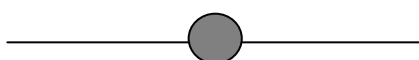


MARZENA BUCHNAT

Zespół Cri du Chat



Zespół Cri du Chat został po raz pierwszy opisany w 1963 roku przez francuskiego pediatrę i genetyka profesora Jerome'a Lejeune'a. Zaobserwował on u trojga niespokrewnionych dzieci podobne cechy somatyczne i kliniczne, między innymi niski wzrost, asymetrię twarzy, mniejszy obwód głowy, nieprawidłowy rozwój i charakterystyczny, niespotykany u innych dzieci płacz przypominający miauczenie kota. Badania genetyczne ujawniły, że u wszystkich dzieci wystąpiła aberracja chromosomowa w formie prostej częściowej delecji ramienia krótkiego jednego chromosomu z 5. pary. Początkowo właśnie te objawy uznano za charakterystyczne dla tego zespołu, który został nazwany od specyficznego płaczu dzieci zespołem kociego krzyku. Zespół Cri du Chat (franc. *Cri du Chat Syndrome*, ang. *Cat Cry Syndrome*) w literaturze występuje pod wieloma określeniami: zespół kociego płaczu (krzyku) – obecnie zaznacza się tendencja odchodzenia od tej nazwy jako najbardziej naznaczającej dziecko; zespół Lejeune'a – od nazwiska odkrywcy zaburzeń; zespół monosomii 5p – charakteryzujący się niedoborem pojedynczego segmentu krótkiego ramienia (p) chromosomu 5; zespół delecji 5p – związany z delecją części krótkiego ramienia chromosomu 5 (Czapiga, 2008; Drewa, Ferenc, 2003; Posmyk, Midro, 2003).

Współcześnie określa się częstość występowania tego zespołu na poziomie od 1 na 20 000 do 1 na 50 000 żywych urodzeń, a nie, jak wcześniej sądzono, na poziomie 1 na 50 000. Badania pokazują, że zespół delecji 5p częściej występuje u kobiet niż mężczyzn – w stosunku 0,72 do 1. Zmienia się też wiedza dotycząca śmiertelności dzieci z zespołem Cri du Chat. Początkowo uznawano, że dzieci te przeżywają do około 3. roku życia. Dziś wiemy, że śmiertelność w okresie noworodkowym i niemowlęcym jest uwarunkowana zmianami w układzie oddechowym, pokarmowym i krążenia. Zapalenie płuc, zachłysto-

we zapalenie płuc, wrodzone wady serca, zespół zaburzeń oddychania są najczęstszą przyczyną śmierci. Przy obecnym postępie medycy nawet istotne zmiany w wymienionych wyżej układach nie wpływają już jednak tak znacząco na poziom letalności dzieci z tą chorobą (Czapiga, 2008; Mazurczak, 2004; Posmyk, Midro, 2003; Collins, Cornish, 2002; Czochońska i in., 2001).

Etiologia i diagnoza

Zespół Cri du Chat to choroba genetyczna spowodowana aberracją chromosomową powstającą najczęściej *de novo*. Około 10-20% przypadków wynika z niezrównoważonej translokacji chromosomowej lub mozaicyzmu, który może być dziedziczony od jednego z rodziców. Aberracja chromosomowa może być częściowa lub całkowita. Całkowita delecja ramion krótkich chromosomu 5 występuje jednak znacznie rzadziej. W 90% przypadków tego zespołu stwierdzono niewystępowanie krótkiego ramienia 5 chromosomu, a w 10% jego przemieszczenie. Ubytek odcinka chromosomu 5 w obrębie ramion krótkich obejmuje co najmniej obszar krytyczny w rejonie 5p15-5p15.3, natomiast za wystąpienie objawów klinicznych jest odpowiedzialny ubytek w rejonie 5p15.2. Objawy tego zespołu są spowodowane utratą wielu genów zlokalizowanych w tym obszarze. Badacze (za: <<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cri-du-chat-syndrome>> [23.10.2010]) uważają, że to jednak utrata konkretnego genu *CTNND2* jest odpowiedzialna za występowanie niepełnosprawności intelektualnej. Cały czas trwają też badania mające określić, jak utrata innych genów występujących w tym regionie wpływa na ujawnianie się cech charakterystycznych dla tego zespołu.

