

# Cri du Chat Sendromu, 5P Delesyonu Saptanan Beş Aylık Kız Olgu

## A Five Month Old Girl with Deletion in 5<sup>th</sup> Chromosome: Cri du Chat Syndrome

**Tolga Altuğ Şen, Hamide Melek\*,  
Reşit Köken, Necat İmirzaloğlu\*\***

Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları ve

\*\*Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyon

\*Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı  
Bursa, Türkiye

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Dr. Tolga Altuğ Şen,  
Ordu Bulvarı, Çamlı Apt., No: 62, D: 28  
PK: 03200, Afyonkarahisar, Türkiye  
Tel: +90 272 214 20 65/3014  
Faks: +90 272 213 30 66  
E-posta: tolgasen69@yahoo.com

**Alındığı Tarih:** 14.05.2008 **Kabul Tarihi:** 04.08.2008

### ÖZET

Beş aylık kız olgu yeterli tartı alamadığı için getirildi. Fizik muayenesinde boyu, kilosu, baş çevresi 3. persentilin altında olan olgunun açık renkli saçları, fasiyal dismorfizmi, yüksek damağı mevcuttu. Olgunun belirgin hipotonisi, motor retardasyonu saptanırken, tiz sesle ağlaması oldukça dikkat çekiciydi. Ekokardiyografide hemodinamik olarak önemsiz derecede olan sekundum tipi atrial septal defekt ve midtrabeküler ventriküler septal defekt saptandı. Kranial MRI'da 4. ventriküllerde genişleme ve bazal ganglionlarda miyelinizasyon gecikmesi bulunmaktaydı. Olgunun periferik kanından yapılan high resolution binding kromozom analizinde 5. kromozom kısa kolunda delesyon saptanınca, 5p delesyon (Cri du Chat) sendromu tanısı konuldu. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 86-8*)

**Anahtar kelimeler:** Kedi ağlaması, 5 nolu kromozom, delesyon, hipotoni, tartı alamama

### SUMMARY

This five month-old girl was admitted to our clinic due to failure to thrive. On physical examination, her weight, length and head circumference was below the 3rd percentile, she had blond hair, facial dysmorphism and high arched palate. Pronounced hypotonia and motor retardation was present and high-pitched crying was striking. In echocardiographic examination, secundum type ASD and midtrabecular VSD without any important hemodynamic effect was present. In cranial MRI examination, dilated 4th ventricles and delayed myelination in basal ganglia was detected. By the help of high resolution binding technique, deletion in the short arm of the 5th chromosome was detected and diagnosis of Cri du Chat Syndrome was made. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 86-8*)

**Key words:** Cat cry, chromosome 5, deletion, hypotonia, failure to thrive

### Giriş

Cri du Chat sendromu, sık görülen delesyon sendromlarından biridir ve 5 nolu kromozomun kısa kolundaki delesyondan (5p delesyon sendromu=5p-) kaynaklanmaktadır. Bu delesyonun %85'i kısa kolun de novo delesyonu, %15'i ise anne veya babadaki dengeli translokasyon taşıyıcılığından oluşmaktadır. İnsidansı 1:20000 ile 1:50000 arasında değişir (1-5).

Cri du Chat sendromu ilk kez 1963 yılında Dr. Jerome Lejeune tarafından Fransa'da tanımlanmıştır (5). Bu sendroma sahip çocuklarda görülebilen başlıca bulgular yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlığı, kedi miyavla-

ması şeklinde tiz ve yüksek sesli ağlama, fasiyal dismorfizm (geniş yüz, strabismus, geniş nazal köprü, epikantal kıvrımlar, mikrognati), hipotoni, mikrosefali, ve ciddi mental retardasyondur (6-8). Simian çizgisi, hipertelorizm, düşük kulak, skin tag, yüksek damak, bifid uvula, timus displazisi, umbilikal veya inguinal herni, malrotasyon, megakolon, diastasis rekti, renal anomalilerden atnalı böbrek, renal ektopi, veya agenezi, hidronefroz, ekstremitte anomalilerinden klinodaktili, talipes ekinovarus, pes planus, sindaktili ve eklemlerde gevşeklik görülebilir (9). Hiperaktivite, agresyon, kendine zarar verme, seslere aşırı duyarlılık gibi davranışsal problemler, sendromun diğer klinik özellikleridir. Sendromun tanısı klinik ve sitogenetik

çalışmalarla konur. İnfantil dönemde karakteristik ağlama şeklinin duyulması halinde kromozom analizi ve kar-yotipleme gereklidir (8). Amniyosentez ve koryon villüs biyopsi örnekleriyle prenatal tanı mümkündür (10). Bu sendroma ait başlıca komplikasyonlar konjenital kalp hastalıkları (ASD, VSD, PDA, pulmoner stenoz ve Fallot tetralojisi), hipotoniye bağlı beslenme bozuklukları, konuşma bozuklukları, sık tekrarlayan otitis media atakları, neonatal dönemde sarılık, respiratuar distres, pnomoni ve dehidratasyondur. (11). Olgular destek tedavisi ve özel eğitimden yarar görür. Özellikle baş kontrolünün sağlanmasında ve diğer davranışsal problemlerin giderilmesinde davranış tedavilerinden yararlanılmıştır. Cri du Chat sendromlu olgular için mortalite oranının %10 olduğu, olguların %90'ının ilk yıl içinde kaybedildiği bildirilmiştir (8).

