

## Revista Médica del Hospital General de México

Volumen  
Volume 66

Número  
Number 4

Octubre-Diciembre  
October-December 2003

*Artículo:*

### Síndrome de *cri du chat*: Presentación de dos casos

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com



## Síndrome de *cri du chat*: Presentación de dos casos

Rebeca Álvarez Aubert,\* Ma del Carmen Chima Galán,\*  
Verónica Madrid Cedillo,\* Elvira Gálvez Galicia,\*  
Ma del Refugio Rivera Vega,\* Alicia Cervantes Peredo\*

### RESUMEN

La mayoría de las deleciones del brazo corto del cromosoma 5 se asocian con el síndrome de *cri du chat* o monosomía 5p. Los pacientes muestran variabilidad fenotípica y citogenética. Se presentan dos pacientes del sexo masculino con retraso psicomotor y algunas características fenotípicas del síndrome de *cri du chat*. El estudio citogenético reveló una deleción de diferente tamaño del brazo corto de un cromosoma 5 en cada paciente. Los datos clínicos presentes correlacionan con el tamaño y localización de los segmentos deletados de acuerdo a lo informado en la literatura. Aun cuando este síndrome constituye una entidad clínica bien definida, el diagnóstico clínico e incluso citogenético puede resultar difícil, siendo útil en estos casos el empleo de técnicas moleculares.

**Palabras clave:** Síndrome de *cri du chat*, monosomía 5p, cromosoma 5, deleciones

### ABSTRACT

*The majority of deletions of the short arm of chromosome 5 are associated with the cri du chat syndrome or monosomy 5p. Patients show phenotypic and cytogenetic variability. We report two male patients with delayed psychomotor development and phenotypic characteristics of cri du chat syndrome. Cytogenetic studies revealed a deletion of the short arm of chromosome 5 of different size in each patient. The clinical data in the patients correlate with the size and localization of the deleted segment, which coincides with reports in the literature. Although this syndrome is a well-characterized clinical entity, the clinical and cytogenetic diagnosis is sometimes difficult, requiring the use of molecular techniques.*

**Key words:** Cri du chat syndrome, monosomy 5p, chromosome 5, deletions.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de *cri du chat* o monosomía 5p, fue descrito por primera vez en 1963 por Lejeune<sup>1</sup> en tres niños no familiarizados con retraso psicomotor, microcefalia, dismorfias faciales y, de forma particular, con un llanto de tono agudo semejante al maullido de un gato. En 1964, por autorradiografía, German y colaboradores<sup>2</sup> demostraron que la deleción correspondía al cromosoma 5 y, en 1970, Caspersson y

asociados<sup>3</sup> lo corroboraron empleando una tinción con mostaza de quinacrina.

La incidencia de este síndrome varía de 1/15,000 a 1/50,000 recién nacidos vivos<sup>4,7</sup> y en la población con retraso mental llega a ser hasta de 1/350.<sup>7</sup> Las deleciones observadas en 80% de los pacientes son de novo, en aproximadamente 12% se deben a una translocación en los padres, y sólo se debe a aberraciones citogenéticas raras, como mosaicos en 3%, anillos en 2.4% y translocaciones de novo en 3% de los casos.<sup>5,7</sup>

Los hallazgos clínicos típicos son el llanto característico, microcefalia, cara redonda, pliegues epicánticos, hipertelorismo, micrognatia, dermatoglifos anormales y retraso en el crecimiento y psicomotor. Sin

\* Servicio de Genética. Hospital General de México. Facultad de Medicina, UNAM.

embargo, el cuadro clínico varía según la edad del paciente, encontrándose cambios fenotípicos importantes en adolescentes y adultos.<sup>6</sup>

Los pacientes presentan gran variabilidad fenotípica, la cual está relacionada tanto con la localización como con la extensión de la deleción. Estudios recientes sugieren que la región crítica responsable del fenotipo del síndrome se encuentra en 5p15.2-15.3.<sup>7-9</sup> A través del estudio de pacientes atípicos con diferentes hallazgos citogenéticos se han definido dos regiones, una responsable del llanto característico en 5p15.3 y otra del dismorfismo facial, microcefalia y retraso mental localizada en 5p15.2.<sup>8-10</sup> Por otra parte, parecería no existir correlación entre el tamaño de la deleción cromosómica y la severidad del retraso mental.<sup>10</sup>