Podstawą diagnozy zespołu Cri du Chat, który w systemie klasyfikacji ICD-10 ma numer statystyczny Q93.4, jest rozpoznanie kliniczne odnoszące się do całościowego obrazu cech somatycznych i psychicznych, a nie poszczególnych charakterystycznych cech, które mogą mieć w tym zespole bardzo różne nasilenie. Rozpoznanie kliniczne jest weryfikowane za pomocą badań cytogenetycznych kariotypu dziecka i jego rodziców. W przypadku wystąpienia niejasności stosowane są bardziej czułe metody diagnostyki cytogenetyki molekularnej lub biologii molekularnej określające utratę regionu lub regionów krytycznych (Czapiga, 2008; Meinardi, 2006; Mazurczak, 2004; Posmyk, Midro, 2003; Collins, Cornish, 2002; Cornish, Bramble, 2002).

Charakterystyczne objawy

Zespół monosomii 5p już od urodzenia się dziecka ujawnia całą grupą wspólnych cech morfologicznych, klinicznych i behawioralnych. Należą do nich cechy dysmorficzne twarzy, takie jak:

- mikrocefalia (małogłowie);
- mikrognacja (niedorozwój żuchwy);
- zmarszczka nakątna – *epicanthus* (skóra nasady nosa rozciąga się na wewnętrzny kąt oka);
- hiperteloryzm oczny (szeroko rozstawione gałki oczne);
- nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne;
- okrągła, asymetryczna twarz;
- wyraźne guzy czołowe;
- płaska i szeroka nasada nosa;
- krótki grzbiet nosa;
- krótka rynienka podnosowa (*filtrum*);
- mała, cofnięta bródka.

Wraz z wiekiem niektóre z tych cech zmieniają się, na przykład zmarszczka nakątna czy hiperteloryzm są znacznie mniej widoczne.

Oprócz cech dysmorficznych twarzy u dzieci z zespołem Cri du Chat można zaobserwować niską masę urodzeniową ciała, obniżone napięcie mięśniowe, a także nieprawidłową budowę krtani, która ma romboidalny kształt, jest mała i wąska, oraz nagłośni, która jest mała i hipotoniczna. W związku z nieprawidłową budową i funkcją krtani u dzieci pojawia się specyficzny płacz – monotonny, z wysoką tonacją dźwięków, przez co przypomina miauczenie kota (tak zwany koci krzyk). Płacz ten jednak może zanikać w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy po urodzeniu (za zjawisko to odpowiedzialny jest obszar 5p15.3). U dzieci z zespołem CdC spotyka się również zmiany kostno-stawowe: nadmierną ruchomość stawów, koślawość kończyn, krótkie palce, palczosty, płaskostopie. Występuje również bruzda poprzeczna dłoni, jak i pojedyncza bruzda zgięciowa w okolicy małego palca. Cechą charakterystyczną jest niskorosłość i opóźnienie wzrostu, często występuje też skolioza. Na skórze mogą występować naczyniaki i wyrośla przeduszne. Dzieci te mają często jasną karnację.

Rzadziej pojawiają się zaburzenia narządów wewnętrznych. Ze strony układu krwionośnego najczęściej występujące wady serca to: ubytek przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy, rzadziej tetralogia Fallota. Dość rzadko pojawiają się nieprawidłowości w budowie i funkcji nerek. Występują również przepukliny: pępkowa, kresy białej czy pachwinowa. U dzieci z zespołem Cri du Chat nie odnotowano wad w budowie układu oddechowego, ale zauważalna jest skłonność do częstych, nawracających infekcji dróg oddechowych. W budowie układu płciowego u chłopców spotyka się spodziectwo, wnetrostwo, małe prącie oraz wodniaki jądra. Natomiast u dziewczynek występuje niedorozwój warg sromowych większych, przerost łechtaczki i dwurożna macica. W układzie nerwowym zauważalne są objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego pod po-

stacją niedowładów i/lub porażień zespołów piramidowych, korowych lub postaci wiotkich. Występuje również epilepsja, zaburzenia koordynacji ruchowej i zmienne w okresie cyklu życiowego napięcie mięśniowe (obniżone w okresie noworodkowym i wzmożone u starszych dzieci). Zaburzenia sensoryczne nie są znaczące. U małych dzieci pojawia się nawracające zapalenie ucha środkowego, występuje skłonność do krótkowzroczności, zez, rzadziej zaćmy czy sporadycznie zaniku nerwu wzrokowego (Czapiga, 2008; Meinardi, 2006; Korniszewski, 2005; Mazurczak, 2004; Posmyk, Midro, 2003; Collins, Cornish, 2002; Cornish, Bramble, 2002; Kjaer, Niebuhr, 1999).

