

Descripción fenotípica de 26 pacientes con síndrome de Ritscher-Schinzel (displasia cráneo-cerebelo-cardíaca o síndrome 3C)

Sonia M. Pira-Paredes, Jorge H. Montoya-Villada, José L. Franco-Restrepo, Marcela Moncada-Vélez, José W. Cornejo

Introducción. El síndrome de Ritscher-Schinzel (también conocido como displasia cráneo-cerebelo-cardíaca o síndrome 3C) es un síndrome genético raro que se caracteriza principalmente por la asociación de anomalías cardíacas, craneofaciales y de la fosa posterior.

Pacientes y métodos. Se describen 26 pacientes con síndrome de Ritscher-Schinzel pertenecientes a un hospital de Medellín en el departamento de Antioquia, Colombia.

Resultados. La presente cohorte está compuesta en un 69% por hombres. La mediana de edad de la cohorte fue de 30 meses y el 42% tenía menos de 1 año de edad en el momento del diagnóstico. Todos presentaban afectación ocular, y la megalocórnea fue la manifestación ocular más frecuente (69%), mientras que las orejas de implantación baja (80,7%) y los defectos cardíacos septales (68,7%) fueron las malformaciones faciales y cardíacas más comunes, respectivamente. Las malformaciones de la fosa posterior más frecuentes fueron megacisterna magna (31,8%) y malformación de Dandy-Walker (27%). El 84% tenía retraso del neurodesarrollo o discapacidad intelectual. Las manifestaciones esqueléticas fueron frecuentes: el conjunto de camptodactilia, pliegue palmar único, dedos sobrelapados, astrágalo vertical e hipoplasia ungueal en las manos y los pies se halló en el 96% de los casos.

Conclusiones. El síndrome de Ritscher-Schinzel es heterogéneo desde el punto de vista genético y clínico. Estos resultados sugieren que las anomalías esqueléticas y oculares observadas pueden facilitar el diagnóstico fenotípico. No obstante, es necesario realizar estudios adicionales que permitan conocer mejor su prevalencia y facilitar la identificación de otros genes implicados en este síndrome.

Palabras clave. Cardiopatía. Megacisterna magna. Megalocórnea. Síndrome de Dandy-Walker. Variante de Dandy-Walker.

Introducción

El síndrome de Ritscher-Schinzel o RTSC (OMIM #220210), también conocido como displasia cráneo-cerebelo-cardíaca o síndrome 3C, se caracteriza por la presencia de anomalías craneofaciales particulares en conjunto con anomalías cardíacas y de la fosa posterior [1]. Hasta ahora, en este síndrome se han establecido dos patrones de herencia basados en mutaciones identificadas en dos genes: un patrón de herencia presuntamente autosómico recesivo (*RTSC 1*, OMIM #220210) y uno recesivo ligado al cromosoma X (*RTSC 2*, OMIM #300963) [2,3]. Fue descrito por primera vez en 1987 por Daniel Ritscher y Albert Schinzel en Suiza en dos hermanas [4]. Es un síndrome genético raro, desde su descripción original se han comunicado alrededor de 50 pacientes de todo el mundo. En 2013, Elliott et al identificaron en una cohorte de 11 pacientes de una comunidad aislada de Manitoba del Norte (Canadá) una mutación homocigota en el intrón 27 del gen *KIAA0196*

(c.3335+2T>A; Cr. 8q24.13) que codifica para la glucoproteína strumpellina, la cual forma parte del complejo WASH (*Wiskott-Aldrich syndrome protein and SCAR homolog*) y se expresa en forma ubicua en el citoplasma y el retículo endoplásmico [2]. El complejo WASH controla la polimerización de la actina en los endosomas y regula diferentes rutas endosómicas de reciclaje, degradación y vías retrógradas citoplásmicas [3]. La mutación provoca una reducción de aproximadamente el 60% en la expresión de la proteína medida por *Western blot*, aunque los autores no realizaron ensayos adicionales que permitiesen establecer una correlación entre el genotipo candidato y el fenotipo clínico, por lo que la relación directa de esta variante con el síndrome no es clara aún. En 2015, Kolanczyk et al identificaron en dos individuos afectados pertenecientes a una familia no consanguínea de Australia una mutación con cambio de sentido en el gen *CCDC22* [c.1670A4G; p. Tyr557Cys, exón 15, Cr. Xp11.23] que codifica para la proteína *CCDC22*, similarmen-

Hospital Universitario San Vicente Fundación (J.H. Montoya-Villada). Servicio de Neurología Infantil (S.M. Pira-Paredes, J.W. Cornejo); Grupo de Inmunodeficiencias Primarias (J.L. Franco-Restrepo, M. Moncada-Vélez); Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Sonia Mercedes Pira Paredes. Servicio de Neurología Infantil. Universidad de Antioquia. Calle 64, 51-158. Medellín, Colombia.