### Olgu Sunumu

Beş aylık kız hasta yeterli kilo alamama şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde 22 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 37. gestasyon haftasında, hastanede normal spontan vajinal yolla doğduğu, gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığına sahip olduğu (2020 gr, <3 persentil), sözel olarak boy ve baş çevresi ölçümlerinin de düşük ölçüldüğü öğrenildi. Annenin prenatal takibinin düzenli yapılmadığı, annenin daha önce bilinen bir sağlık sorununun olmadığı öğrenildi. Akriba evliliği öyküsü bulunmaktaydı. Ailenin akrabaları arasında anomalili akrabalarının olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde hastanın tiz sesle ağlaması oldukça dikkat çekiciydi. Boy 56 cm (<3 persentil), kilo 3800 gr. (<3 persentil), baş çevresi 34 cm (<3 persentil, mikrosefali), açık renkli saçlar, strabismus, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, mikrognati, düşük kulaklar mevcuttu (Resim 1). Ağız muayenesinde yüksek damak olduğu gözlemlendi (Resim 2). Olgunun derisinin incelmış olduğu, karın kaslarında gevşeklik, belirgin



Resim 1. Atipik yüz görünümü: Açık renkli saçlar, strabismus, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, mikrognati, düşük kulaklar

motor retardasyon mevcuttu (Resim 3). El parmaklarında klinodaktilisinin olduğu fark edildi (Resim 4). Tam kan sayımında lökosit: 8400, hemoglobin:11.2gr/dl, hematokrit: %32, MCV 81, trombosit: 154.000. Periferik yaymada %65 lenfosit, %35 PNL mevcut, eritrositler normokrom normositer, trombositler bol kümeliydi. Serum ferritin düzeyi 65 ng/dl, rutin biyokimyasal analizleri normal sınırlarda idi. Tam idrar tetkikinde pH 6,0, dansite:1020, protein (-), keton (-), glükoz (-), mikroskopide 6-7 lökosit görüldü ve idrar kültüründe üreme olmadı. Yapılan ekokardiyografisinde hemodinamik olarak önemsiz derecede olan sekundum tipi atrial septal defekt ve midtrabeküler ventriküler septal defekt saptandı. Kraniyal MRI'da dördüncü ventriküllerde genişleme ve bazal ganglionlarda miyelinizasyon gecikmesi görüldü. Batın ultrasonografisinde patoloji saptanmadı. Olgunun periferik kanından yapılan "high resolution binding" kromozom analizinde 5. kromozom kısa kolunda delesyon saptandı.

### Tartışma

Beşinci kromozomun kısa kolundaki delesyon sonucu ortaya çıkan Cri du chat sendromu, nadir bir kromozomal hastalıktır. Mortalite oranı yüksek olan bu sendroma sahip olguların %75-90'ının hayatın ilk yılı içinde kaybedildiği bildirilmiş olmakla birlikte ellili yaşlara dek yaşayan olgular bildirilmiştir (8). Genellikle olguların çoğu kız cinsiyette, erkek/kız oranı: 0.72/1 olarak bildirilmiştir. Beşinci kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon karakteristik fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu hastalarda gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), mikrosefali, fasyal dismorfizm mevcuttur. Bizim olgumuz da gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) doğmuştu. Ağladığında oldukça tiz bir ses çıkarıyor, kedi ağlamasını andırıyordu. Tiz sesle ağlama larinksin hipoplazisi ve yapısal anomalileri



