

“PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME CRI-DU-CHAT: REVISÃO DE LITERATURA”

Machado, N.C.S.S¹, Cecílio R. A. F², Takeshi S.T.³, Lima M. O.⁴, Lazo_Osório,R.A⁵

¹ UNIVAP/ Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D), Av. Shishima Hifumi, 2911, Urbanova
nataliasallessantos@hotmail.com,

² UNIVAP/ Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D), Av. Shishima Hifumi, 2911, Urbanova
raquelc@univap.br

³ UNIVAP/ Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D), Av. Shishima Hifumi, 2911, Urbanova
takeshi@univap.br

⁴ UNIVAP/ Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D), Av. Shishima Hifumi, 2911, Urbanova
mol@univap.br

⁵ UNIVAP/ Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D) Av. Shishima Hifumi, 2911, Urbanova
ralo@univap.br

Resumo - Os estudos que envolvem as síndromes genéticas durante a última década apresentam importantes avanços para o nosso conhecimento, principalmente nos aspectos de comportamento e desenvolvimento. Nesse estudo abordaremos a Síndrome 5p-, que faz parte das síndromes de supressão parcial com objetivo de informar as principais características clínicas através de um levantamento bibliográfico. Como parte de um processo de investigação científica, acerca dos estudos obtidos dentro do assunto abordado, por ser uma doença pouco divulgada na literatura, proporcionando assim melhor divulgação para a área da saúde e sociedade em geral.

Palavras-chave: Síndrome de Cri-du-chat, características clinicas, cromossomo 5p-

Área do Conhecimento: V- Ciências da Saúde

Introdução

Foi descoberta em 1963, na França a Síndrome Cri du Chat pelo geneticista francês Dr. Jerone Lejeune. A síndrome na época foi baseada em três casos, e ficou conhecida como síndrome 5p- (menos), síndrome de Lejeune ou Síndrome do Miado do Gato, devido ao choro característico que os bebês ou crianças apresentam serem parecidos a um pequeno gato em sofrimento (BURNS e BOTTINE, 1991, MUNIZ et al 2002).

As pesquisas de fenótipos têm garantido grande ajuda quanto à posição que a desordens genéticas afetam vários aspectos do comportamento, que vai de cognição e linguagem até comportamentos mal adaptados e adaptados. Uma das síndromes que tem tido menos linha de pesquisa comportamental associada a ela, porém muito promissora para estudos de fenótipos, é a Síndrome 5p-, síndrome que faz parte do grupo de Síndromes de supressão parcial (SARIMSKI, 2003).

O choro tipo miado de gato está associado há uma malformação da laringe, em 1977 Turleau e Grouchy observaram que os sinais acústicos que as crianças apresentavam eram semelhantes aos traçados sonoros de um gato (JONES, 1998, BURNS e BOTTINO, 1991). Esse choro torna-se menos característico com o aumento da idade, de acordo com o crescimento da criança, dificultando

assim, os diagnósticos em pacientes maiores (MUNIZ et al, 2002).

Anomalia cromossômica rara, com incidência Essa síndrome é de origem genética com uma de 1:50000 nascimentos no mundo, sendo caracterizado pela delação (quebra) do braço curto de um dos pares do cromossomo 5.

Essa síndrome é de origem genética com uma anomalia cromossômica rara, com incidência de 1:50000 nascimentos no mundo, sendo caracterizado pela delação (quebra) do braço curto de um dos pares do cromossomo 5. Essa perda de material genético pode ser parcial, apenas um pequeno fragmento ou total, com perda de todo braço curto do cromossomo 5 (HANS e JURGEN, 1992)

A causa é apresentada como: esporádica, cerca de 85% dos casos definidos como acidente biológico, já os 25% restantes originam-se secundariamente a uma separação desigual de uma translocação parental, portanto, seria então uma herança genética, causada por uma translocação equilibrada nos cromossomos de um dos pais, não havendo, portanto, perda de material genético. Neste caso um dos pais é apenas portador de translocação equilibrada e perfeitamente normais, que geram uma criança afetada com CDC na família (FROTA, 1978; JONES, 1998).