E-mail:

soniapiira@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:

20.01.17.

Cómo citar este artículo:

Pira-Paredes SM, Montoya-Villada JH, Franco-Restrepo JL, Moncada-Vélez M, Cornejo JW. Descripción fenotípica de 26 pacientes con síndrome de Ritscher-Schinzel (displasia cráneo-cerebelo-cardíaca o síndrome 3C). *Rev Neurol* 2017; 64: 481-8.

© 2017 Revista de Neurología

te involucrada en la señalización de NF- κ B y en el funcionamiento del complejo WASH [3]. Una inmunotransferencia de Western de líneas linfoblastoides en un paciente demostró una reducción en la expresión de *CCDC22*, pero con expresión normal de strumpellina. Una variante en *CCDC22* se había descrito previamente en seis individuos del sexo masculino de una misma familia afectados con discapacidad intelectual ligada al X, pero los autores no hicieron una relación directa con el RTSC [5].

En 2001, Leonardi et al informaron de cuatro pacientes nuevos y analizaron las anomalías de un total de 28 casos con RTSC publicados hasta ese momento (incluyendo los cuatro pacientes nuevos) [6]. Estos autores propusieron los siguientes criterios diagnósticos: cariotipo normal y malformación cardíaca congénita diferente al *ductus* arterioso persistente, malformación de Dandy-Walker, hipoplasia del vermis cerebeloso o cisterna magna prominente y anomalías craneofaciales (paladar hendido, coloboma ocular o cuatro de los siguientes: occipucio prominente, frente amplia, hipertelorismo, micrognatia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, depresión del puente nasal y orejas de implantación baja) [6]. Asimismo, sugirieron que la afectación cerebelocraneofacial y cardíaca debía estar siempre presente; no obstante, si sólo dos de los tres sistemas estaban afectados en presencia de una historia familiar positiva, el paciente podría igualmente calificar también para este diagnóstico, debido a la variabilidad fenotípica notificada en este síndrome en aquel momento [6,7]. En años recientes se han comunicado otras anomalías asociadas a este síndrome, como criptorquidia [8], camptodactilia [3], malformaciones oculares, como heterocromía del iris [9], embriotoxón posterior [8], glaucoma [10], coloboma [11], anomalías renales [12], esqueléticas [13] y abdominales [14], entre otras.

Con respecto al pronóstico, la gran mayoría de estos pacientes exhiben retraso global del neurodesarrollo, lo cual se ha asociado a hipotonía secundaria a las anomalías cerebelosas, y también presentan discapacidad intelectual [3,6,15-18]. Igualmente, la hipoplasia del vermis cerebeloso se ha relacionado con retraso en el desarrollo del lenguaje, presente también en casos descritos [16]. La esperanza de vida está condicionada a la gravedad del defecto cardíaco, y la tasa de mortalidad en casos descritos donde se especifica el pronóstico resulta casi del 50% [6].

En este síndrome existen pocas publicaciones y cada una describe un limitado número de pacientes. Adicionalmente, no existen estudios sobre su incidencia y prevalencia mundial, aunque se ha des-

critado en diversos grupos étnicos. La presente cohorte es la primera descripción fenotípica de las anomalías asociadas al RTSC en 26 pacientes colombianos.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de las características clínicas de pacientes con RTSC, según los criterios diagnósticos propuestos por Leonardi et al [6]. Adicionalmente, se consideraron como casos los pacientes que tenían afectación en uno de los dos sistemas considerados relevantes por Leonardi et al (cardíaco y anomalía en la fosa posterior) y que, además, exhibieran hallazgos craneofaciales y esqueléticos típicos del síndrome. Estos pacientes se captaron a partir de la base de datos de la consulta de genética médica del Hospital Universitario San Vicente Fundación, institución de cuarto nivel que atiende población principalmente del departamento de Antioquia en Colombia. Se revisaron las historias clínicas con este diagnóstico desde enero de 2007 a julio del 2015. En el análisis estadístico se tuvieron en cuenta las siguientes variables: sociodemográficas (edad en el momento del diagnóstico, sexo y procedencia), clínicas (anomalías antropométricas, edad gestacional en el nacimiento, antecedentes perinatales y familiares), presencia de anomalías craneofaciales, oftalmológicas, esqueléticas, cutáneas, neurológicas y en otros sistemas, y ayudas diagnósticas por imagen (ecocardiograma, tomografía axial computarizada o resonancia magnética cerebral simple y ecografía renal).

En esta cohorte todos los pacientes fueron evaluados por oftalmología; en quienes se evidenció glaucoma, se especificó, mientras que cuando no se encontró esta anomalía, pero había un aumento en el diámetro de la córnea, se definió como megacórnea.