U dzieci z zespołem monosomii 5p często występują zaburzenia mowy, uwagi i motoryki, jak również niepełnosprawność intelektualna. Ta ostatnia (spowodowana utratą genu *CTNND2*) może się ujawniać w różnym stopniu. Badania psychologiczne (Czapiga, 2008; Cornish, Bramble, 2002; Cornish i in., 1999) ukazują następujący rozkład stopnia niepełnosprawności intelektualnej w zespole Cri du Chat:

- 70% dzieci wykazuje znaczną lub głęboką niepełnosprawność intelektualną;
- 20% dzieci przejawia umiarkowaną niepełnosprawność intelektualną;
- 10% dzieci ma lekką niepełnosprawność intelektualną.

Odkryto również charakterystyczne cechy zespołu Cri du Chat, jeśli chodzi o funkcjonowanie psychiczne, chociaż pełnej spójności w ich występowaniu nie potwierdzono. Na ujawnienie się tych cech ma jednak ogromny wpływ osobowość dziecka i sposób jego wychowania oraz rodzaje wsparcia, jakie uzyskało. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii przez Dykensa i Clarka dotyczące zaburzeń adaptacyjnych osób z zespołem Cri du Chat pokazały, że najbardziej istotnym problemem w badanej grupie jest nadpobudliwość psychoruchowa (74-85% badanej grupy – badania obejmowały 146 dzieci z CdC). Wyróżniono również inne zachowania, takie jak: agresja wobec innych (70% badanej grupy), napady złości (67%), autoagresja (64%), samookaleczenia (61%), ogólne stany irytacji (55%) oraz zachowania stereotypowe (52%). Badania obejmowały także wpływ leczenia farmakologicznego na zachowania nadpobudliwe. Wykazano, że leki przeciwdziałające nadpobudliwości są nieskuteczne, a nawet przynoszą negatywne rezultaty w postaci utrwalania stereotypowych ruchów i autoagresji (Maciejewska, 2006; Czapiga, 2008). U osób z CdC często występują zaburzenia funkcjonowania, ale warto przytoczyć badania Carlin (1990) czy Wilkins i współpracowników (1983), w których dzieci te opisane są jako przyjazne, pogodne i zdolne do uczenia się, szczególnie gdy są objęte terapią odpowiednio dobraną do ich potrzeb i możliwości.

Możliwości rozwojowe

Dzieci z zespołem Cri du Chat od urodzenia nie rozwijają się prawidłowo. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (Campbell, 2002) miały na celu określenie specyfiki ich rozwoju. Dzieci z CdC charakteryzowały się wymienionymi niżej cechami.

W zakresie dużej motoryki:

- przewracają się średnio około 7. miesiąca, przy czym rozpiętość u badanych dzieci wynosiła 2-24 miesiące (u dzieci zdrowych umiejętność ta jest osiągnięta średnio około 3. miesiąca);
- siedzą samodzielnie około 13. miesiąca, rozpiętość 6.-36. miesiąca (norma około 6. miesiąca);
- pełzają około 13. miesiąca, rozpiętość 7.-36. miesiąca (norma około 4,5 miesiąca);
- chodzą za rączkę około 24. miesiąca, rozpiętość 10.-144. miesiąca (norma około 10. miesiąca);
- chodzą samodzielnie około 3. roku życia, rozpiętość 16.-144. miesiąca (norma około 12. miesiąca);
- biegają około 4. roku życia, rozpiętość 18.-144. miesiąca (norma około 16. miesiąca).

W zakresie małej motoryki:

- chwytają około 7,5 miesiąca, rozpiętość 2.-36. miesiąca (norma około 3,5 miesiąca);
- wyciągają rączki po przedmiot około 6,5 miesiąca, rozpiętość 2.-36. miesiąca (norma około 4,5 miesiąca);
- manipulują przedmiotem około 12. miesiąca, rozpiętość 6.-48. miesiąca (norma około 6. miesiąca).