En este informe se describen dos pacientes con deleción del brazo corto del cromosoma 5, con diferente fenotipo.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

Paciente masculino de ocho años, producto del primer embarazo de padre de 30 años y madre de 29, no consanguíneos; la madre presenta siringomelia y

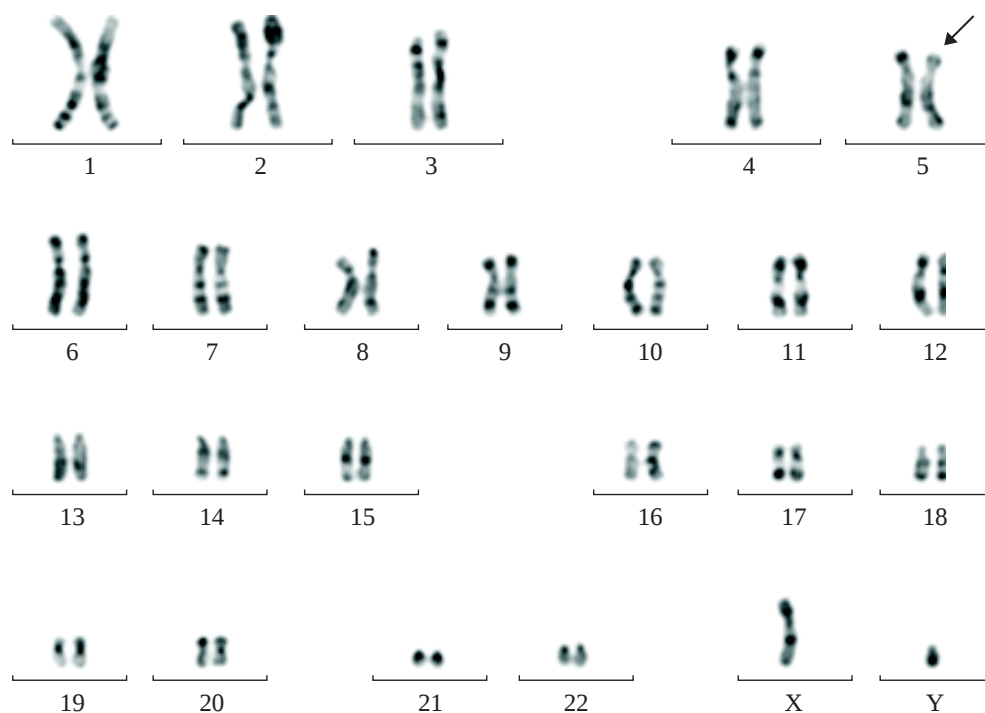
un adenoma hipofisiario. Cursó con amenaza de aborto en el tercer mes de la gestación, en el séptimo mes presentó pielonefritis y amenaza de parto pre-término tratados con ampicilina y salbutamol, respectivamente. Además, recibió 200 mg/día de carbamacepina durante todo el embarazo. A las 36 semanas de gestación se obtuvo producto único vivo por cesárea debido a desproporción cefalo-pélvica, con peso de 4,100 g y talla de 51 cm. Tuvo un Apgar de 9/9. Se refiere hipotonía durante el periodo neonatal y un llanto muy agudo como el de un gato, el cual fue desapareciendo con la edad. Presentó sostén cefálico al año de edad, sedestación a los 18 meses, deambulación a los dos años; inicio de monosílabos al año y medio y de frases y control de esfínteres a los cuatro años. El brote de los dientes ocurrió a los dos años y medio, siendo éstos hipoplásicos y con problemas de caries. Recibió terapia física y del lenguaje desde el año tres meses. Actualmente cursa tercer año de primaria y presenta dificultad en el aprendizaje. Tiene astigmatismo y disminución de la visión periférica por la posición oblicua del nervio óptico. Exploración física: peso de 24,500 g, talla de 119.5 cm y perímetro cefálico de 51 cm (todos en la percentila 25), occipucio plano, pabellones auriculares grandes con foseta auricular bilateral, hipertelorismo, pestañas



**Figura 1.**

*Paciente 1.*

- A:** A los seis meses de edad, nótese la cara redonda.
- B:** A los ocho años de edad se observa facies alargada e hipertelorismo.
- C:** Alteraciones dentales evidentes.
- D:** Pliegue palmar transversal.

