

Ritscher-Schinzelov sindrom – sindrom 3C („*Cranio-Cerebello-Cardiac*“) – prikaz bolesnika

S. Nanković, S. Hajnšek, Ž. Petelin, A. Bazina, B. Radić, V. Šulentić, D. Šepić Grahovac¹

SAŽETAK - Ritscher-Schinzelov sindrom ili sindrom 3C (*Cranio-Cerebello-Cardiac*) je rijedak autosomno recesivni poremećaj karakteriziran malformacijama stražnje lubanjske jame, kongenitalnim srčanim defektom i kraniofacijalnom dismorfijom. Prvi je puta opisan 1987. god. na primjeru dviju sestara zdravih roditelja. God. 2001. Leonardi i sur. donose kriterije za postavljanje dijagnoze sindroma 3C („*Cranio-Cerebello-Cardiac*“). Prikazujemo tridesetsedmogodišnjeg pacijenta, koji je ubrzo nakon rođenja operiran zbog rascjepa mekog nepca, a potom zbog ventrikulskog septalnog defekta. Od 1989. god. liječi se zbog epilepsije uz znakove psihomotorne retardacije. Učinjen CT mozga 2008. god. pokazao je Dandy-Walkerovu malformaciju. U ožujku 2009. god. hospitaliziran je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, te je učinjen MR mozga koji je verificirao opisanu malformaciju uz proširenje stražnje lubanjske jame cističnom formacijom te aplaziju kaudalnog dijela vermisa, ali i obostrano subependimalno opsežna područja heterotopije sive tvari. U kliničkom je nalazu prisutan kraniofacijalni dismorfizam, uz sindaktiliju I. i II. prsta desnog stopala, fleksijske kontrakture distalne falange II. i III. prsta obje šake, skoliozu torakalnog segmenta. Radiološka obrada pokazala je i hipoplaziju I. rebra desno, te kongenitalni blok trupova i artikulacijskih nastavaka kralježaka C6-C7 uz sinistronkonveksnu skoliozu torakalne kralježnice. Temeljem kliničkog pregleda i učinjene radiološke i neuroradiološke obrade smatramo da naš bolesnik ispunjava sve kriterije za potvrdu dijagnoze Ritscher-Schinzelova sindroma, a ujedno je to prvi slučaj opisan u Hrvatskoj, te do sada i najstariji bolesnik opisan u literaturi.

Ključne riječi: malformacije stražnje lubanjske jame, kongenitalni srčani defekt, kraniofacijalni dismorfizam

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Zagreb, Hrvatska

¹ Poliklinika za neurologiju i psihijatriju Interneuron, Rijeka, Hrvatska

UVOD

Ritscher-Schinzelov sindrom je prvi puta opisan 1987. god na primjeru dviju sestara zdravih roditelja koje su imale malformacije stražnje lubanjske jame, kongenitalni srčani defekt i kraniofacijalnu dismorfiju (1). Smatra se da se radi o autosomno recesivnom nasljednom poremećaju. Do danas je prema podacima ORD (*Office of Rare Disease of the National Institutes of Health*) opisano oko 30 slučajeva u svijetu, najviše iz Sjeverne Amerike i Europe, većinom u dobi do 6 godina, a najstarija je pacijentica imala 21 godinu. God. 2001. Leonardi i sur. donose kriterije za postavljanje dijagnoze sindroma 3C („*Cranio-Cerebello-Cardiac*“) za kromosomski uredan sporadični slučaj (tablica 1) (2). Klinički se poremećaj sastoji od: 1. raznih oblika

kraniofacijalnog dimorfizma, ali i malformacija drugih dijelova skeleta, što uključuje rascjep nepca, kolobomu očiju, frontalnu ili okcipitalnu prominenciju, hipertelorizam, udubljenje korijena nosa, mikrognatiju, niže položene palpebralne fisure; 2. srčane malformacije (ventrikulski ili atrijski septalni defekt, tetralogija Fallot, hipoplastično lijevo srce, aortalna ili pulmonalna stenoza, te drugi oblici valvularnih anomalija); 3. anomalije središnjeg živčanog sustava uključujući Dandy-Walkerovu malformaciju, hipoplaziju vermisa i proširenje odnosno cistu stražnje lubanjske jame. Da bi se sa sigurnošću postavila dijagnoza moraju biti ispunjeni kriteriji jedne od srčanih malformacija, opisane malformacije stražnje lubanjske jame, te rascjep nepca ili koloboma ili 4 od navedenih drugih oblika kraniofacijalnog dimorfizma.

