

Σύνδρομο “Κλάματος Γαλής” (Cri Du Chat): Εμπειρία από 10 ασθενείς

Ε. Καραμπέρης¹, Χ. Χατζησεβαστού-Λουκίδου²

¹ Βιολόγος, Διδάκτορας Ιατρικής, επιστημονικά συνεργαζόμενος στην Α' Παιδιατρική κλινική, Α.Π.Θ.

² Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Γενετικής Α.Π.Θ.

Εργαστήριο Κυτταρογενετικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Α.Π.Θ.,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο” Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Παρουσιάζονται 10 ασθενείς από 9 οικογένειες με σύνδρομο “κλάματος γαλής” (*cri du chat*, 5p). Περιγράφονται τα οικογενειακά τους δέντρα, η κλινική τους εικόνα και δίνεται έμφαση στην *de novo* εμφάνιση του συνδρόμου σε νέους γονείς. Ανασκοπούνται το ιστορικό αναπαραγωγής και αναφέρεται η μέχρι σήμερα εξέλιξη των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: σύνδρομο “κλάματος γαλής”, Σύνδρομο “*cri du chat*”, 5p-, *de novo deletion*

Karaberis E, Hatzisevastou-Loukidou H. Cri u chat syndrome: experience from 10 patients. Cytogenetics Lab, First Dept. of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, “Ippocraton” General Hospital, Thessaloniki, Greece. *Paediatr N Gr* 2001, 13: 165 - 170.

Ten (10) patients with “5p deletion” syndrome are presented. The patient’s pedigree and clinical profile are described and *de novo* appearance of the syndrome is emphasized. Also, the family history and the outcome of the patients, are reviewed.