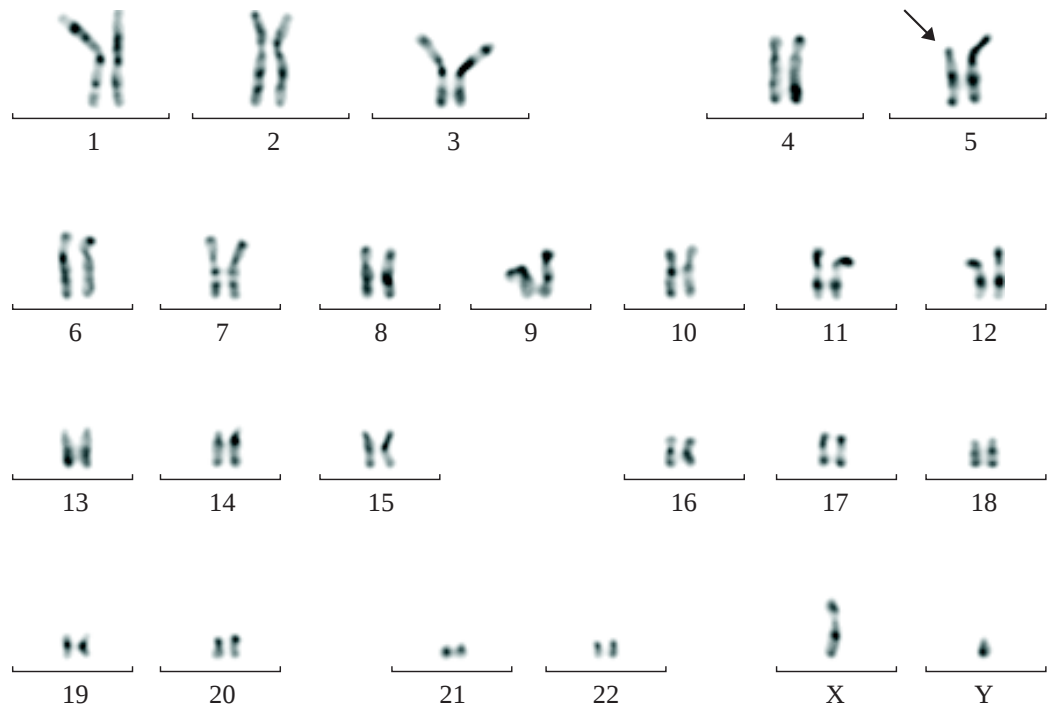


largas y rizadas, surco supraorbitario plano, puente nasal amplio, nariz aguileña, filtrum corto, paladar alto y estrecho, así como dentadura con presencia de coronas en todos los dientes. En mano derecha se observa pliegue palmar transverso y el quinto dedo más pequeño comparado con el de la mano izquierda (*Figura 1*). Vello corporal abundante, particularmente en la espalda. El cariotipo con técnica de alta resolución y bandas GTG reveló microdeleción terminal en el brazo corto de uno de los cromosomas 5, con punto de ruptura probable en 5p15.3 (*Figura 2*). El estudio citogenético de los padres fue normal.

