

Síndrome de «cri du chat». Comunicación de un nuevo caso y revisión

B. Fernández Vallejo, P. Higuera Sanjuán, J.P. García Iñiguez, M. Bassecourt Serra¹, J. López-Pisón², A. Marco Tello, V. Rebage Moisés
Unidad Neonatal. ¹Sección de Genética. ²Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

El síndrome de *cri du chat*, o monosomía 5p-, es una rara anomalía genética debida a la delección de un segmento del brazo corto del cromosoma 5, que muestra una gran variabilidad fenotípica y citogenética. Su incidencia varía de 1/15.000 a 1/50.000 recién nacidos vivos, aunque es posible que su frecuencia sea mayor. Se comunica un nuevo caso neonatal con algunas de las características fenotípicas del síndrome, con una delección en 5p15.2 por translocación materna, que precisó técnicas moleculares para su confirmación; asimismo, se revisan los aspectos clínicos y citogenéticos más interesantes de esta afección.

Palabras clave

Síndrome de *cri du chat*, monosomía 5p-, cromosoma 5, delecciones, correlación genotipo-fenotipo, recién nacido

Abstract

Title: Cri du chat syndrome: report of a new case and review

Cri-du-chat syndrome, or monosomy 5p-, is an uncommon genetic anomaly, caused by the deletion of a segment of the short arm of chromosome 5, that exhibits a wide phenotypic and cytogenetic variability. The incidence ranges from 1/15,000 to 1/50,000 live-born infants, although the frequency may be higher. We report the case of a newborn infant with some of the phenotypic characteristics associated with the syndrome and a deletion in 5p15.2 due to a maternal translocation, which required confirmation by molecular techniques. We also review the more interesting clinical and cytogenetic aspects of this condition.

Keywords

Cri du chat syndrome, monosomy 5p-, chromosome 5, deletions, genotype-phenotype correlation, newborn infant

48

Introducción

El síndrome de *cri du chat*, conocido también como síndrome 5p-, es un síndrome genético raro, descrito por primera vez por Lejeune et al.¹ en 1963, caracterizado por múltiples anomalías congénitas, bajo peso al nacimiento, retraso mental, microcefalia, hipotonía, facies anormal y un llanto muy característico; el fenotipo es morfológico y evolutivo según la edad de los pacientes^{2,3}. El nombre francés de esta afección alude al llanto felino de los neonatos afectados, que se considera un signo diagnóstico del síndrome. La incidencia de esta entidad clínica varía entre 1/15.000 y 1/50.000 recién nacidos vivos, y en la población con retraso mental puede llegar a ser hasta de 1/350^{3,4}, lo que constituye uno de los síndromes más comunes por delección del grupo B delineado⁵. La mayoría de los casos se debe a delecciones esporádicas *de novo* y, menos frecuentemente, a translocaciones balanceadas parentales o aberraciones cromosómicas raras^{3,6}. La pérdida de material genético puede variar desde fragmentos tan pequeños como la región 5p15.2 (región crítica del síndrome) hasta el brazo corto completo del Cr 5; se ha comprobado una correlación entre las características fenotípicas y el tamaño y el tipo de delección^{7,8}. Las técnicas diagnósticas más actuales, que utilizan sondas 5p ADN-específicas y la delineación genómica

comparativa, han incrementado el número de casos diagnosticados⁹.

El objetivo de este trabajo es aportar un nuevo caso neonatal de síndrome de *cri du chat* por translocación materna, que precisó técnicas moleculares para su confirmación, y revisar, asimismo, los aspectos clínicos y citogenéticos más interesantes de esta rara cromosopatía en recién nacidos.

Caso clínico

Recién nacido que ingresa por presentar una crisis de cianosis a las pocas horas de nacer. Primer hijo de un matrimonio sano y no consanguíneo, con progenitores de 31 y 29 años de edad. El embarazo se controló en policlínica de alto riesgo por endometriosis materna. La madre tomó suplementos de ácido fólico y hierro. El cultivo rectovaginal fue positivo a estreptococo del grupo B, por lo que la madre recibió profilaxis antibiótica intraparto. Se realizó una amniocentesis a las 20 semanas por una sospecha en la ecografía fetal realizada al tercer mes de un defecto de la línea media, mediante la cual se identificó un feto varón con cariotipo normal 46 XY. Nació a las 39,5 semanas tras un parto eutócico, no precisó reanimación y el test de Apgar fue de 8/9.