Key words: *cri du chat syndrome, de novo deletion, 5p-*

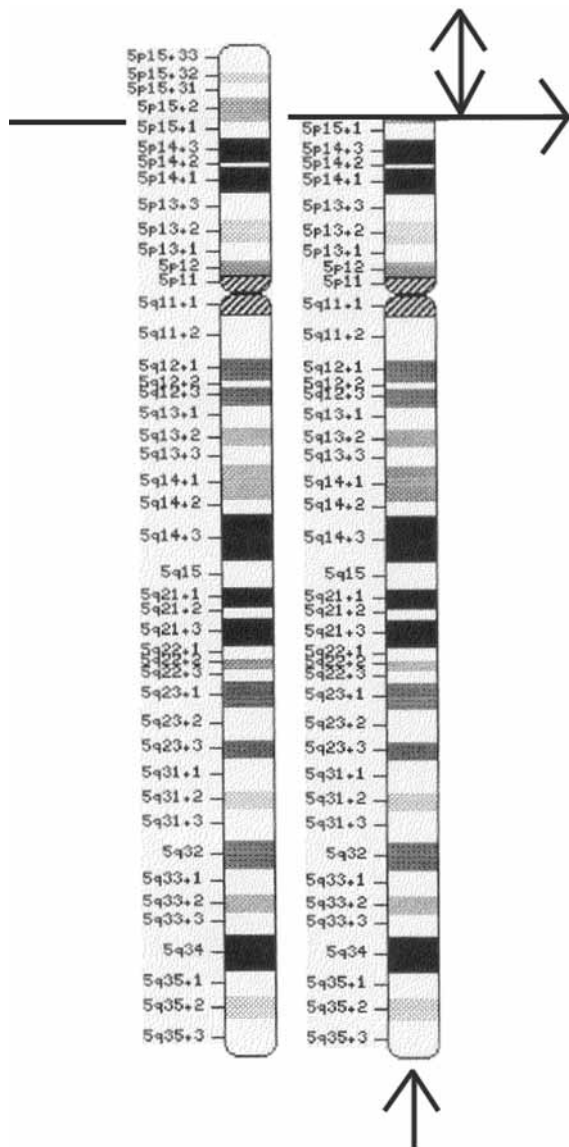
Εισαγωγή

Το σύνδρομο “*cri du chat*” είναι χρωμοσωμικό σύνδρομο και οφείλεται σε απώλεια (*deletion*) τμήματος των βραχέων σκελών ενός χρωμοσώματος του ζεύγους 5 (5p-)¹ (Εικ. 1). Το τμήμα της απώλειας ποικίλει, πάντοτε όμως περιλαμβάνεται η περιοχή 5p15.2, που θεωρείται κρίσιμη για το σύνδρομο και ενοχοποιείται για την κλινική του εικόνα² (Πίν. 1). Σ’αυτήν εμπεριέχεται η γονιδιακή θέση της *delta-catenin*. Η *delta-catenin* είναι μια πρωτεΐνη πρόσδεσης που συμμετέχει στην κυτταρική κινητικότητα και εκφράζεται στα αρχικά στάδια της διαφοροποίησης των νευρώνων³. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ασθενής και μόνο με εν-

διάμεση απώλεια της ζώνης 5p15.2⁴. Σκοπός της εργασίας είναι να περιγράψουμε την κλινική εικόνα του συνδρόμου, να διερευνήσουμε την ύπαρξη κληρονομικότητας, την επιβάρυνση του οικογενειακού ιστορικού αναπαραγωγής των γονέων και να διαπιστώσουμε την εξέλιξη των ασθενών.

Μέθοδος – Υλικό

Στο διάστημα 1973-2001 ερευνήθηκαν στο εργαστήριο μας 3855 ασθενείς με διάφορες ενδείξεις. Σε 10 από αυτούς διαγνώσθηκε το σύνδρομο “κλάματος γαλής” (Εικ. 2). Ανασκοπήσαμε τους φακέλους των ασθενών και καταγράψαμε το οικογενειακό ιστορικό αναπαραγωγής (αδυναμία σύλ-



Εικ. 1. Σχηματική παράσταση μερικού καρυότυπου ασθενούς με σύνδρομο “κλάματος γαλής”.

ληψης, αποβολές, θνησιγενή και δυσπλαστικά νεογνά), τις ηλικίες των γονέων κατά τον τοκετό. Μελετήσαμε τον καρυότυπο των γονέων και μελών των οικογενειών. Οι ενδείξεις για διερεύνηση του καρυότυπου των 10 ασθενών αναφέρονται στον πίνακα 1.

Επικοινωνήσαμε πρόσφατα με τις οικογένειες τους για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την επιβίωση τους. Η χρωμοσωμική διερεύνηση των γονέων 6 ασθενών (A/A 1, 3, 4, 7, 8 και 10) έγινε χρονικά παράλληλα με τη διερεύνηση των παιδιών τους. Οι γονείς των ασθενών A/A(2) και (9) προσήλθαν το 2001. Οι γονείς της ασθενούς A/A(5) απεβίωσαν και του A/A(6) δεν προσήλθαν.

Κυτταρογενετική ανάλυση

Σε κάθε ασθενή και στους γονείς τους έγινε καρυότυπος μετά από καλλιέργεια λεμφοκυττάρων από περιφερικό αίμα (έλεγχος 30 μεταφάσεων) και πραγματοποιήθηκαν σημάνσεις των χρωμοσωμάτων με τις τεχνικές GTG και QFQ. Στους γονείς των ασθενών 2 και 9 έγινε επιπλέον συγχρονισμός καλλιέργειας με θυμιδίνη⁵.

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς ήταν 7 αγόρια (A/A 1,2,3,4,7,9, 10) και 3 κορίτσια (A/A 5,6,8). Κατά την διερεύνηση οι 8 ήταν ηλικίας 1 ημέρας - 1 έτους (A/A 1,2,3, 4,6,8,9,10) και οι δύο (A/A 7,5) 8 και 20 ετών αντίστοιχα (Πίν. 2).