## Caso 2

Paciente masculino de seis años de edad, producto de la quinta gestación, hijo de padres aparentemente sanos y no consanguíneos. El embarazo cursó sin complicaciones y el producto se obtuvo por cesárea debido a presentación pélvica. Se desconoce la somatometría y Apgar al nacimiento. Desarrollo psicomotor con franco retraso, sostén cefálico al año, sedestación a los tres años, posición de pie a los cuatro años, deambulación e inicio de monosílabos a los cinco años y aún no pronuncia frases ni controla esfínteres. Fue referido del Servicio de Neurología Pediátrica





por crisis convulsivas, retraso psicomotor e hipoacusia. Actualmente bajo tratamiento anticonvulsivo. Exploración física: peso de 14,500 g, talla de 96 cm y perímetro cefálico de 46 cm (todos por debajo de la percentila 3). Se observa microcefalia, pabellones auriculares displásicos, pliegues epicánticos, hipertelorismo, puente nasal amplio, filtrum corto, protrusión lingual, boca grande con comisuras labiales hacia abajo y labio inferior grueso, alteraciones dentales, paladar alto y estrecho, teletelia, pezones umbilicados y criptorquidia izquierda. En ambas manos se encuentra pliegue palmar transversal modificado (*Figura 3*). Valoración audiológica: los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral reportaron corticopatía bilateral. El cariotipo con técnica de alta resolución y bandas GTG demostró delección de casi todo el brazo corto de un cromosoma 5, con punto de ruptura en 5p13.3 en todas las metafases analizadas (*Figura 4*). Se desconoce el cariotipo de los padres.

## DISCUSION

El síndrome de *cri du chat* se debe a la delección de un segmento del brazo corto del cromosoma 5, por lo que se considera una aneusomía segmental.<sup>10-12</sup> A partir de los datos citogenéticos y moleculares obtenidos de pacientes con delecciones de tamaño variable, se ha definido la región crítica del síndrome<sup>7</sup> y

dos subregiones: una para el llanto característico y retraso en el lenguaje en 5p15.3 y otra para el retraso mental severo y las dismorfias faciales en 5p15.2.<sup>13,14</sup> La región crítica ha sido redefinida empleando marcadores moleculares para establecer una correlación fenotipo-genotipo, tal como se señala en la *figura 5*.<sup>6,15,16</sup>

En los pacientes presentados, el tamaño de la delección difiere considerablemente. En el caso 1 existe una microdelección terminal y en el caso 2 falta casi todo el brazo corto del cromosoma 5. Los datos clínicos pueden correlacionarse con lo descrito en la literatura.<sup>6</sup> En el primer paciente, el dato relevante para sospechar un síndrome de *cri du chat* fue el llanto característico, además del retraso mental leve y problemas del lenguaje, lo cual coincide con el mapa descrito<sup>6,13</sup> (*Figura 5*). Se han informado varios pacientes sin un cuadro clínico típico de *cri du chat*, que presentan sólo el llanto agudo y retraso mental leve y en quienes los estudios moleculares mostraron la delección de diferentes segmentos de 5p15.3.<sup>13</sup> Por el contrario, en el caso 2, existe retraso mental severo, microcefalia, dismorfismo facial y otras alteraciones típicas del síndrome, lo que correlaciona con la gran delección encontrada. Estos datos coinciden con lo publicado en la literatura<sup>6,14,16</sup> (*Figura 5*). Se ha señalado que la severidad del retraso mental no correlaciona con el tama-

ño de la delección, sino parecería estar relacionada con un segmento específico, habiéndose mapeado dos regiones importantes, la primera en 5p15.2 asociada además a las dismorfias faciales y la segunda en 5p13-p14 asociada a la microcefalia.<sup>6,13,14</sup>

El diagnóstico clínico de este padecimiento puede complicarse, debido a que las características clínicas se modifican con la edad del paciente; por ejemplo, el llanto característico, presente durante la etapa neonatal, desaparece posteriormente. Conforme avanza la edad se encuentra una facies alargada, macrostomía y escoliosis.<sup>6,7</sup> Es interesante mencionar que existen pacientes con delecciones de