Los datos se recogieron en una base de datos anónima. Para las variables categóricas se emplearon porcentajes como medidas de frecuencia relativa y absoluta; para las variables continuas, la media como medida de tendencia central, y como medida de dispersión, la desviación estándar.

El protocolo se sometió a la aprobación del comité de ética de la investigación del Hospital Universitario San Vicente Fundación en la categoría de 'investigación sin riesgo', según la resolución n.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 31 pacientes de la consulta de genética con diagnóstico de RTSC, de las cuales cinco se excluyeron por información insuficiente. En los 26 pacientes restantes del estudio, el cariotipo fue normal. La tabla I resume los datos de las principales variables analizadas. El rango de edad en el momento del diagnóstico estaba entre los 2 días de vida y los 28 años. Por grupo etario se distribuyeron así: 11, menores de 1 año (42%), de los cuales nueve eran menores de 90 días; siete, entre 13 meses y 5 años (27%); cuatro, entre 6 y 10 años (15,3%); tres, entre 11 y 15 años (11,5%); y uno, en el grupo de mayores de 15 años (28 años). Con respecto a los hallazgos antropométricos, 12 (46%) tenían bajo peso y talla para la edad y sexo en el momento del diagnóstico.

Malformaciones oculares

Los 26 pacientes tenían afectación ocular, y la manifestación más frecuente fue megalocórnea en el 69%; otras fueron, en orden de frecuencia: hipertelorismo (34,6%), glaucoma (30,7%), embriotoxón posterior (15,4%), coloboma del iris (15,3%) y disgenesia del segmento anterior del ojo (7,7%). Adicionalmente se identificó dacriostenosis, heterocromía del iris y opacidad corneal, en un paciente cada una. Once pacientes (42,3%) presentaron solamente una alteración ocular, mientras que 10 casos tenían dos alteraciones oculares (38,4%) y cinco pacientes tenían más de tres (19,2%).

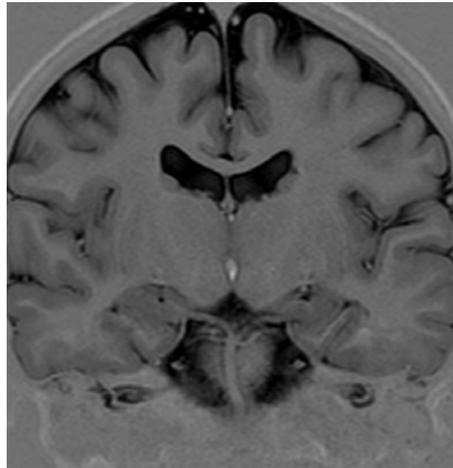
Malformaciones craneofaciales

La anomalía más frecuente fueron las orejas de implantación baja, en un 80,7%. Otras anomalías encontradas con menor frecuencia fueron: pliegue epicanático (19,2%), defectos de cierre del paladar con labio fisurado (15,4%), puente nasal deprimido (11,5%), prognatismo (11,5%) y, en dos pacientes, úvula bífida (7,7%). Otras alteraciones menos frecuentes incluyeron micrognatia, macroglosia y malformación del pabellón auricular, cada una en un paciente (3,8%).

Malformaciones cardíacas

De los 16 pacientes (61,5%) con algún tipo de cardiopatía, se encontraron con mayor frecuencia defectos septales (68,7%), de los cuales el 62,5% correspondía a comunicación interventricular. Otros hallazgos comprenden: estenosis pulmonar (31,2%),

Figura 1. Resonancia cerebral simple en secuencia T₁; se observan heterotopías periventriculares e hipoplasia del vermis cerebeloso.



un caso con tetralogía de Fallot, y dos pacientes (12,5%) exhibían subclavia aberrante, uno de ellos con *ductus* arterioso persistente con repercusión hemodinámica e hipertensión pulmonar grave. El 18,7% de los pacientes manifestó anomalías en la válvula pulmonar, incluyendo válvula displásica e hipoplasia del anillo valvular. En esta serie, 10 casos (38,4%) tenían un ecocardiograma normal.

Malformaciones cerebelosas

De los 22 pacientes que tenían resonancia cerebral, ésta fue normal en el 18,2%. En los pacientes restantes, los resultados de las resonancias mostraron alteraciones como: megacisterna magna (31,8%), malformación de Dandy-Walker (27,2%), variante de Dandy-Walker (13,6%) e hipoplasia cerebelosa (4,5%). Como anomalía adicional, se encontraron heterotopías subependimarias en tres pacientes, que además tenían hallazgos anormales en el cerebelo (variante de Dandy-Walker) (Fig. 1). Un caso tenía heterotopías periventriculares posteriores como único hallazgo. De los 26 pacientes evaluados, cuatro no tenían resonancia cerebral en el momento del estudio, y uno de ellos exhibía una tomografía axial computarizada de cráneo normal.

Malformaciones esqueléticas

En este estudio detectamos que casi todos los pacientes (96,15%) presentaron el conjunto de las si-

Tabla 1. Resumen de las variables evaluadas.