Όλες οι μητέρες είχαν ηλικία <35 ετών (μέσος όρος ηλικίας 28,5 έτη). Συγκεκριμένα οι 4 (A/A 2,3, 4,6) ήταν από 21-25, οι 2 (A/A 8,10) από 26-30 και οι 4 (A/A 1,5,7,9) από 31-35 ετών.

Όσον αφορά το ιστορικό αναπαραγωγής κανένα ζευγάρι δεν ανέφερε αδυναμία σύλληψης, ενώ προηγούμενα φυσιολογικά αδέλφια είχαν οι ασθενείς (A/A 1,2,5,6,7,9). Από αδενοσάρκωμα απεβίωσε ο μεγαλύτερος αδελφός του ασθενή A/A (3). Σε 3 οικογένειες ο ασθενής ήταν το προϊόν της πρώτης κύησης (A/A 4,8,10). Αποβολή είχε η μητέρα του ασθενή A/A(8), εξωμήτριο του A/A(10) και έκτρωση, λόγω χρήσης φαρμάκων, η μητέρα των ασθενών A/A(2) και (7) αντίστοιχα.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά φαίνονται στον πίνακα 1 ενώ η επιβίωση στο πίνακα 2. Στην εικόνα 2 φαίνονται τα χαρακτηριστικά προσώπου ορισμένων ασθενών. Το σωματικό βάρος των ασθενών και η περιμέτρος της κεφαλής ήταν <3η εκατοστιαία θέση. Έχουν βαριά ψυχοσωματική καθυστέρηση (δεν μιλούν, δεν αυτοσυντηρούνται, είναι κληίρηεις, δεν ελέγχουν την ούρηση και αφόδευση), και είναι έγκλειστοι σε ιδρύματα της Βορείου Ελλάδος.

Ο καρυότυπος ήταν αμιγής στους 9 ενώ στον A/A(2) υπήρχε μωσαϊκισμός (46,XY/46,XY,5p-) (Εικ. 3). Σε 8 από τις 9 οικογένειες που μελετήθηκαν έγινε έλεγχος των γονέων. Σε 7 από αυτές η απώλεια του γενετικού υλικού ήταν de novo.

Στην οικογένεια των ασθενών A/A(4) και (5) διαπιστώθηκε κληρονομικότητα. Η μητέρα II(5) ήταν φορέας ισοζυγισμένης μετάθεσης και το πρώτο παιδί της ήταν παθολογικό III(1). Με προγεννητική διάγνωση διαπιστώθηκε ένα έμβρυο φυσιολογικό III(2) και σε επόμενη κύηση

Πίνακας 1. Κλινική εικόνα των ασθενών με σύνδρομο “κλάματος γαλής” που μελετήθηκαν

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Χαμηλό Β.Σ.	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Ασυμμετρία προσώπου	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Μικρογαθία	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+
Πτηνοειδές προσωπείο	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Επίκανθος	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Υπερτηλορισμός	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Χαμηλή πρόσφυση αυτιών	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Πλατιά βάση της μύτης	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Υψηλού τόνου κλάμα	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+
Πιθήκεια αύλακα	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+
Ψαλιδοειδής θέση ποδιών	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Συγγενείς καρδιοπάθεια	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Καθυστερήση ανάπτυξης	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Υποτονία	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Νοητική υστέρηση	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-



Εικ. 2. Οι ασθενείς του πίνακα 2: α) A/A(2) σε ηλικία 29 ετών, β) A/A(4) σε ηλικία 2 ετών, γ) A/A(6) σε ηλικία 5 ημερών, δ) A/A(7) σε ηλικία 18 ετών και ε) A/A(8) σε ηλικία 2 μηνών.