Figura 1. Fenotipo clínico del paciente, en el que destacan los siguientes rasgos: cara redondeada, microcefalia con frente huidiza, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, epicanto bilateral, puente nasal plano y ancho, orejas de implantación baja, cuello corto, micrognatia, comisuras bucales con inclinación hacia abajo e hipotonía facial

El peso fue de 2.470 g (<P3), la longitud de 46 cm (<P3) y el perímetro craneal de 31 cm (<P3). Llama la atención el aspecto dismórfico (figura 1), con facies peculiar, cara redondeada, frente huidiza, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, pliegues epicánticos, puente nasal plano y amplio, orejas de implantación baja, paladar ojival, *filtrum* corto, boca grande con comisuras labiales hacia abajo, labio inferior grueso y micrognatia. El cuello era corto, el tórax y el abdomen no presentaban anomalías evidentes; tampoco se palpaban visceromegalias. En la auscultación cardiaca no se apreciaban soplos, y los órganos genitales externos eran normales. La exploración neurológica mostró una disminución del tono muscular de predominio axial y escasa reactividad.

Las determinaciones de laboratorio (hemograma, bioquímica completa, estudios endocrino-metabólicos, serologías y cultivos bacterianos) fueron normales. La ecografía transfontanelar, abdominal y cardiaca y el fondo de ojo fueron también normales. El electroencefalograma mostró una lentificación de la actividad de fondo, y los potenciales evocados tronculares una disfunción auditiva.

El estudio genético del paciente y los progenitores incluyó el cariotipo mediante doble cultivo de sangre periférica con ban-

deo convencional GTG y QFQ, y la aplicación de una técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Los datos clínicos del paciente, junto con el bandeo cromosómico convencional tras el cultivo de linfocitos, sugerían el diagnóstico de una deleción del brazo corto del cromosoma 5, por lo que se realizó FISH con sonda de secuencia única LSI EGR1(5p31)/LSI D5S721, D5S23(5p15.2), que consta de 450 kb y que hibrida la región 5p15.2 para los *loci* D5S721 y D5S23, lo que permitió confirmar en el niño una deleción con punto de rotura a este nivel (figuras 2a y 2b), con la siguiente fórmula cromosómica: varón 46, XY, del(5)(p15.2 → pter).

En los progenitores, el cariotipo paterno fue normal, y en el materno se apreció una inversión Cr 9 sin relación alguna con la afección. Aunque la impresión tras el bandeo era la de un caso por deleción *de novo*, dado que en un 10-15% de los pacientes afectados uno de los progenitores presenta una anomalía equilibrada, se aplicaron técnicas de FISH con sonda de secuencia única LSI EGR1(5q31)/LSI D5S721, D5S23 (5p15.2), y se halló que la madre era portadora de una translocación recíproca entre regiones terminales de brazos cortos Cr 3 y Cr 5 (figuras 2c y 2d), con la siguiente fórmula cromosómica: mujer 46 XX, t(3;5)(3p26 ; 5p15.2) + inv Cr 9.

En resumen, el paciente ha heredado de su madre el Cr 5 anómalo y el Cr 3 normal, lo que ha dado lugar a una deleción de la región 5p15.2 del Cr 5. La inversión pericéntrica del Cr 9 que presenta la madre se considera un polimorfismo familiar con una mayor tendencia a presentar abortos. El niño no ha heredado la inv Cr 9 de la madre.

En el periodo neonatal se constató una hipotonía axial y un llanto muy agudo, como el maullido de un gato. El recién nacido tomó leche materna por succión y tuvo una ganancia de peso adecuada. Fue incluido precozmente en un programa de estimulación motriz y sensorial, y se le realizó un seguimiento en la policlínica del servicio. Actualmente tiene 4 meses; se aprecia un contacto social y una reacción a estímulos visuales y auditivos, así como un mejor control cefálico y apertura de manos. No tiene problemas con la alimentación.