Tablica 1. Pregled mogućih kliničkih nalaza i njihova učestalost u pacijenta s Ritscher-Schinzelovim (3C) sindromom (2)

<i>Kraniofacijalne malformacije:</i>	
Niže postavljene uške	58%
Hipertelorizam	50%
Spuštene palpebralne fisure	40%
Udubljen korijen nosa	36%
Okcipitalna prominencija	30%
Rascjep nepca	25%
Mikrognatija	22%
Koloboma	21%
Rascjep usne i nepca	4%
<i>Kardijalne malformacije:</i>	
Septalni defekti	82%
Valvularni defekti	32%
Kono-trunkalne anomalije	14%
<i>Cerebelarne malformacije:</i>	
Dandy-Walkerova malformacija	68%
Dandy-Walkerova varijanta	21%
Hidrocefalus	11%
<i>Ostale malformacije prisutne u manje od 10% pacijenata:</i>	
Odsutnost rebara	
Atrezija anusa	
Kongenitalni glaukom	
Aplazija kože	
Hemangiomi	
Hemivertebre	
Hipospadija	
Ingvinalna hernija	
Malrotacija crijeva	
Hipoplazija nokata	
Hipoplazija penisa	
Polidaktilija	
Malformacije bubrega	

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent E.K., rođ. 1972. god., ubrzo nakon rođenja operiran je zbog rascjepa mekog nepca, a 1996. god. zbog ventrikulskog septalnog defekta. Od 1989. god. liječi se zbog epilepsije kliničkog fenotipa grand mal uz znakove psihomotorne retardacije. Učinjen CT mozga 2008. god. pokazao je Dandy-Walkerovu malformaciju. U ožujku 2009. god. hospitaliziran je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb zbog učestalijih epileptičkih napada



Sl. 1. Kraniofacijalni dimorfizam: frontalna prominencija, niže položene palpebralne fisure, udubljen korijen nosa



Sl. 2. *Kompletna sindaktilija I. i II. prsta desnog stopala*

daja usprkos ordinirane antiepileptičke terapije barbituratima (MPB). U kliničkom je nalazu prisutan kraniofacijalni dismorfizam u smislu promincije frontalnog dijela, niže položenih palpebralnih fisura, udubljenog korijena nosa (sl. 1), uz sindaktiliju I. i II. prsta desnog stopala (sl. 2), fleksijske kontrakture distalne falange II. i III. prsta obje šake, skoliozu torakalnog segmenta. Radiološka obrada pokazala je i hipoplaziju I. rebra desno, te kongenitalni blok trupova i artikulacijskih nastavaka kralježaka C6-C7 uz sinistronkonveksnu skoliozu torakalne kralježnice. Učinjen MR mozga pokazao je opisanu Dandy Walkerovu malformaciju uz proširenje stražnje lubanjske jame cističnom formacijom uz aplaziju kaudalnog