Πίνακας 2. Οικογενειακό ιστορικό των ασθενών

Α/Α	Έτος ελέγχου	Όνομα	Ηλικία	Καρυό- τυπος	Ηλικία σε έτη και καρυότυπος μητέρα	Ηλικία σε έτη και καρυότυπος πατέρα	Επιβίωση	Προγεννητική διάγνωση χρωμοσωμάτ.	Γενεαλογικό δέντρο
1	1973	Π.Α.	1 έτος	46,XY,5p-	33 46,XX	38 46,XY	29 ετών	III(1,2)	
2	1973	Τ.Γ.	9,5 μην	46,XY/46,XY,5p-	25 -	29 -	29 ετών	-	
3	1975	Β.Θ.	5 μην	46,XY,5p-	25 46,XY	27 46,XY	-	-	
4	1976	Κ.Γ.	1 μην	46,XY,5p-	21 φορέας	32 46,XY	25 ετών	III(2),III(3)	
5	1988	Χ.Α.	20 ετών	46,XX,5p-	35	-	35 ετών	-	
6	1979	Ζ.αβ	5 ημερ	46,XX,5p-	25 -	33 -	-	-	
7	1986	Π.Α.	8 ετών	46,XY,5p-	31 -	38 -	23 ετών	-	
8	1993	Ν. αβ	2 μην	46,XX,5p-	26 46,XX	29 46,XY	-	III(3)	
9	1994	Π. αβ	1 ημέρ	46,XY,5p-	35 -	39 -	1 ημέρα	-	
10	1995	Νικ. αβ	4 ημερ	46,XY,5p-	29 46,XX	29 46,XY	2 μην	ECHO, Βιοχημικοί δείκτες	

A/A	Ασθενής	μητέρα	πατέρας
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Εικ. 3. Μερικός καρυότυπος των ασθενών (5p-) και των γονέων τους. Απεικονίζεται το ζεύγος 5 των χρωμοσωμάτων (GTG banding).

έμβρυο με σύνδρομο “κλάματος γαλής” ΙΙΙ(3) στο οποίο έγινε διακοπή. Επίσης είχε αδελφή με το ίδιο σύνδρομο ΙΙ (6). Δεν κατέστη δυνατόν με τις τότε κυτταρογενετικές μεθόδους να διαπιστωθεί στο εργαστήριο μας αλλά ούτε σε εργαστήριο της Γερμανίας η θέση μετάθεσης του απολεσθέντος γενετικού υλικού. Η μητέρα υιοθέτησε ένα υγιές κορίτσι ΙΙΙ(4).

Προγεννητική διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου έκαναν: η αδελφή (ΙΙ2) του ασθενούς Α/Α(1) σε δίδυμη υποβοηθούμενη κύηση, η μητέρα (ΙΙ3) του ασθενή Α/Α(8) με φυσιολογικό καρυότυπο και οι δύο.

Συζήτηση

Το σύνδρομο “κλάματος γαλής” περιγράφηκε πρώτη φορά το 1963⁶. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι 1/50000 γεννήσεις και είναι από τα πιο συχνά σύνδρομα που οφείλονται σε απώλεια γενετικού υλικού^{2,7}. Οι ασθενείς μ’αυτό το σύνδρομο αποτελούν περίπου το 1% των ασθενών με βαριά νοητική υστέρηση (IQ<20)⁷. Και οι δικοί μας ασθενείς μετά την πρόσφατη επικοινωνία με τις οικογένειες τους φάνηκε ότι όλοι έχουν βαριά ψυχοσωματική καθυστέρηση (δεν μιλούν, δεν αυτοσυντηρούνται, είναι κληνίρεις, δεν ελέγχουν την ούρηση και αφόδευση), και είναι έγκλειστοι σε ιδρύματα της Βορείου Ελλάδος.