	Edad en el diagnóstico/sexo	Hermano afectado	Fenotipo craneofacial	Defecto cardíaco	Malformación cerebelosa	Malformación esquelética	Otros hallazgos
Paciente 1	3 meses/M	No	OIB, GC, C, HL	No	Megacisterna magna	CCAV, PC	ATGU
Paciente 2	1 mes/M	No	OIB, MC	No	Malformación de Dandy-Walker	CCAV, AR	
Paciente 3	4 años/F	No	OIB, MC, HL	CIA, CIV	Hipoplasia cerebelosa	CCAV, AR	NR
Paciente 4	2 meses/F	No	OIB, MC, HL	CIV, DVP, estenosis pulmonar leve	No tiene estudio	CCAV, AR, PC	ATGU
Paciente 5	4 años/M	No	GC, HL, LPH	DVP	Variante de Dandy-Walker, heterotopía subependimaria	CCAV, AR, PC	
Paciente 6	3 años/F	No	OIB, MC, HL, PND	No	Malformación de Dandy-Walker	CCAV,	
Paciente 7	2 años/F	No	OIB, MC	No	Heterotopía periventricular posterior	CCAV, AR	
Paciente 8	11 años/F	No	OIB, MC, C, LPH	CIA, CIV, subclavia aberrante	No	CCAV, PE, AC	NR, ATGU, LR
Paciente 9	6 años/M	No	OIB, MC	No	Malformación de Dandy-Walker	CCAV, AR	NR
Paciente 10	10 días/M	No	GC, HL, PND	No	Variante de Dandy-Walker	CCAV, AR	LR
Paciente 11	2 días/M	No	OIB, GC	CIV	Megacisterna magna	CCAV	
Paciente 12	2 meses/M	No	OIB, MC	CIV	No	CCAV, PC	
Paciente 13	4 años/M	No	OIB, GC	EAP	No	CCAV, AR	
Paciente 14	8 meses/M	No	OIB, GC, PND	EAP	Malformación de Dandy-Walker	CCAV, PE	
Paciente 15	5 meses /F	No	MC, LPH, HL	CIV, EAP	No tiene estudio	CCAV, AR, PC	LR
Paciente 16	2 meses/M	No	OIB, MC	No	Malformación de Dandy-Walker	CCAV, AR	LR
Paciente 17	1 mes/M	No	MC, LPH	No	Megacisterna magna	CCAV	
Paciente 18	1 mes /M	No	OIB, MC	Tetralogía de Fallot	Megacisterna magna	CCAV	
Paciente 19	28 años/M	No	OIB, MC, C	CIV	No	CCAV, AR	ATGU
Paciente 20	1 año/M	No	OIB, MC, LPH	CIV, hipoplasia válvula pulmonar	Malformación de Dandy-Walker	CCAV	ATGU
Paciente 21	9 años/M	Se desconoce	OIB, MC	CIV	Variante de Dandy-Walker, heterotopía subependimaria		ATGU
Paciente 22	8 años/M	No	OIB, GC	No	Megacisterna magna	CCAV	
Paciente 23	11 años/M	No	OIB, MC, HL	CIA	TAC normal	CCAV, AR	
Paciente 24	1 año/F	No	OIB, MC, HL	HAP, DAP	Megacisterna magna	CCAV, AR, DSV	
Paciente 25	6 años/M	Sí	OIB, GC, C, LPH	CIV, EAP	No tiene estudio	CCAV, AR, PC	NR, no tiene estudio urinario
Paciente 26	13 años/M	No	MC	No	Megacisterna magna	CCAV	ATGU

AC: agenesia del coxis; AR: acortamiento rizomélico; ATGU: anomalía del tracto genitourinario; C: coloboma; CCAV: complejo camptodactilia, astrágalo vertical, pliegue palmar único, dedos sobrelapados e hipoplasia ungueal; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica; DSV: defecto de septación vertebral; DVP: displasia de la válvula pulmonar; EAP: estenosis de la arteria pulmonar; GC: glaucoma; HAP: hipertensión de la arteria pulmonar; HL: hipertelorismo; HVC: hipoplasia del vérmix cerebeloso; LPH: labio o paladar hendido; LR: *livedo reticularis*; MC: megalocórnea; NR: neumonía de repetición; OIB: orejas de implantación baja; PC: *pectum carinatum*; PE: *pectum excavatum*; PND: puente nasal deprimido; TAC: tomografía axial computarizada.

Figura 2. Camptodactilia en el paciente de la resonancia magnética cerebral de la figura 1.



