

Manejo inicial del Síndrome de Cri du Chat

Gómez Santos E., Olivar Gallardo A., García Soblechero E., Domínguez Quintero M.L., Arias Blasco O.

Servicio de Pediatría, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Dir. Corresp.: Gómez Santos E.: eli25octubre@hotmail.com

Resumen: Comunicamos un caso de enfermedad rara en una paciente que ante la presencia de facies dismórfica, hipomotilidad espontánea y llanto agudo característico se sospechó el síndrome de Cri du Chat.

Destacamos la importancia del manejo multidisciplinar de estos niños y ofrecemos una pequeña guía de ayuda para el manejo inicial.

Palabras clave: Síndrome de Cri du Chat.. Cromosomopatías. Delección 5p-.

Summary: We report a case of rare disease in a premature patient, who showed dysmorphic face, a high-pitched monochromatic cry and decreased spontaneous motility, and we suspected the Cri-du-Chat syndrome.

We emphasise the importance of management of these children with early rehabilitative and educational interventions, and we offer a simple help guide for initial management.

Key words: Cri-du-Chat syndrome. Chromosome disorders. 5p- deletion.

Recibido: 19-01-2011 Aceptado: 21-03-2011

Vox Paediatrica 2011; XVIII(1):97-100

Introducción

El Síndrome de **Cri du Chat** es una cromosomopatía debida a la delección 5p-. En el periodo neonatal da lugar a facies dismórfica, bajo peso, problemas para la succión, llanto agudo e hipotonía. Está asociada a otras malformaciones (*cardíacas, nefrourológicas, neurológicas, oftalmológicas, etc.*), y su diagnóstico adquiere importancia para la puesta en marcha de los programas de rehabilitación y educación más adecuados ya que la discapacidad cognitiva e intelectual, aunque varía de unos pacientes a otros, es la característica común en todos los casos.

Caso Clínico

Ingresa procedente de quirófano recién nacido por prematuridad (*33+2 semanas de edad gestacional*), retraso del crecimiento intrauterino y desprendimiento parcial de placenta. Apgar 6/7, reanimación tipo II. A su ingreso presenta aceptable estado general, discreta palidez cutáneo-mucosa. Facies dismórfica: microcefalia, micrognatía, hipertelorismo y pliegues antimongoloides. Resto de la exploración normal. A las 12 horas de vida presenta soplo sistólico II/VI en foco pulmonar y espalda con segundo ruido normal. Pulsos palpables, simétricos, algo saltones.

En su evolución precisa nutrición parenteral los primeros 15 días de vida, pasando a nutrición enteral por sonda nasogástrica por ausencia de reflejo de succión hasta el día del alta.

Se realiza ecocardiografía objetivándose comunicación interauricular tipo ostium secundum pequeña, foramen oval permeable y un ductus arterioso persistente moderado no hemodinámicamente significativo. A los dos meses de vida presenta motilidad espontánea, global y segmentaria, disminuida, con ligera tendencia al sueño. Llanto especial y agudo similar al maullido de gato. En decúbito prono levanta la cabeza con maniobra de Annes Dargasier bien realizada, y en suspensión ventral mantiene la cabeza en eje corporal. Pares craneales normales. Hipotonía global. Reflejos musculares profundos presentes, bilaterales, vivos y con respuesta policinética. Reflejos plantares en extensión. Presenta reflejo arcaico de succión y cuatro puntos cardinales. Reflejo de moro presente y simétrico. Grasping de manos y pies. Sonrisa espontánea.

Se realiza resonancia nuclear magnética craneal, ecografía abdominal y de caderas resultando normales.

El cariotipo mostró la delección crítica 5p15.2, siendo el cariotipo de los padres normal.

El estudio oftalmológico mostró atrofia difusa del epitelio pigmentario retiniano (*normal en paciente de piel y cabello claro*) sin signos de retinopatía.

A los 5 meses de vida presenta una discreta hipotonía axial sin precisar sonda de alimentación. Desde el alta, sigue en atención temprana y programa de rehabilitación, acudiendo a sus citas de cardiología y seguimiento neonatológico.

Discusión

Queremos comunicar nuestro caso clínico y realizar una breve guía de manejo de estos pacientes en el momento de la sospecha diagnóstica, ya que puede servir de ayuda ante nuevos casos diagnosticados debido a la escasez de bibliografía publicada por tratarse de una enfermedad rara (*frecuencia 1/20000- 1/50000 recién nacidos*).

Debido a los hallazgos físicos y cognitivos que pueden formar parte del síndrome aconsejamos el manejo inicial según se expone en la **Tabla I**.

El Síndrome de Cri du Chat (S5p-) se debe a una delección cromosómica, siendo la más común la delección terminal de novo ocurrida durante la meiosis cuando una porción del cromosoma es perdida en la formación de los gametos, manifestándose esta forma no familiar en el 85-90% de los casos, como en nuestro caso.