O diagnóstico desta síndrome é definido pelas características clínicas e exame citogenético da criança afetada e feita uma orientação para os genitores desta criança (HANS et al 1992). Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a Síndrome Cri Du Chat e informar suas principais características clínicas.

Materiais e Métodos

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão de literatura que teve como fonte a base de dados *Medline, Lilacs e livros* relacionados à área, provenientes da Biblioteca da Universidade do Vale do Paraíba, no período de agosto de 2005 à setembro de 2006. Foram selecionados os artigos e livros no total de 19 e 09 respectivamente, de interesse para o estudo, ou seja, aqueles que faziam referência, em seus dados, sobre a Síndrome Cri du Chat e suas principais características clínicas. As palavras chaves utilizadas para pesquisa foram deleção cromossomo cinco, síndrome cri-du-chat e características clínicas.

Revisão Bibliográfica

O que diferencia as espécies biológicas na espécie humana é a quantidade de cromossomos. O número é 46 cromossomos, sendo 23 de origem do gameta haplóide feminino (óvulo) e 23 do gameta haplóide masculino (espermatozóide).

A deleção significa quebra que resulta na perda da parte do cromossomo, é diagnosticada através do mapeamento citogenético dos cromossomos (BURN e BOTTINO, 1991)

A deleção é resultado de um desequilíbrio cromossômico, devido à perda de um segmento cromossômico. As deleções ocasionadas nos cromossomos geralmente são mais graves em relação às duplicações, chegando à conclusão que o organismo humano aceita melhor o excesso de material genético do que a falta dele, como é o caso da síndrome Cri du Chat, conhecida como Miado do Gato (BURNS, BOTTINO, 1991, CARAKUSHASKY, 2001).

Translocação é um intercâmbio de material genético entre cromossomos não homólogos. . Esse tipo de anomalia cromossômica estrutural pode ser desequilibrada com perda de material genético e deleção cromossômica, lesionando assim o gen, ou equilibrada quando não há perda de material genético durante o reordenamento cromossômico, não lesionando o gen. A pessoa portadora do fenômeno de translocação recíproca equilibrada possui fenótipos normais, porém sua descendência pode apresentar

cromossopatias (BURN e , FONTENLA et al, 2001).

Essa alteração só é detectada com exames citogenéticos e muitos pais só descobrem quando geram uma criança com SCDC. Tal fenômeno geralmente é herdado das mães e de famílias com distúrbios de monossomia 5p, trissomias 5p ou também uma inversão pericêntrica paterna (RONDON et al, 1986; MUNIZ et al, 2002).

Cerruti descreveu em 2006 que a idade de confirmação de diagnóstico mais precisa é por volta do primeiro ano de vida, sendo o primeiro mês fácil sua confirmação, enfatizando também que após os seis anos de vida essa confirmação é mais difícil, devido às modificações das principais características mais frequentes (MAINARDI, 2006).

O choro ao nascer de portadores da SCDC é uma das manifestações características, assemelha-se ao choro de um gato em sofrimento, Turleau e Grouchy (1977), verificou a semelhança de registros acústicos de crianças portadoras de SCDC com os de um gato e obtiveram como resposta traçados semelhantes (BURNS E BOTTINO, 1991).

O retardo mental é constante em todos os casos e as principais características clínicas incluem peso baixo ao nascer, hipotonia, dificuldade de sucção, refluxo gástrico, microcefalia, rosto arredondado, presença de epicanto, hipertelorismo, assimetria facial, orelha de implantação baixa, prega palmar única, mandíbula pequena, queixo protraído e suscetibilidade às infecções respiratórias e gastrointestinais.

Os aspectos pré-natais caracterizam um crescimento lento intra-uterino, movimentos fetais diminuídos e alterações neurofaciais associadas a malformações neuro-osseas, como holoprosencefalia com espinha bífida e meningomielocelo, observados ao ultra-som (PRANDI, NEVES, 2001).

Geralmente alguns sinais característicos não estão presentes em todos os casos da síndrome, as características podem variar, dificultando o diagnóstico, a única característica que é comum em todos os casos é o retardo neuropsicomotor severo (MUNIZ et al 2002, RONDON, 1986).