Discusión

El caso descrito es el segundo evaluado en nuestro servicio desde el inicio de su funcionamiento, lo que indica la poca frecuencia de este síndrome genético en nuestro medio, aunque también es posible que sea una afección infradiagnosticada en esta época de la vida y que su frecuencia sea mayor. Aunque el síndrome de *cri du chat* es una entidad clínica bien definida, hay formas menores que no presentan el fenotipo de la afección y no son tan evidentes como las clásicas, en las que la presencia característica de un llanto impactante, como el maullido de un gato, permite reconocerlo a quien lo haya oído alguna vez. Incluso se han comunicado casos sin deleciones confirmadas por citogenética convencional, en los que es necesaria la utilización de técnicas de alta resolución para su diagnóstico¹⁰. En nuestro paciente el cariotipo fetal resultó

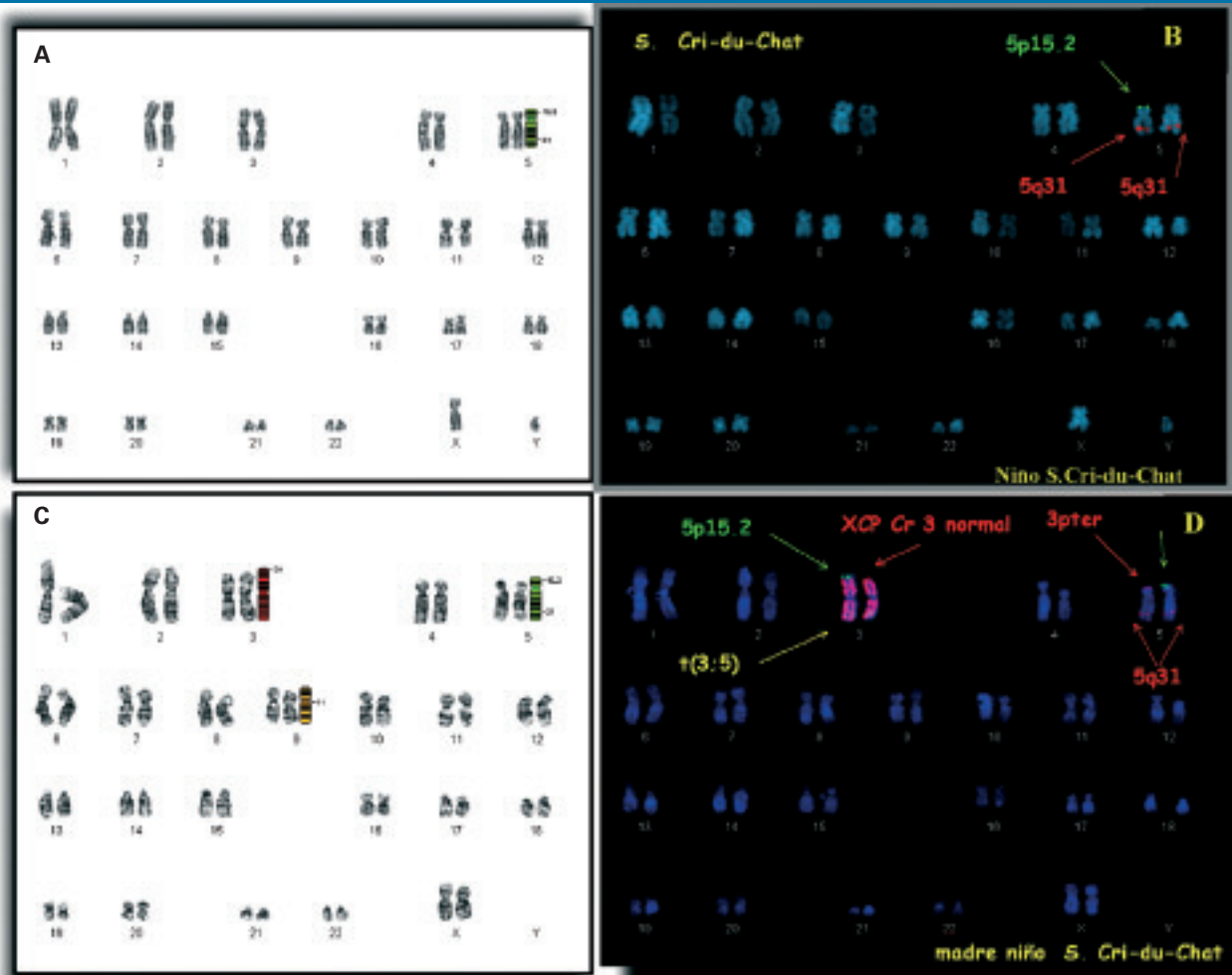


Figura 2. Estudio citogenético convencional y FISH. A y B) El paciente ha heredado de la madre el Cr 5 anómalo y el Cr 3 normal, lo que ha dado lugar a una delección de la región 5p15.2 del Cr 5. C y D) Madre portadora de una translocación recíproca entre las regiones teloméricas de los brazos cortos Cr 3 y Cr 5. Inversión pericéntrica Cr 9

aparentemente normal, y se insistió en el estudio genético molecular posnatal ante el llanto y la dismorfia facial que presentaba.

El síndrome de *cri du chat* está originado por la pérdida variable de material genético en un segmento del brazo corto del cromosoma 5. Más del 80-85% de los casos se deben a delecciones esporádicas *de novo* de 5p; la delección cromosómica de origen paterno es la causa en alrededor del 80-90% de ellos^{12,13}. Aproximadamente un 10-15% de los casos están causados por translocaciones en los padres, como el de este paciente, que presentaba una delección terminal con punto de rotura en la región 5p15.2 debida a una segregación desequilibrada por una translocación entre los cromosomas 3 y 5 presente en el cariotipo de la madre. Menos del 10% de los casos están causados por aberraciones citogenéticas raras (delecciones intersticiales, mosaicos, anillos, translocaciones *de novo*)^{3,6}.