Del 10-15% de los casos heredan una translocación disbalanceada de uno de sus padres (*portador*) ⁽¹⁾.

Aunque el S5p- es una entidad clínica bien definida, estos pacientes muestran una variabilidad citogenética y fenotípica.

Tabla I.
Manejo inicial del Síndrome Cri-du-Chat.

➤ Sospecha clínica:

- Llanto felino
- Hipotonía

➤ Estudios complementarios a realizar:

- De inicio:
 - ✓ Cariotipo al recién nacido y a los padres.
 - ✓ Valoración clínica neurológica completa.
- Pruebas de imagen:
 - ✓ Ecocardiografía.
 - ✓ Ecografía abdominal y del aparato genitourinario.
 - ✓ Ecografía de caderas.
 - ✓ Resonancia Magnética Cerebral.
- Otras exploraciones:
 - ✓ Oftalmológica (fondo de ojo).
 - ✓ Otorrinolaringológica (Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral)
 - ✓ Valoración por servicio de Rehabilitación.

➤ Al alta:

- ✓ Derivación a centros de atención temprana
- ✓ Seguimiento multidisciplinar en consultas externas según hallazgos encontrados.
- ✓ Valoración de necesidad de apoyo psicológico a familiares.

La mayor pérdida cromosómica se asocia a un fenotipo y deterioro cognitivo más marcado.

Existen delecciones terminales e intersticiales y dos regiones críticas a diferenciar. Una de ellas es p15.2 que está asociada a dismorfias, microcefalia y retraso mental, y otra es p15.3 que está más frecuentemente asociada al llanto felino típico. Sin embargo, en nuestra paciente, además de la facies dismórfica, el llanto felino fue característico desde los primeros días de vida, presentando la delección p15.2 que según la literatura no es la que más se asocia a llanto felino.

El mapeo fenotípico del 5p es útil para identificar qué tipo de problemas van a prevalecer en nuestro paciente y así poder poner en marcha los programas de educación y rehabilitación más adecuados.

Los rasgos físicos que nos podemos encontrar al nacimiento son: bajo peso, microcefalia, cara redondeada, puente nasal ancho, hipertelorismo, epicantus y rasgos antimongoloides, macrostomía, orejas de implantación baja, micrognatia, dermatoglifos anormal y llanto felino típico ⁽³⁾⁽²⁾.

En el periodo neonatal pueden aparecer: asfixia, crisis cianosantes, discapacidad para la succión e hipotonía, llegando a ser evidente en muchos casos durante el primer año de vida el retraso psicomotor severo.

Hay malformaciones asociadas, aunque son poco frecuentes ⁽²⁾. Las malformaciones cardíacas más comunes son: ductus arterioso persistente (presente en nuestro caso), defectos del septo interventricular e interauricular (éste último presente en nuestra paciente), y más raramente Tetralogía de Fallot y defecto de los cojinetes endocárdicos ⁽⁴⁾.

Hay descritas también malformaciones neurológicas, renales, apéndices preauriculares, sindactilia, hipospadias y criptorquidia ⁽²⁾.

El característico llanto felino es debido a anomalías de la laringe y de la epiglotis, además de alteraciones neurológicas estructurales y funcionales. Han sido postuladas malformaciones de la base del cráneo originadas durante el desarrollo embriológico de la notocorda ⁽³⁾.

En la RNM craneal de algunos pacientes con S5p- se ha mostrado una hipoplasia del vermis asociada a disgenesia del cuerpo calloso, marcada atrofia del tronco cerebral predominantemente en la protuberancia, asociándose en algunos casos a un cerebelo pequeño, atrofia de pedúnculos cerebelosos medios y de la sustancia blanca cerebelosa ^(5, 6, 7). En nuestro caso la RNM craneal fue normal.

Está descrito el fallo de medro donde el peso se ve más afectado que la talla, problemas oftalmológicos (*miopía, cataratas, hipersensibilidad de la pupila a la metacolina y resistencia a la midriasis por un defecto del músculo dilatador de la pupila*), además de otros problemas tales como escoliosis, pies planos, hernia inguinal y diastasis de rectos. Nuestra paciente presentó el examen oftalmológico normal con ecografía de abdomen y caderas normales.

El desarrollo sexual es normal.

El fenotipo tiende a hacerse menos llamativo conforme avanza la edad, resultando más difícil el diagnóstico: cara larga y estrecha, arco supraorbitario prominente, filtrum corto, labio inferior grueso, maloclusión dental, fisura palpebral horizontalizada, estrabismo divergente, manos y pies pequeños, hipertonía y microcefalia más marcada ⁽²⁾.

La discapacidad intelectual y cognitiva varía en estos niños, siendo la característica principal en todos los pacientes con S5p-.

En el S5p- típico, el coeficiente intelectual entra dentro de discapacidad moderada-severa de aprendizaje, y el

coeficiente intelectual verbal se va desarrollando con la edad y llega a su meseta alrededor de los 10 años de vida. Estos pacientes tienen mejor lenguaje receptivo que expresivo, dando lugar a problemas de conducta.