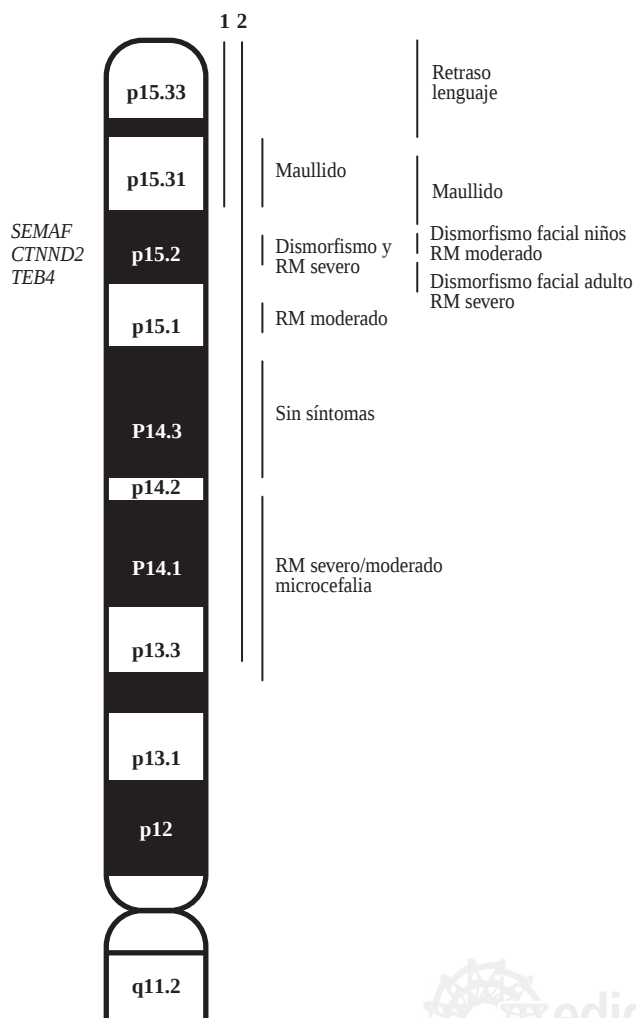
5p que no presentan el fenotipo del síndrome y complican el diagnóstico, así como la asignación de *loci* específicos para cada defecto.<sup>6</sup> Se han informado pacientes sin delecciones evidentes por citogenética convencional, en los que debe utilizarse técnicas moleculares<sup>17</sup> para el diagnóstico definitivo; estas técnicas permiten definir los puntos de ruptura y, sobre todo, identificar microdelecciones terminales o intersticiales. En el paciente 1 sería importante utilizar técnicas de hibridación *in situ* (FISH) y/o el uso de marcadores microsatélite para determinar el tamaño de la microdelección en 5p15.3. El empleo de estas técnicas ha permitido detectar mosaicos con dos líneas celulares y diferente tamaño de delección y/o delección/duplicación del brazo corto del cromosoma 5 en pacientes con fenotipos variables del síndrome, siendo difícil correlacionar los datos clínicos con las aberraciones encontradas.<sup>8</sup>

La correlación fenotipo-genotipo en estos pacientes resulta relevante para poder establecer un pronóstico y manejo adecuados, principalmente en cuanto se refiere al retraso mental y a la evolución del padecimiento. En los pacientes con microdelecciones terminales, las alteraciones cognitivas pueden ser mínimas, lo cual mejora considerablemente el pronóstico.<sup>9,18</sup> Por otra parte, en los niños y adultos jóvenes con el síndrome clásico se ha informado la prevalencia de conductas estereotipadas, así como de automutilación y agresión.<sup>19</sup>

La mayoría de los casos de *cri du chat* se deben a delecciones de novo, en pocos casos alguno de los padres es portador de un rearreglo balanceado.<sup>5,7</sup> En el caso 1, el estudio de los padres fue normal, confirmando que el evento fue de novo y en el segundo caso no ha sido posible estudiar a los padres, lo cual es importante para el asesoramiento genético. Sin embargo, el hecho de que tengan cuatro hijos sanos nos hace sospechar que también se trate de un evento de novo. La mayoría de las delecciones de novo ocurren durante la meiosis paterna.<sup>13,15</sup>

La inestabilidad del brazo corto del cromosoma 5 puede atribuirse a la presencia de un alto contenido de secuencias no codificantes repetidas de bajo y mediano número de copias, tales como los elementos LINE-1 que forman parte de una de las principales familias de retrotransposones humanos, y que frecuentemente originan errores en la recombinación genética. Este mecanismo es el responsable de producir la mayoría de los rearreglos citogenéticos recurrentes.<sup>8,20</sup>