El tamaño de la delección puede variar desde fragmentos tan pequeños como la región 5p15.2 hasta todo el brazo corto del cromosoma 5⁷. A partir de los datos citogenéticos y moleculares obtenidos de los pacientes con delecciones de tamaño variable, se ha definido la región crítica del síndrome (5p15.2) y las subregiones de ésta, empleando marcadores moleculares para establecer una correlación fenotipo-genotipo, que determina las características fenotípicas de la afección de la delección 5p15.2, entre los *loci* D5S23 y D5S721¹²⁻¹⁴. Cabe mencionar que se han descrito casos con delecciones 5p que no incluían la región crítica 5p15.2, los cuales no presentaban el fenotipo característico o incluso eran normales¹⁴.

Los estudios de Overhauser et al., realizados en 1994 y 1995^{7,13}, determinaron que la delección localizada en 5p15.2 estaba correlacionada con el dismorfismo facial, la microcefalia y el retraso mental, y que la delección en 5p15.3 era respon-

sable del llanto característico. En los estudios adicionales publicados por Zhang et al. en 2005⁹, se localizaba la región del maullido de gato en 5p15.31 entre los *loci* D5S2054-D5S656, el retraso mental en 5p15 a 5p15.33 entre los *loci* D5S417-D5S635, y el dismorfismo facial en la región 5p15.2 a 5p15.3 entre los *loci* D5S208-D5S2887. Nuestro paciente presenta una microdelección terminal, desde el punto de la rotura, en 5p15.2, que incluiría las regiones del llanto, el dismorfismo facial, el retraso del lenguaje y el retraso mental leve-moderado. Las dos primeras son evidentes desde el nacimiento, y para poder evaluar las restantes habría que esperar el momento en que el niño adquiera sus habilidades cognitivas.