En S5p- atípico (*fenotipo más leve con delección fuera de la región crítica cromosómica*) presentan dificultad de aprendizaje más que discapacidad. Su perfil cognitivo es similar al S5p-típico pero mucho más sutil.

Son muy comunes las autolesiones: golpes en la cabeza contra objetos, contra otra parte del cuerpo y automordeduras.

Parece que la ausencia del lenguaje expresivo y las habilidades comunicativas reducidas pueden resultar en conductas desafiantes que compensan la falta de medios alternativos más adecuados para la comunicación ⁽³⁾.

En el estudio realizado por Cornish y colaboradores, alrededor del 90% de los niños con S5p- fueron descritos por sus familias como niños hiperactivos y problemáticos, y de ellos el 70% reunía criterios de Trastornos de Déficit de Atención e Hiperactividad ⁽⁸⁾.

La sospecha del síndrome será, ante todo, clínica. El primer test a llevar a cabo es el cariotipo, que confirmará el diagnóstico en la mayoría de los casos, resultando 5p-.

En los casos dudosos, cuando exista la sospecha clínica pero el resultado del cariotipo sea aparentemente normal, o bien para estudiar el tipo de delección y hacer la correlación genotipo-fenotipo, lo ideal es solicitar el análisis **FISH**.

Con respecto al asesoramiento genético, el riesgo de recurrencia es prácticamente despreciable para los casos de delección "**de novo**" (*los más frecuentes*), siendo este riesgo más alto para los casos de translocaciones familiares balanceadas, donde sí está indicado el diagnóstico prenatal ⁽²⁾.

En cuanto al manejo de estos pacientes, la atención inicial básica estará a cargo del Pediatra-Neonatólogo, pudiendo precisar de Otorrinolaringólogos, Oftalmólogo, Traumatólogo, Odontólogo y Genetista ⁽¹⁾.

Estos niños se ven beneficiados de programas de Rehabilitación que deben iniciarse tan pronto como sea posible, e implicar una colaboración estrecha con la familia, que además deberá contar con apoyo psicológico.

La rehabilitación temprana, incluyendo fisioterapia, psicomotricidad y logopedia es recomendada para los problemas neurológicos así como para el retraso psicomotor y del lenguaje. Algunos pacientes presentan sordera neurosensorial y retraso del lenguaje secundario, por lo que el examen audimétrico debe realizarse en todos los casos ⁽²⁾.

Los niños que recibieron atención más temprana parecen tener mejores habilidades de comunicación que

niños mayores que no la recibieron. Así, el lenguaje de signos se debería enseñar y fomentar entre otros medios de comunicación, incluyendo fotos, símbolos, etc.

Estos niños pueden aprender y la calidad de sus vidas es mucho mejor en los casos que recibieron intervención temprana ⁽¹⁾.

Después de los cinco primeros años, la esperanza de vida es alta y la morbilidad baja. La mortalidad es más alta durante el primer año de vida.

Las recientes mejoras en el manejo de los pacientes con síndrome de Cri du Chat (*gracias a la aplicación de los programas de rehabilitación*), han permitido mejorar el desarrollo psicomotor, la autonomía y la adaptación social ⁽²⁾.

Bibliografía

1. Baird SM, Campbell DJ, Ingram R, Gomez C. Young children with Cri-du-Chat: Genetic, developmental, and behavioral profiles. *Infants and Young children: A Transdisciplinary Journal* 2001; 11(1), 1-14
2. Cerruti Mainardi P, Medalogo LM, Pedrianazzi M°. Cri du Chat síndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep5; 1: 33
3. Cornish KM, Bramble D. Cri du Chat syndrome: genotype-phenotype correlations and recommendations for clinical management. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Jul; 44 (7): 494-7
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 Care Consortium. *Pediatrics.* 2006 May; 117 (5): e924-7. Epub 2006 Apr3
5. De Michele G, Presta M, Di Salle F, Serra L, Mazzaccara A, Della Rocca G, "et al". Cerebellar vermis hypoplasia in a case of cri-du-chat syndrome. *Acta Neurol (Napoli).* 1993 Apr; 15(2): 92-6
6. Tamraz J, Rethoré MO, Lejeune J, Outin C, Goepel R, Stievenart JL, "et al". Brain morphometry using MRI in Cri-du-Chat Syndrome. Report of seven cases with review of the literature. *Ann Genetic.* 1993; 36(2): 75-87
7. Kjaer I, Nieburh E. Studies of the Cranial Base in 23 patients with Cri-du-Chat syndrome suggest a Cranial Developmental field involved in the condition. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 1; 82 (1): 6-14
8. Cornish KM, Bramble D, Munir F. Adaptive and maladaptive behaviour in children with Cri-du-Chat syndrome. *Journal of Applied Research in Learning Disabilities* 1998; 11: 239-46