenat Diagn* 2004; 24: 50-57.

CORRESPONDÊNCIA

Bernarda Sampaio
Rua Bartolomeu Velho n.º 759
Bloco 3B 3.ºB 4150 Porto
E-mail: Mbernarda@sapo.pt
Tlf: 965 312 222