W zakresie komunikacji:

- gaworzą około 14. miesiąca, rozpiętość 4.-48. miesięcy (norma około 7. miesiąca);
- wypowiadają pierwsze słowo około 23. miesiąca, rozpiętość 7.-72. miesiąca (norma około 10. miesiąca);
- rozumieją polecenia około 23. miesiąca, rozpiętość 6.-120. miesiąca (norma około 10. miesiąca);
- komunikują się innymi znakami około 2. roku życia, rozpiętość 1.-11. roku (norma około 12. miesiąca);
- posługują się słowami około 4. roku, rozpiętość 1.-12. roku (norma około 20. miesiąca).

W zakresie funkcjonowania społecznego:

- uśmiechają się około 4. miesiąca, rozpiętość 2.-18. miesiąca (norma około 1,5 miesiąca);

- śmieją się około 5. miesiąca, rozpiętość 2.-18. miesiąca (norma około 2. miesiąca);
- samodzielnie piją z butelki około 10. miesiąca, rozpiętość 4.-24. miesiąca (norma około 5. miesiąca);
- jedzą rękoma około 17. miesiąca, rozpiętość 6.-60. miesiąca (norma około 5,5 miesiąca);
- piją z kubka około 24. miesiąca, rozpiętość 8.-96. miesiąca (norma około 11,5 miesiąca);
- jedzą za pomocą łyżeczki około 3,5 roku, rozpiętość 9.-120. miesiąca (norma około 16. miesiąca);
- ściągają rzeczy około 4. roku, rozpiętość 18. miesiąca-14. roku (norma około 19. miesiąca);
- zakładają rzeczy około 5,5 roku, rozpiętość 18. miesiąca-12. roku (norma około 3,5 lat);
- samodzielnie korzystają z toalety około 6,5 roku, rozpiętość 20. miesiąca-16. roku (norma około 24. miesiąca).

Badania wykazały również, że dzieci, które od początku były poddane rehabilitacji ruchowej, średnio o 2,5 miesiąca wcześniej zaczynały samodzielnie siedzieć i o około 9 miesięcy wcześniej chodzić. Natomiast dzieci, które uczestniczyły we wczesnym usprawnianiu rozwoju, zaczęły komunikować się kilka miesięcy wcześniej.

Przedstawione badania pokazują charakterystykę rozwojową dzieci z zespołem Cri du Chat, ich możliwości, ale także nieraz duże rozbieżności w osiągnięciu poszczególnych kompetencji wynikające często z objęcia dziecka wczesną interwencją. Wczesna interwencja, która podnosi realne możliwości rozwoju tych dzieci, powinna być oczywiście przygotowana w jak najbardziej profesjonalny sposób. Zacząć trzeba jednak od diagnozy, która im wcześniej jest postawiona, tym szybciej pozwala na pełne zrozumienie i określenie potrzeb rozwojowych. Wczesna interwencja powinna obejmować całościowy rozwój dziecka, czyli zarówno sferę fizyczną, jak i psychiczną, społeczną czy poznawczą, dlatego najbardziej pożądane są zespoły specjalistów, które wspólnie dokonują diagnozy funkcjonalnej dziecka i określają optymalne kierunki jego terapii. Jeżeli rodzice nie mają możliwości znalezienia się pod opieką takiego zespołu, warto, by sami koordynowali wszechstronny rozwój swojego dziecka. Dzieci z zespołem Cri du Chat z racji swojej specyfiki rozwojowej powinny być objęte rehabilitacją ruchową w celu usprawnienia dużej i małej motoryki, ale także stymulacją polisensoryczną w celu rozwoju somatognozji (świadomości własnego ciała). Oprócz usprawniania ruchowego równolegle powinno być im udzielone wsparcie logopedyczne, pedagogiczne i psychologiczne. Skupienie się na funkcjonalnej komunikacji, która powinna być przewidziana w programach wczesnej interwencji, ma szczególne znaczenie, ponieważ obserwuje się u chorych

zaburzenia w zakresie komunikacji. Jednak trzeba pamiętać, że praca nad rozwojem kompetencji językowych tych dzieci jest niezwykle trudna i wymaga bardzo zindywidualizowanego podejścia. Nieraz potrzebne jest włączenie dodatkowych form terapii, na przykład delfinoterapii czy dogoterapii, aby zbudować choćby motywację do podjęcia pracy w tym obszarze. Wsparcie pedagogiczno-psychologiczne obejmujące trenowanie poszczególnych procesów orientacyjno-poznawczych, motywacyjnych, emocjonalnych, umiejętności społecznych ma zapewnić poprawę funkcjonowania dzieci. Tylko systematyczna praca wspierająca rozwój dziecka z zespołem Cri du Chat pozwala na jego optymalny rozwój intelektualny, fizyczny, emocjonalny i społeczny.