Aun cuando se han realizado mapas moleculares de la región crítica, pocos genes han sido identifica-



**Figura 5.** Idiograma del brazo corto del cromosoma 5. Se indica la localización de las delecciones encontradas en nuestros pacientes (casos 1 y 2, respectivamente), de los genes mapeados y de los fenotipos asignados a subregiones específicas.

dos. Entre los genes asociados con el retraso mental y localizados en 5p15.2, se encuentra el gen de la semaforina F (*SEMAF*)<sup>10</sup>, un miembro de una familia de proteínas implicadas en la migración de los precursores neuronales. Otro gen, probablemente implicado en el retraso mental, es el que codifica para la  $\delta$ -catenina (*CTNND2*), una proteína neuronal específica que participa en la motilidad celular.<sup>21</sup> El gen *TEB4*, un ortólogo de *DOA10* de *Saccharomyces cerevisiae*, cuyo producto tiene actividad de ligasa de ubiquitina también podría estar implicado en el desarrollo neurológico.<sup>22</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. C.R. Acad Sci [D] 1963; 257: 3098-3102.
2. German J, Lejeune J, McIntyre MN, Grouchy J. De: Chromosomal autoradiography in the cri du chat syndrome. *Cytogenetics* 1964; 347-352.
3. Caspersson T, Lindsten J, Zech L. Identification of the abnormal B group chromosome in the cri du chat syndrome by QM-fluorescence. *Exp Cell Res* 1970; 61: 475-476.
4. Dib C, Fauré S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5, 264 microsatellites. *Nature* 1996; 380: 152-154.
5. Romano C, Ragusa RM, Scillato F, Greco D, Amato G, Barletta C. Phenotypic and phoniatic findings in mosaic cri du chat syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 39: 391-395.
6. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: Genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 2001; 38: 151-158.
7. Neibuhr E. The cri du chat syndrome. *Hum Genet* 1978; 44: 227-275.
8. Perfumo C, Cerruti Mainardi P, Cali A, Coucourde G, Zara F, Cavani S et al. The first three mosaic cri du chat syndrome patients with two rearranged cell lines. *J Med Genet* 2000; 37: 967-972.
9. 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. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1404-1410.
10. Simmons AD, Püschel AW, McPherson JD, Overhauser J, Lovett M. Molecular cloning and mapping of human semaforin F from the cri du chat candidate interval. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242: 685-691.
11. Shaffer LG, Ledbetter DH, Lupski JR. Molecular cytogenetics of contiguous gene syndromes: Mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B et al (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 2001; 1291-1403.
12. Budarf ML, Emanuel BS. Progress in the autosomal segmental aneusomy syndromes (SASs): Single or multi-locus disorders? *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1657-1665.
13. 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. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1404-1410.
14. Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U et al. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 247-252.
15. 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: 1162-1172.
16. Church DM, Yang J, Bocian M, Shiang R, Wasmuth JJ. A high-resolution physical and transcript map of the cri du chat region on human chromosome 5p. *Genome Res* 1997; 7: 787-801.
17. Marinescu RC, Johnson EI, 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.
18. Cornish KM, Cross G, Green A, Willart L, Bradshaw JM. A neuropsychological-genetic profile of atypical cri du chat syndrome: Implications for prognosis. *J Med Genet* 1999; 36: 567-570.
19. Collins MS, Cornish K. A survey of the prevalence of stereotype and aggression in children and young adults with cri du chat syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 133-140.
20. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik SK. Hemizygosity of  $\delta$ -catenin (*CTNND2*) is associated with severe mental retardation in cri du chat syndrome. *Genomics* 2000; 63: 157-164.
21. Swanson R, Locher M, Hochstrasser M. A conserved ubiquitin ligase of the nuclear envelope/endoplasmic reticulum that functions in both ER-associated and MafK2 repressor degradation. *Genes Development* 2001; 15: 2660-2674.
22. Shaffer L, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 297-329.

Dirección para correspondencia:

**Alicia Cervantes Peredo**  
Hospital General de México  
Servicio de Genética  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores  
06726 México, D.F.  
Tel: 5761-9371