Hay una cierta controversia sobre si el tamaño de la delección se asocia con la gravedad del retraso mental¹⁴, ya que, según algunas observaciones, éste era desproporcionadamente grave respecto al tamaño de la delección¹⁰. Actualmente, parece estar relacionado con un segmento específico, y se han mapeado regiones importantes relacionadas con esta condición: MR I, localizada en 5p15.31, cuya delección daría lugar a un retraso mental leve, y MR II y MR III, localizadas proximalmente a MR I, que ocasionarían un retraso mental medio. La delección desde MR I, extensiva hasta MR II y MR III, daría lugar a un retraso mucho más grave, tanto mayor cuanto más extensa sea la delección⁹.

Además de la correlación genotipo-fenotipo del síndrome, que tiene especial importancia para establecer un pronóstico y un tratamiento adecuados, se ha comprobado otra correlación entre la cronología y el cuadro fenotípico, de manera que las características clínicas de los pacientes se modifican con la edad, lo que puede complicar el diagnóstico clínico de la afección, pero permite conocer mejor su evolución natural^{1,3,15-17}:

- En el periodo neonatal, el llanto de tono agudo, semejante al maullido de un gato, debido a anomalías estructurales de la laringe y la epiglotis y a la disfunción del sistema nervioso central, se considera patognómico y desaparece posteriormente. En esta etapa pueden presentarse complicaciones de succión escasa, dificultades para la alimentación precoz, necesidad de cuidados en la incubadora, crisis de cianosis y asfixia, disnea, ictericia, deshidratación e infecciones recurrentes del tracto respiratorio y gastrointestinal. Además del llanto, los hallazgos clínicos más comunes incluyen una serie de características no específicas, como un bajo peso al nacimiento, microcefalia (perímetro cefálico medio de 31,8 cm), retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía, facies redondeada con mejillas llenas, pliegues epicánticos, hipertelorismo, micrognatia, raíz nasal aplanada, hendiduras palpebrales antimongoloides, estrabismo, comisuras bucales con inclinación hacia abajo, orejas de implantación baja, dedos cortos, surco simiesco, dermatoglifos anormales y defectos cardiacos que afectan al 15-20% de los pacientes¹⁸ (defectos del tabique ventricular y auricular, *ductus* arterioso, tetralogía de Fallot y otras).
- En la niñez, la cara se hace larga y estrecha, y a menudo asimétrica, la mandíbula caída con expresión de boca abierta

secundaria a una laxitud facial, *filtrum* corto, maloclusión de los dientes, arcos supraorbitarios prominentes, asentamiento profundo de los ojos, hipoplasia del puente nasal, labio inferior grueso, surcos palpebrales horizontalizados, estrabismo divergente, escoliosis, metacarpo y metatarso cortos, con unas manos y pies pequeños, escoliosis y encanecimiento prematuro del cabello. Los problemas médicos crónicos, como infecciones del tracto respiratorio, otitis media, estreñimiento grave e hiperactividad, son los más frecuentes.

- En la niñez tardía y la adolescencia, los hallazgos principales están relacionados con el retraso psicomotor y mental, entre los que destacan la alteración del lenguaje, y está más afectada la expresividad que la comprensión. Estos pacientes pueden mostrar una personalidad apacible y cariñosa, aunque también hay casos en que prevalecen conductas estereotipadas, así como automutilación y agresión, sobre todo en los trastornos de hiperactividad. Las mujeres afectadas, al llegar a la pubertad, desarrollan características sexuales secundarias y menstruaciones. El tracto genital es normal, exceptuando un caso documentado de útero bicorne. En los varones, los testes a menudo son pequeños, pero la espermatogénesis se considera normal.

Aunque se han realizado mapas moleculares de la región crítica del síndrome, se han identificado pocos genes. Entre ellos, se han descrito varios situados en la región crítica 5p15.2, que podrían estar implicados en la patogenia del síndrome, como el gen de la semaforina F (*SEMAF*)¹⁹, que ocupa el 10% de esta región y cuya proteína estaría implicada en la migración neuronal, por lo que sería responsable de algunas características de la afección. También se ha identificado recientemente el gen de la delta-catenina (*CTNND2*), una proteína específica neuronal, dentro de esta región. Esta proteína estaría implicada en la mortalidad celular y potencialmente estaría asociada al retraso mental^{14,20}.