Figura 3. En el mismo paciente, se observan dedos sobrelapados e hipoplasia ungueal en los pies.



guientes anomalías: camptodactilia, pliegue palmar único, pie plano, valgo y pronado, dedos sobrelapados e hipoplasia ungueal en las manos y los pies (Figs. 2 y 3). El análisis radiológico de la anomalía en el pie mostro un astrágalo vertical congénito como causa de la deformidad. Otras anomalías incluyeron: acortamiento rizomélico (53,8%), anomalías en el tórax (30,7%), *pectum carinatum* (23%) y *pectum excavatum* (7,6%). Adicionalmente, cada una en un paciente, agenesia del coxis, escoliosis y defecto del septo entre las vértebras T3 y T4.

Anomalías cutáneas

Se encontró *livedo reticularis* en cuatro casos (15,3%), y uno tenía hirsutismo en la espalda.

Malformaciones en el tracto genitourinario

En el 26,9% de los pacientes se hallaron anomalías en el tracto genitourinario, dos tenían reflujo vesicoureteral (28,5%) y dos hidronefrosis (28,5%). Otras anomalías fueron: doble sistema colector, ectasia renal y quiste renal, cada una en un caso.

Anomalías inmunológicas

Se identificaron nueve pacientes (34,6%) con antecedente de al menos una hospitalización por neumonía en el momento de la primera evaluación; en cuatro de ellos, las neumonías fueron recurrentes, y en dos se describieron como la causa de la muerte. Ninguno de los pacientes de la cohorte fue evaluado para establecer algún tipo de deficiencia inmune

que predispusiera a infecciones recurrentes, excepto una paciente en la cual se documentó una deficiencia significativa y persistente de linfocitos T CD4+.

Afectación neurológica

Para esta variable se tuvieron en cuenta las evaluaciones por parte de neurología infantil y genética consignadas en la historia clínica. La discapacidad intelectual fue determinada por una prueba neuropsicológica cuando estaba disponible, y en el resto de los pacientes por la historia clínica (historiales médicos, familiares y escolares). De este análisis se excluyeron siete pacientes en los que no se pudo determinar con certeza por examen neurológico el grado de discapacidad, dado que sólo fueron evaluados en una ocasión durante los primeros meses de vida. El 84,2% tenía alteración del neurodesarrollo o déficit cognitivo; el 10,5%, retraso global del desarrollo en el momento de la valoración; el 21%, retraso del desarrollo motor; y el 15,8%, retraso del desarrollo del lenguaje exclusivamente. De los pacientes mayores de 6 años, cuatro tenían evaluación neuropsicológica: uno con autismo, los otros con discapacidad cognitiva límite, leve y moderada, cada una en un paciente. En tres casos se consideró que tenían discapacidad intelectual sólo por historia clínica y hallazgos en la evaluación neuropediátrica. En tres pacientes (15,78%) no se evidenció anomalía en el examen neurológico en el momento del estudio.

Se realizó un análisis de la secuencia codificadora y los límites exón-intrón de los genes *KIAA0196* y *CCDC22* en el ADN genómico de dos pacientes (n.º

Tabla II. Variables fenotípicas evaluadas en este estudio en comparación con las de Leonardi et al [6].

	Leonardi et al [6]		Este estudio		
	n	%	n	%	
Malformación craneofacial	Orejas de implantación baja	14/24	58	21/26	80,7
	Hipertelorismo	14/28	50	9/26	34,6
	Labio y paladar hendido	1/28	4	4/26	15,38
	Paladar hendido	7/28	25	1/26	3,84
	Puente nasal deprimido	9/25	36	3/26	11,53
	Coloboma ocular	6/28	21	4/26	15,38
	Glaucoma		< 10	8/26	30,7
	Megalocórnea	–	–	18/26	69,2
Malformación cardíaca	Defecto septal	23/28	82	11/16	42,3
	Defecto valvular	9/28	32	8/16	30,7
	Defecto conotruncal	4/28	14	1/16	3,8
Malformación cerebelosa	Malformación de Dandy-Walker	19/28	68	6/22	27,2
	Variante de Dandy-Walker	6/28	21	3/22	13,6
	Hidrocefalia únicamente	3/28	11		
	Megacisterna magna únicamente	–	–	7/22	31,8
	Heterotopía subependimaria o periventricular	–	–	3/22	13,6
	Hipoplasia cerebelosa	–	–	1/22	4,5
Malformaciones osteomusculares	Camptodactilia	–	–	25/26	96,15
	Acortamiento rizomélico	–	–	14/26	53,8
	Hipoplasia ungueal		< 10	25/26	96,15
	Astrágalo vertical	–	–	25/26	96,15
Otros	Atresia anal		< 10	–	–
	Historia de hospitalización por infección respiratoria	–	–	9	34,6
	Malformaciones renales		< 10	7	26,9
	<i>Livedo reticularis</i>	–	–	4	15,3

^a Algunos pacientes tienen más de un tipo de malformación cardíaca.

3 y 5; Tabla I) mediante secuenciación de última generación (exoma), pero no se hallaron mutaciones.