Resim 2. Yüksek damak görünümü

nedeniyle oluşur, bir yaşın sonunda kaybolur. Hastaların 1/3'ünde değişik kardiyak anomalilerin eşlik edebileceği bildirilmiştir. Olgumuzun kardiyak anomalilerden ASD ve VSD'si mevcuttu (11-13). Olgumuzda bulunan fasiyal anomaliler, aşağıya bakan palpebral fissürler, antevort burun kanatları, yüksek damak, düşük kulaklar, mikrosefali, mikrognati, klinodaktili ve tiz sesle ağlaması sendromun komponentleriyle uyumluydu. Batın ultrasonografisinde renal anomalisi saptanmadı. Olgumuzun karın kaslarının gevşek olduğu gözlemlendi, ancak düzenli gayta çıkışının olması, safralı kusmaları gibi semptomlarının olmaması nedeniyle megakolon veya malrotasyon gibi gastrointestinal patoloji düşünülmüdü. Hastamızın el parmaklarında klinodaktilisinin olduğu saptandı, bu anomalinin daha önce bildirilmemiş olduğunu gördük. Olgumuzun yaygın hipotonisi, belirgin motor retardasyonu, gelişme geriliği mevcuttu, baş kontrolü henüz başlamamıştı. Santral sinir sistemi gelişiminin belirgin etkilendiği bu sendromda beyinin özellikle klivus bölgesinin etkilenmiş olması beklenmektedir. Olgunun kraniyal MRI'da saptanan dördüncü ventriküllerde genişleme ve beyin sapında ve bazal ganglionlarda miyelinizasyon gecikmesi bulgularının olmasının gelişimsel geriliğin nedeni olduğu düşünülmektedir (14). Olgumuz için yapılan sitogenetik çalışmalar sonucunda 5p delesyonu tespit edilerek Cri du chat sendromu tanısı konulmuştur. Bu sendromda 5. kromozomun bazı bölgelerindeki mutasyonların belli fenotipik özelliklere neden olduğu saptanmıştır. Seksen Cri du chat sendromlu hasta ve 148 aile üyesinin katıldığı araştırmada 5 nolu kromozoma ait bozukluklar sınıflanmış ve 5p terminal delesyonu %77.5, interstisiyel delesyon %8.75, de novo translokasyon %5, ailesel translokasyon %3.75, ailesel inversiyondan kaynaklanan delesyon %1.25 olarak tespit edilmiştir (15). Kedi miyavlaması şeklinde ağlamanın 5p15.3, fasiyal dismorfizm ve mental retardasyonun ise 5p15.2 nolu bölgeye haritalandığı ortaya konmuştur. Ailelere prenatal tanı ve danışma verilebilir. Başta mikrosefali olmak üzere bahsedilen fasiyal dismorfik bulguların eşlik etmesi halinde kromozom analizi yapılarak bu sendrom ekarte edilmelidir.



Resim 3. Gevşek karın kasları, incelmış deri görünümü



Resim 4. El parmaklarında klinodaktili

mu tanısı konulmuştur. Bu sendromda 5. kromozomun bazı bölgelerindeki mutasyonların belli fenotipik özelliklere neden olduğu saptanmıştır. Seksen Cri du chat sendromlu hasta ve 148 aile üyesinin katıldığı araştırmada 5 nolu kromozoma ait bozukluklar sınıflanmış ve 5p terminal delesyonu %77.5, interstisiyel delesyon %8.75, de novo translokasyon %5, ailesel translokasyon %3.75, ailesel inversiyondan kaynaklanan delesyon %1.25 olarak tespit edilmiştir (15). Kedi miyavlaması şeklinde ağlamanın 5p15.3, fasiyal dismorfizm ve mental retardasyonun ise 5p15.2 nolu bölgeye haritalandığı ortaya konmuştur. Ailelere prenatal tanı ve danışma verilebilir. Başta mikrosefali olmak üzere bahsedilen fasiyal dismorfik bulguların eşlik etmesi halinde kromozom analizi yapılarak bu sendrom ekarte edilmelidir.

### Kaynaklar

1. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, et al. Trois cas de deletion partielle du bras court dun chromosome 5. CR Acad Sci (D) 1963; 257: 3098-102.
2. Beemer FA, de France HF, Rosina-Angelista IJ et al. Familial partial monosomy 5p and trisomy 5q: three cases due to paternal pericentric inversion 5 (p151q333). Clin Genet 1984; 26: 209-15.
3. Hashimoto T, Tsukino R, Chiyo H et al. Reciprocal translocation through three generations: case report of cri du chat syndrome. Hum Genet 1980; 53: 145-7.
4. Kushnick T, Rao KW, Lamb AN. Familial 5p- syndrome. Clin Genet 1984; 26: 472-6.
5. Holly Ann Ishmael, A world of health at your fingertips Gale Encyclopedia of Medicine, 2002 by the Gale Group; 2006.
6. Wilkins LE, Brown JA, Nance WE et al. Clinical heterogeneity in 80 home reared children with Cri du chat syndrome. J Pediatr 1983; 102: 528-33.
7. Van Buggenhout GJ, Pijkels E, Holvoet M et al. Cri du chat syndrome: changing phenotype in older patients. Am J Med Genet: 2000 31; 90: 203-15.
8. Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics and clinical features. Hum Genet 1978; 44: 227-75.
9. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006 5; 1: 33.
10. Stefanou EG, Hanna G, Foakes A et al. Prenatal diagnosis of cri du chat (5p-) syndrome in association with isolated moderate bilateral ventriculomegaly. Prenat Diagn 2002; 22: 64-6.
11. Harold Chen, MD, MS, FAAP, FACMG Cri-du-chat Syndrome Genetics and metabolic disease. Pediatrics 2007; 16: 44-6.
12. Wilkins LE, Brown JA, Nance WE et al. Clinical heterogeneity in 80 home reared children with Cri du chat syndrome. J Pediatr 1983; 102: 528-33.
13. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz R et al. Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. Vol 1. 2002. p.1372-3.
14. Kjaer I, Niebuhr E. Studies of cranial base in 23 patients with Cri du chat syndrome suggest a cranial development field involved in the condition. Am J Med Genet 1999; 82: 6-14.
15. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5 p- deletion: genotype/phenotype correlation. J Med Genet 2001; 38: 151-8.