Bibliografia

- Campbell D.J. (2002), *Early Development of Individuals with Cri-du-chat Syndrome*, niepublikowana rozprawa doktorska, Auburn University, Auburn.
- Carlin M.E. (1990), *The improved prognosis in Cri-du-chat (5P-) syndrome*, (in:) W.I. Fraser (ed.), *Proceedings of the 8th Congress of the International Association of Scientific Study of Mental Deficiency*, Edinburgh, UK: Blackwell.
- Collins M., Cornish K.M. (2002), *A Survey of the Prevalence of Stereotypy, Self-injury and Aggression in Children and Young Adults with Cri du Chat Syndrome*, "Journal of Intellectual Disabilities Research", 46 (2).
- Cornish K.M., Bramble D. (2002), *Cri-du-Chat Syndrome: From Genotype to Phenotype and Implication for Clinical Management*, "Developmental Medicine and Child Neurology", 44 (7).
- Cornish K.M., Bramble D., Munir F., Pigram J. (1999), *Cognitive Functioning in Children with Typical Cri-du-Chat Syndrome*, "Developmental Medicine and Child Neurology", 41.
- Cornish K.M., Cross G., Greek A., Willatt L., Bradshaw J.M.A. (1999), *Neuropsychological-Genetic Profile of Atypical Cri du Chat Syndrome: Implications for Prognosis*, "Journal of Medical Genetics", 39.
- Czapiga A. (2008), *Dziecko z zespołem Cri du Chat*, (w:) B. Cytkowska, B. Winczura, A. Stawski (red.), *Dzieci chore, niepełnosprawne i z utrudnieniami w rozwoju*, Oficyna Wydawnicza Impuls, Kraków.
- Czapiga A. (red.) (2003), *Psychospołeczne problemy rozwoju dziecka. Aspekty diagnostyczne i terapeutyczne*, Wydawnictwo Adam Marszałek, Toruń.
- Czochańska J., Lange A., Starostecka E., Piotrowicz M., Indisow I., Buczek A. (2001), *Zespół CDC u 140-miesięcznego dziecka. Opis przypadku*, „Neurologia Dziecięca”, 10.
- Drewa G., Ferenc T. (red.) (2003), *Podstawy genetyki*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław.
- Kjaer I., Niebuhr E. (1999), *Studies of the cranial base in 23 patients with cri-du-chat syndrome suggest a cranial developmental field involved in the condition*, „American Journal of Medical Genetics”, 82, p. 6-14.
- Korniszewski L. (2005), *Dziecko z zespołem wad wrodzonych. Diagnostyka dysmorficzna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Maciejewska H. (2006), *Zależność pomiędzy zaburzeniami adaptacyjnymi u jednostek z syndromem Cri du Chat*, <<http://www.gen.org.pl/nuke/index.php>> [28.12.2006].

- Mazurczak T. (2004), *Choroby genetyczne*, (w:) K. Kubicka, W. Kawalec (red.), *Pediatrics*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Meinardi P.C. (2006), *Cri du Chat syndrome*, "Orphanet Journal of Rare Diseases", 1.33.
- Posmyk R., Midro A.T. (2003), *Poradnictwo genetyczne w zespole monosomii 5p („krzyku kociego”). Część 1. Diagnoza fenotypu. Fenotyp morfologiczny i fenotyp zachowania (behawioralny)*, „Przegląd Pediatryczny”, 33.4, s. 256-272.
- Wilkins L.E., Brown J.A., Nance W.E., Wolf B. (1983), *Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with Cri du Chat syndrome*, "The Journal of Pediatrics", 102 (4).
- <<http://www.fivepminus.org>>.
- <<http://www.gen.org.pl>>.
- <<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cri-du-chat-syndrome>>.
- <<http://www.medizinischegenetik.de/index.php>>.
- <<http://www.5p-syndrom.de/content/medinfo/info.html>>.