Discusión

Los resultados obtenidos indican que el RTSC tiene una amplia variación fenotípica. Aunque se presenta tanto en hombres como en mujeres, en esta serie existe una mayor distribución en el sexo masculino (69%). El paciente 25 (Tabla I) tuvo una hermana fallecida en los primeros meses de vida, sus padres eran sanos y referían que la hermana tenía un fenotipo similar al de su hermano evaluado, pero no se llegó al diagnóstico; suponemos que pudo tener esta condición. Igualmente, hubo sólo un paciente con antecedente de padres consanguíneos y ningún otro familiar afectado (paciente 14; Tabla I). No se encontró un patrón de herencia recesivo ligado a X como en Kolanczyk et al [3]. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos, que sugieren un patrón de herencia autosómico recesivo, será interesante profundizar en los análisis genéticos que permitan identificar uno u otros genes causales del RTSC.

Todos nuestros pacientes son procedentes del departamento de Antioquia, y la mayoría, del área metropolitana del Valle de Aburrá, que incluye Medellín. No obstante, la falta de pacientes de municipios alejados del área metropolitana hace pensar en un posible efecto fundador en esta zona, por lo que son necesarios estudios moleculares para definir la frecuencia alélica poblacional de los alelos afectados y también realizar trabajos de prevalencia en otras regiones del país.

El mayor grupo etario con diagnóstico de esta entidad fueron los menores de 1 año (42,3%), por lo que esta condición puede diagnosticarse con relativa facilidad en el primer año. La historia prenatal de los pacientes mostró un 15% con retraso de crecimiento intrauterino, lo cual indica que si se observa esta alteración en conjunto con malformación de Dandy-Walker más cardiopatía, se debería considerar el RTSC dentro de los diagnósticos diferenciales. Se encontró el paciente 19 como el de mayor edad comunicado hasta la fecha (28 años). Wheeler et al [17] notificaron una niña de 13 años, que en ese momento era la de mayor edad, y posteriormente, Zankl et al [18] siguieron a una de las dos hermanas descritas por Ritscher et al en 1987, con 21 años, que era la paciente de más edad comunicada hasta entonces.

La tabla II muestra las variables fenotípicas más relevantes del estudio y las compara con el de Leonardi et al [6]. En esta serie es llamativo el alto número de casos con malformaciones oftalmológicas (100%) –megalocórnea (69%) y glaucoma (30,7%) fueron las más frecuentes– en comparación con lo comunicado por Leonardi et al (< 10%). Por ello, cuando se considere el diagnóstico de esta entidad, se debe hacer una

evaluación oftalmológica exhaustiva para descartar la presencia de estas anomalías, ya que algunas tienen un gran impacto en la visión si no se tratan de forma oportuna, como es el caso del glaucoma. Finalmente, hallamos en un mismo paciente hasta dos alteraciones oculares (38,5%), y en el 42,3%, sólo una.

En este estudio se observaron importantes diferencias con respecto a lo descrito por Leonardi et al [6]. Notificaron que el 100% de los pacientes tenía cardiopatía, mientras que en nuestra serie son el 62%. De los 10 pacientes correspondientes al 38% que no sufría cardiopatía, cuatro tenían malformación de Dandy-Walker; cuatro, megacisterna magna; uno, variante de Dandy-Walker; uno, heterotopías periventriculares posteriores; y todos, hallazgos craneofaciales y esqueléticos típicos del síndrome. El paciente 7 no tenía cardiopatía ni malformación de la fosa posterior (aunque se identificaron heterotopías), pero se incluyó en el estudio porque mostraba las malformaciones craneofaciales y esqueléticas evidenciadas en otros pacientes. Esta falta de afectación en los tres sistemas (cráneo-cerebelo-cardíaco) que Leonardi et al propusieron como criterios diagnósticos podría corresponder a un espectro menos grave del síndrome. Varios autores consideran que la variabilidad fenotípica es común en este síndrome (aun entre hermanos afectados) y que algunos pacientes con RTSC podrían no exhibir anomalías en los tres sistemas [6-8,12]. Esto demuestra que es necesario más conocimiento y estudios moleculares en esta población para confirmar esta hipótesis. Similar a lo descrito por Leonardi et al, los defectos septales en nuestros pacientes fueron el tipo de malformación más frecuentemente hallada en pacientes con ecocardiograma anormal.

En nuestra serie, cuatro pacientes (18%) tenían resonancia cerebral normal, a diferencia de Leonardi et al, en cuyo estudio los resultados fueron normales sólo en un paciente. De los pacientes con resonancia cerebral anormal, encontramos una alta frecuencia de megacisterna magna (31,8%), seguido de malformación de Dandy-Walker (27,2%), en contraste a lo descrito por Leonardi et al. Identificamos la presencia de heterotopías subependimarias y periventriculares en algunos de los pacientes, las cuales no se habían descrito previamente.