A dismorfia craniofacial é caracterizada pela microcefalia; a cara de lua; assimetria facial; palato ogival, podendo ocorrer lábio leporino ou de um palato fendido; hipertelorismo ocular que é caracterizado pelo distanciamento dos olhos, aparece constantemente e pode ser comprovado radiologicamente, é um dos sinais mais importantes acompanhado de estrabismo divergente, nos casos mais raros convergentes, podendo existir outras doenças oculares como miopia grave, coloboma da íris e atrofia do nervo óptico; base nasal alargada; mandíbula pequena

com ângulos arcaicos e queixo retraído; orelhas de implantação baixa e condutos auditivos estreitos (RONDON, 1986).

Conforme vários geneticistas descrevem, o fenótipo da criança muda com a idade; a microcefalia permanece; a face começa a se alongar no final da infância (figura 1), tornando-se grande com proeminência supra-orbital e olhos fundos na fase adulta (figura 2), o hipertelorismo e epicanto se acentuam base nasal hipoplástica, a aplasia mandibular se mostra mais evidentes, boca aparentemente grande, lábio inferior cheio e os dentes ficam mal implantados e cariados (BARAITSER e WINTER, 1998; O' BRIEN e YULE, 1995 APUD VAN BUGGENHOUT, 2000)



Figura 1: final da infância



Figura 2: Fase adulta

Apesar de toda limitação devido à deficiência mental e ao comportamento mal adaptados decorrentes da síndrome, a educação especializada e a estimulação precoce, possibilitará ao portador melhor adaptação e aceitação da sociedade. O desenvolvimento da criança não está apenas relacionado à quantidade de material genético perdido, mas principalmente a estímulos cognitivos, motores e pedagógicos ofertados a cada paciente (MUNIZ, 2002, SARIMSKII, 2003).

	F	%
Choro típico	24	100
Deficiência Mental	24	100
Peso baixo ao nascer	16	66,6
Crescimento lento	9	37,5
Hipotonia	6	25

O quadro apresenta as principais manifestações da Síndrome Cri Du Chat encontradas em publicações de estudo de caso.

Com base nos dados estudados entre os casos analisados, 100% tem como manifestação o choro típico, 66,6% apresentam baixo peso ao nascer, já o crescimento lento evidenciou 29,16% e a hipotonia por volta de 25%.

Resultados e Discussão

Os resultados apresentados no quadro confirmam as manifestações mais frequentes publicados por Jones (1998), onde 100% dos casos de CDC apresentam choro típico, deficiência mental e 72% peso baixo ao nascer, que se aproxima a porcentagem relatada acima. Segundo Burns e Bottino (1991), Lejeune em 1963 descreveu a síndrome e a denominou Cri du Chat devido ao choro típico e agudo ao nascer assemelhar-se a um miado de gato e representa a manifestação mais típica.

Para Neves (2001) o choro ao nascer é um dos sinais patológicos mais comuns para um diagnóstico clínico precoce, descreve também que esse sinal representa uma má formação da laringe, que melhora com a idade. Esse sinal é confirmado por Cerruti (2001) que localizou a região p15. 3 para o choro de gato em portares da síndrome através de análises moleculares e citogenéticas. Manardi (2006) demonstrou que em 159 pacientes com síndrome Cri Du Chat, 49 indivíduos maiores de 15 anos apresentaram 66,7% do choro típico, quanto que localizou a região p15. 3 para o choro de gato em portares da síndrome através de análises moleculares e citogenéticas. Muniz (2002) relata que Bolsanello (1978) descreveu que alguns sinais da síndrome podem estar presentes em alguns pacientes e em outros não, dificultando o diagnóstico, porem a única característica que não varia é a deficiência mental severa. Buggenhout (2000) realizou um estudo com pacientes mais velhos e constatou que todos os pacientes apresentavam profundo retardo mental, confirmando ser uma

característica invariável nesses pacientes de acordo com o autor a cima.

Na análise dos casos literários, mais da metade dessas crianças apresentaram peso baixo ao nascer, cerca de 62,5%. Conforme diz Carrau, em um estudo de caso, o recém-nascido estudado era pequeno e com peso baixo para sua idade gestacional. Rondon descreve que o peso e também o comprimento ao nascer são pequenos para idade gestacional e Muniz diz que esse peso ao nascer é diminuído em 10%, porém isso não ocorre em todos os casos conforme resultado de pesquisa bibliográfica.