Βιβλιογραφικά στους περισσότερους ασθενείς (85%) το σύνδρομο οφείλεται σε de novo απώλεια και μόνο στο 15% η εμφάνιση του συνδρόμου είναι κληρονομική. Για την πλειοψηφία (90%) των περιπτώσεων κληρονομικής εμφάνισης του συνδρόμου ενοχοποιείται ισοζυγισμένη μετάθεση σε ένα γονέα ενώ το 5% σε αναστροφή του χρωμοσώματος 5²⁻⁵. Σε 8 από τις 9 οικογένειες που μελετήθηκαν έγινε έλεγχος των γονέων. Σε 7 από αυτές η απώλεια του γενετικού υλικού ήταν de novo και σε μία μόνο, των ασθενών Α/Α (4), (5), υπήρχε κληρονομικότητα. Στην οικογένεια αυτή υπήρχαν 2 προσβεβλημένα μέλη σε δύο διαδοχικές γενιές, χωρίς να έχει επηρεαστεί η αναπαραγωγή (γίνονταν σύλληψη, δεν υπήρχαν αποβολές) και η αποκάλυψη της κληρονομικότητας έγινε με τη γέννηση του πάσχοντος παιδιού ΙΙΙ(1) στη 2η γενιά.

Η απώλεια του γενετικού υλικού (5p-) επιτρέπει την επιβίωση, γιατί δεν συνδέεται με βαριές οργανικές βλάβες (συγγενείς καρδιοπάθειες κλπ). Αυτό φαίνεται από τη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών μας καθώς και από την αναφερόμενη στη διεθνή βιβλιογραφία που φθάνει μέχρι 47 χρόνων². Η εμφάνιση του συνδρόμου δεν σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται και από τη δική μας εργασία, γιατί όλες οι μητέρες ήταν ηλικίας 20 ως 35 χρόνων.

Τα συμπεράσματα της έρευνας μας είναι πολύτιμα για τον κλινικό παιδίατρο σχετικά με τη γενετική καθοδήγηση που πρέπει να δώσει σε νέους γονείς που αποκτούν παιδί με σύνδρομο “κλάματος γαλής”. Συγκεκριμένα, οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι:

α) θα πρέπει να αποκλειστεί η κληρονομικότητα με έλεγχο των χρωμοσωμάτων τους, β) κατά πάσα πιθανότητα το παιδί θα εμφανίσει βαριά ψυ-

χοσωματική υστέρηση, γ) η πλειονότητα των ασθενών έχουν μακρά επιβίωση και δ) η αναπαραγωγή τους δεν επηρεάζεται και θα πρέπει να γίνει προγεννητική διάγνωση σε επόμενες κυήσεις.

Βιβλιογραφία

1. Cornish KM, Cross G, Green A, Willatt L, Bradshaw JM. A neuropsychological-genetic profile of atypical cri du chat syndrome: implications for prognosis. *J Med Genet* 1999, 36: 567-70.
2. 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 Genet* 2000, 90: 203-15.
3. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, Kosik KS. Hemizyosity of delta-catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 2000, 63: 157-64.
4. Marinescu RC, Johnson EI, Grady D, Chen XN, Overhauser J. FISH analysis of terminal deletions in patients diagnosed with cri-du-chat syndrome. *Clin Genet* 1999, 56: 282-8.
5. Watt JL, Stephen GS. Lymphocyte culture for chromosome analysis. In: Rooney DE, Cherpulkowski BH. Hu-

man cytogenetics: a practical approach.

6. 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. (Paris)* 1963, 257: 3098.
7. Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet* 1978, 44: 227-275.
8. Granzow M, Popp S, Keller M, Holtgreve-Grez H, Brough M, Schoell B, et al. Multiplex FISH telomere integrity assay identifies an unbalanced cryptic translocation der (5) t (3;5) (q27;p15.3) in a family with three mentally retarded individuals. *Hum Genet* 2000, 107: 51-7.

Αλληλογραφία:

Ευάγγελος Καραμπέρης
Αλ. Σβώλου 42
54621 Θεσ/νίκη

Corresponding author:

E. Karaberis
42 Alex. Svolou
54621 Thessaloniki

Θεομέες ευχαριστίες στη κ. Δήμητρα Ζαγκαρέτου για την συμβολή της στο τεχνικό μέρος της έρευνας των χρωμοσωμάτων.