Nuestro estudio sugiere dar mayor importancia en el diagnóstico a las manifestaciones esqueléticas. El conjunto camptodactilia, astrágalo vertical, dedos sobrelapados, pliegue palmar único e hipoplasia ungual estuvo presente en el 96,1% de pacientes. Aunque estas anomalías se han descrito en otras publicaciones [7-9,12,13,19], se les ha dado poca importancia; más aún, no se habían notificado juntas ni se

había referido el acortamiento rizomélico (hallado en el 53% de casos) en este síndrome. Proponemos, además de la presencia de cardiopatía, malformación de la fosa posterior, hallazgos oftalmológicos (megalocórnea o glaucoma, fundamentalmente) y las anomalías craneofaciales ya conocidas, que las manifestaciones esqueléticas podrían constituir uno más de los sistemas afectados en este síndrome y podrían ser parte de los criterios que ayuden al diagnóstico de esta condición.

En la evaluación neurológica de los pacientes no encontramos historia de epilepsia ni síndrome piramidal o cerebeloso. Consistente con previas notificaciones, la mayoría de pacientes (84,2%) tenía retraso en el neurodesarrollo o discapacidad intelectual, y uno fue diagnosticado de autismo. Al comparar estos hallazgos con los de la imagen del sistema nervioso central, no evidenciamos correlación entre la clase de malformación y el tipo o gravedad de la afectación neurológica. Algunos autores han sugerido que el retraso en el neurodesarrollo y la discapacidad cognitiva podrían ser secundarios a las anomalías cerebelosas [6,15-18], al considerar que el cerebelo no sólo es responsable del aprendizaje motor, del control de los automatismos, de la postura, de la marcha y de la coordinación voluntaria del movimiento, sino que también se ha implicado en procesos cognitivos superiores [20-23].

En esta serie encontramos que un 26,9% tenía afectación renal, en contraste con lo notificado por Leonardi et al, que identificaron alteraciones renales en menos del 10% [6]. Las alteraciones más frecuentes fueron hidronefrosis y reflujo vesicoureteral. Seidahmed et al describieron otras anomalías, como riñón en herradura y agenesia renal [12], que no identificamos en nuestra cohorte.

En nuestra serie, el 34,6% de los pacientes requirió hospitalización por neumonía; cuatro de ellos tuvieron neumonía recurrente, y dos de éstos fallecieron por esta causa. Algunos autores han informado de anormalidades inmunes como alteración adicional en este síndrome [12,24]. Zankl et al publicaron en 2003 el seguimiento realizado a una de las hermanas de la primera descripción de 1987 y encontraron que la paciente tenía disminución de las subclases de inmunoglobulina G, particularmente IgG2 e IgG4 [18]. Wheeler et al describieron la evolución del fenotipo de una niña de 13 años y no comunicaron anormalidades inmunes [17]. Nosotros consideramos la conveniencia de diseñar estudios para establecer si en estos pacientes hay anomalías inmunológicas.

El RTSC exhibe una amplia variabilidad fenotípica, por lo que recomendamos incluir las manifes-

taciones esqueléticas y oculares en el diagnóstico clínico. Es fundamental realizar estudios adicionales para conocer su prevalencia, y dado que en dos pacientes de nuestra cohorte no se encontraron mutaciones en *KIAA0196* ni en *CCDC22*, consideramos necesario profundizar en la identificación de otros genes que puedan explicar el síndrome.