A perda dos genes na CDC pode influenciar o crescimento diretamente, através dos produtos do gene que modificam o metabolismo e indiretamente, por causa das dificuldades de alimentação tendo por resultado a má nutrição. Os problemas de alimentação são comuns nesses pacientes e esses problemas se estendem além da infância (COLLINS e EVANS, 2001).

Conclusão

Concluiu-se com esse trabalho que a Síndrome Cri Du Chat foi esclarecida e que houve um entendimento mais amplo sobre as principais características clínicas da envolvem manifestações crânio faciais, confirmados pelos achados bibliográficos.

Também se pode concluir que o diagnóstico quanto mais precoce, melhor será o desempenho neuropsicomotor da criança, portanto, faz-se necessário o conhecimento dessas características principais pelos profissionais da saúde para que possam ser encaminhadas para tratamentos específicos o mais precocemente possível.

Sugere-se mais pesquisas sobre a síndrome quanto ao processo de reabilitação, uma vez que agora as características mais comuns foram apresentadas, a identificação das complicações e dificuldades podem ser associadas à um tratamento específico quanto as habilidades e inabilidades do portador de Síndrome Cri-du-Chat e também quanto as orientações aos pais e profissionais, visando melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares.

Referências:

COLLINS, M S R; EATON-EVANS, J. Short report Growth study of cri du chat syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 85:337-338 (October).

- FONTANELA, M.; ABDALA, M.; GÓMES, J; PUCHULU M.; PETRELLI P.; VALENZUELA, C., J; Síndrome Malformativo con retardo mental

associado a um reordenamento cromossômico, *Rev. Médica de Tucuman* 7(3): 151-158(2001).

FROTA PESSOA, OSVALDO; PAULO ALBERTO OTTO; PRISCILA GUIMARÃES OTTO, *Genética Clínica*, 3 edição, Livraria Francisco Alves, editora, S.A., 1978.

- GEORGE W. BURNS; PAUL J. BOTTINO, *Genética*, 6 edição, editora Guanabara Koogan, 1991.

- GERSON CARAKUSHANKY, *Doenças Genéticas em pediatria*, editora Guanabara Koogan, 2001.

- HANS R., W; DIBBERN H. *Atlas de Síndromes Clínicas Dismórficas*, Terceira edição, editora Manole, 1992.

- KENNETH LYONS JONES, M. D., *Padrões Reconhecíveis de Mal Formação Congênita*, editora Manole, 5 edição, 1998

LÓPEZ, R. L.; SANTELICES, A., M.; SOTOLONGO, Y. G., T., S.; *Síndrome del maullido del gato*. Presentación de un caso. Case report. *Rev. Cubana Med Gen Integr* v.11 n.4 Ciudad de La Habana jul.-ago. 1995.

- MAINARD, P., C.; PASTORE, G.; CASTRONOVO, C.; GODI, M.; GUALA, A.; TAMIAZZO, S.; PROVERA, S.; PIERLUIGI, M.; BRICARELLI, F., D. *The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register*. 2006.

- MUNIZ, J. W., C.; BASTOS, C. C.; AMARAL, R. O. *Intervenção Fisioterapêutica na Síndrome do Cri du Chat*. Lato Sensu, Belém, V. 4, n. 6, p. 112-119, nov., 2002.

- NEVES, W., S.; PRANDI, J., C.; PEREIRA, F., A.; FETTI-CONTE A., C. Aspectos Clínicos das Cromossopatias mais frequentes na espécie humana. *HB Científica*, Vol. 8 nº 2. Maio-Agosto, 2001.

- SARIMSKI, K. Early play behaviour in children with 5p- (Cri-du-Chat) syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, v. 47, part. 2pp 113-120, February 2003.

VAN BUGGENHOUT G.,J.,C.,M.,N. ; PÜJKELS E.; HOLROET M.; SCHAAP C.; HAMEL B.,C.,J.; FRYNS J.,P. Cri du chat syndrome: changing phenotype in older patients. *Am J. Med Genet*. 2000; 90 (3): 203-15.