Por último, cabe resaltar la importancia de las nuevas técnicas citogenéticas de FISH por su gran sensibilidad y especificidad²¹, que nos han permitido precisar en nuestro paciente el punto exacto de rotura en 15p15.2, difícil de demostrar con técnicas convencionales. Estas técnicas también hicieron posible diagnosticar en la madre una translocación recíproca mínima, lo cual nos permite dar un consejo genético mediante el diagnóstico prenatal, así como el estudio familiar, para detectar posibles portadores y realizar el correspondiente asesoramiento. Todo ello nos permitiría realizar una actuación preventiva en ésta y otras familias, lo que tendría una importancia incuestionable. ■

Bibliografía

1. Lejeune J, Lafourcade J, Berger, et al. Three cases of partial deletion of the short arm of chromosome 5. CR Hebd Seances Acad Sci. 1963; 257: 3.098-3.102.
2. Grouchy de J, Turleau C. Atlas des maladies chromomiques, 10.ª ed. París: Expansion Scientifique Française, 1982; 54-57.

3. Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet.* 1978; 44: 227-275.
4. Harvard C, Malenfant P, Koochek M, Creighton S, Mickelson EC, Holden JJ, et al. A variant cri du chat phenotype and autism spectrum disorder in a subject with de novo cryptic microdeletions involving 5p15.2 and 3p24.3-25 detected using whole genomic array CGH. *Clin Genet.* 2005; 67(4): 341-351.
5. Correa-Nazco VJ, Romero-Pérez JC, Martín V, Laynez-Cerdeña P, Minguélez-Morales M, Linares-Feria L. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. *Rev Neurol.* 1999; 28(9): 925-930.
6. Romano C, Ragusa RM, Scillato F, Greco D, Amato G, Barcellata C. Phenotypic and phoniatic findings in mosaic cri du chat syndrome. *Am J Med Genet.* 1991; 39: 391-395.
7. Overhauser J, Huang X, Gersh M, et al. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri du chat syndrome. *Human Mol Genet.* 1994; 3: 347-352.
8. Cerruti Mainardi P, Perfumo P, Cali A, et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 2001; 38: 151-158.
9. Zhang X, Snijders A, Seagraves R, et al. High-resolution mapping of genotype-phenotype relat cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 312-326.
10. Marinescu RC, Johnson EL, Grady D, Chen X, Overhauser J. FISH analysis of terminal deletions in patients diagnosed with cri-du-chat syndrome. *Clin Genet.* 1999; 56: 282-288.
11. Overhauser J, McMahon J, Oberlender S, et al. Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri du chat syndrome. *Am J Med Genet.* 1990; 37: 83-86.
12. Church DM, Bengtsson U, Vang Nielsen K, 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: 1.162-1.172.
13. Gersh M, Goodart SA, Paszltor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 1.404-1.410.
14. Mainardi PC. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 2001; 38: 151-158.
15. 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. *Eur J Med Genet.* 2006; 49(5): 363-383.
16. Cerruti Mainardi P. Cri du chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 33.
17. Cerruti Mainardi P, Guala A, Pastore G, Pozzo G, Dagna Bricarelli F, Pierluigi M. Psychomotor development in cri du chat syndrome. *Clin Genet.* 2000; 57(6): 459-461.
18. 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 pediatric care consortium. *Pediatrics.* 2006; 117(5): 924-927.
19. 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: 685-691.
20. Swanson R, Locher M, Hochstrasser M. A conserved ubiquitin ligase of the nuclear envelope/endoplasmic reticulum that functions in both ER-associated and Mat alpha-2 repressor degradation. *Gen Develop.* 2001; 15: 2.660-2.674.
21. Locatelli A, Mariani S, Ciriello E, Dalpra E, Dalpra L, Villa N, et al. Role of FISH on uncultured amniocytes for the diagnosis of aneuploidies in the presence of fetal anomalies. *Fetal Diagn Ther.* 2005; 20(1): 1-4.