Bibliografía

- Orphanet. URL: <http://www.orpha.net/consor>. [01.06.2016].
- Elliott AM, Simard LR, Coghlan G, Chudley AE, Chodirker BN, Greenberg CR, et al. A novel mutation in *KIAA0196*: identification of a gene involved in Ritscher-Schinzel/3C syndrome in a first nations cohort. *J Med Genet* 2013; 50: 819-22.
- Kolanczyk M, Krawitz P, Hecht J, Hupalowska A, Miaczynska M, Marschner K, et al. Missense variant in *CCDC22* causes X-linked recessive intellectual disability with features of Ritscher-Schinzel/3C syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 633-8.
- Ritscher D, Schinzel D, Boltshauser E, Briner J, Arbenz U, Sigg P. Dandy-Walker(like) malformation, atrio-ventricular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in 2 sisters: a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 26: 481-91.
- Voineagu I, Huang L, Winden K, Lazaro M, Haan E, Nelson J, et al. *CCDC22*: a novel candidate gene for syndromic X-linked intellectual disability [letter]. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 4-7.
- Leonardi ML, Pai GS, Wilkes B, Lebel RR, Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: report of four new cases and review. *Am J Med Genet* 2001; 102: 237-42.
- Craft E, Wildig CE, Crow YJ. 3C syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1026-7.
- Papadopoulou E, Sifakis S, Rogalidou M, Makrigiannakis A, Giannakopoulou C, Petersen MB. 3C syndrome with cryptorchidism and posterior embryotoxon. *Clin Dysmorphol* 2005; 14: 97-100.
- Hatzidaki E, Manoura A, Korakaki E, Germanakis J, Karabekios S, Giannakopoulou C. Ritscher-Schinzel or 3C syndrome, with heterochromatic iris. *Pediatr Int* 2003; 45: 574-6.
- Saraiva JM, Gama E, Pires MM, Sequeira JF. First report of glaucoma as a feature of the 3C syndrome. *Clin Dysmorphol* 1995; 4: 156-60.
- Worle H, Lewin MA, Holder M, Bastanier CK, Hohler B. Another case of Ritscher-Schinzel-syndrome: craniocerebello-cardiac dysplasia (3C-syndrome) with associated bilateral colobomata. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 140.
- Seidahmed MZ, Alkuraya FS, Shaheed M, Al Zahrani M, Al Manea W, Mansour F, et al. Ritscher-Schinzel (cranio-cerebello-cardiac, 3C) syndrome: report of four new cases with renal involvement. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1393-7.
- Konya MN, Elmas M, Erginoglu SE, Yesil M. A rare case of 3C disease: Ritscher-Schinzel syndrome presenting with recurrent talipes equinovarus. *Int J Surg Case Rep* 2015; 7C: 130-3.
- Megarbane A, Haddad J. Does the cranio-cerebello-cardiac syndrome (3C syndrome) include abdominal malformations? *Clin Dysmorphol* 1999; 8: 305-7.
- Hoo JJ, Kreiter M, Halverson N, Perszyk A. 3C syndrome: a recently delineated and easily recognizable congenital malformation syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52: 66-9.
- Kosaki K, Curry CJ, Roeder E, Jones KL. Ritscher-Schinzel (3C) syndrome: documentation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1997; 68: 421-7.
- Wheeler PG, Sadeghi-Nejad AB, Elias ER. The 3C syndrome: evolution of the phenotype and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1999; 87: 61-4.
- Zankl A, Gungor T, Schinzel A. Cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: follow-up study of the original patient. *Am J Med Genet A* 2003; 118A: 55-9.
- Friesen KJ, Chodirker BN, Chudler AE, Reed MH, Elliot AM. Radiographic characterization of the hands in Ritscher-Schinzel/3-C syndrome. *Springerplus* 2013; 2: 594.
- Gómez-Beldarrain M, García-Moncó JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 2202-5.
- Graf H, Franke B, Abler B. Cerebellar cognitive affective syndrome in Dandy-Walker variant disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25: E45-6.
- Misciagna S. Cerebellar contribution to cognitive, emotional, and behavioural functions in children with cerebellar abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 1075-6.
- Partridge J, Rayner J, Awan S. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010; 71: 712-3.
- Lauener R, Seger R, Jorg W, Halle F, Aeppli R, Schinzel A. Immunodeficiency associated with Dandy-Walker-like malformation, congenital heart defect, and craniofacial abnormalities. *Am J Med Genet* 1989; 33: 280-1.

A phenotypic description of 26 patients with Ritscher-Schinzel syndrome (cranio-cerebello-cardiac dysplasia or 3C syndrome)

Introduction. Ritscher-Schinzel syndrome (also known as cranio-cerebello-cardiac dysplasia or 3C syndrome) is a rare genetic syndrome that is mainly characterised by the association of cardiac and craniofacial anomalies together with others affecting the posterior fossa.

Patients and methods. We report on 26 patients with Ritscher-Schinzel syndrome at a hospital in Medellín, in the Department of Antioquia, Colombia.

Results. Males account for 69% of this cohort. The mean age of the cohort was 30 months, and 42% were under the age of one year at the time of diagnosis. All of them presented ocular disorders, and megalocornea was the most frequent ocular manifestation (69%), whereas low-set ears (80.7%) and septal heart defects (68.7%) were the most common facial and cardiac malformations, respectively. The most frequent malformations of the posterior fossa were megacisterna magna (31.8%) and Dandy-Walker malformation (27%). 84% of the cases had delayed neurodevelopment or intellectual disability. Skeletal manifestations were frequent: the group consisting of camptodactyly, single palmar crease, overlapping fingers, vertical talus and nail hypoplasia were found in hands and feet in 96% of the cases.

Conclusions. Ritscher-Schinzel syndrome is a heterogeneous syndrome from the genetic and clinical point of view. These results suggest that the skeletal and ocular abnormalities that were observed can facilitate the phenotypic diagnosis. However, it is necessary to conduct further studies that allow us to gain a deeper knowledge of its prevalence and help identify other genes involved in this syndrome.

Key words. Dandy-Walker syndrome. Dandy-Walker variant. Heart disease. Megacisterna magna. Megalocornea.