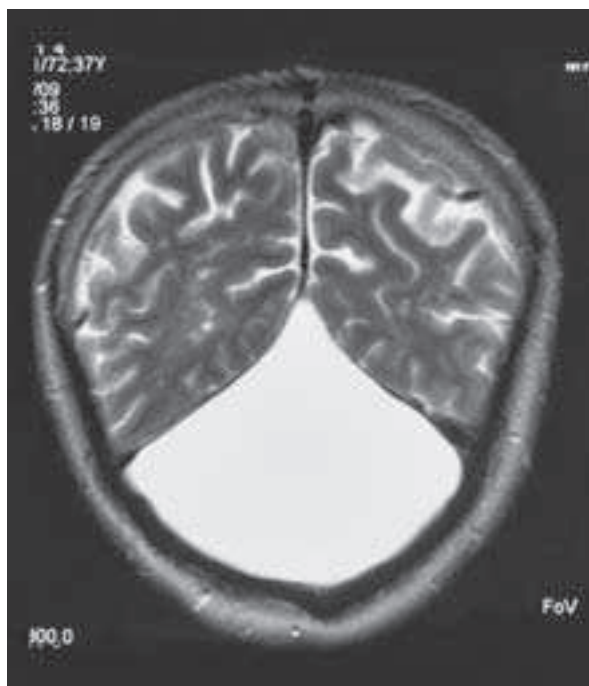


Sl. 3. *MR mozga – sagitalna snimka u T1 vremenu: Dandy Walkerova malformacija s proširenom stražnjom lubanjskom jamom ispunjenom cističnom formacijom uz aplaziju kaudalnog dijela vermisa i širokom komunikacijom IV. moždane komore s cistom.*

dijela vermisa, ali i obostrano subependimalno opsežna područja heterotopije sive tvari (sl. 3-6).

EEG je bio difuzno disritmički promijenjen s fokusom lijevo frontotemporobazalno, paroksizmalnom tendencijom i izraženom vulnerabilnošću na HV. Vidni i slušni evocirani potencijali su urednog nalaza. UZV srca je pokazao dilatiranu desnu stranu srca, bez znakova rezidualne opstrukcije nakon resekcije grebena desnog ventrikla, te manji L-D shunt na razini membranoznog dijela iv. septuma. UZV abdomena prikazuje u području VI/VII. segmenta jetre hiperehogenu zonu promjera 15x9,6 mm koja odgovara hemangiomu uz ostali uredan nalaz. EMNG verificira blažu kroničnu leziju u mišićima stopala. Učinjena laboratorijska analiza u smislu multisistemske metaboličke bolesti (laktat/perklorat na ledenu perklornu kiselinu, amonijak, aminokiseline kvantitativno, organske kiseline, oligosaharide, mukopolisaharide u urinu, fenotipove transferina, hitotriozidazu) bila je urednog ishoda pretraga, te kariogram koji je uredan.

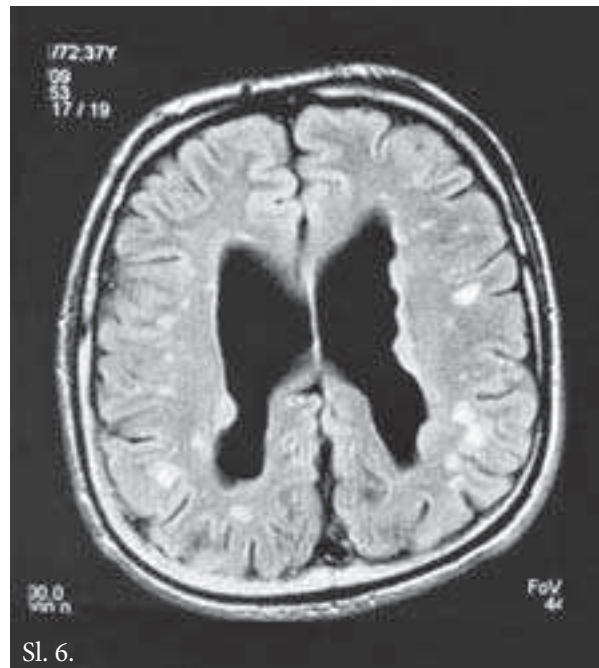
Tijekom hospitalizacije opservirane su dvije epileptičke atake novog kliničkog fenotipa, tipa kompleksnih parcijalnih ataka parijetalnog ishodišta (giratorne krize). Korigirana je antiepileptička terapija (uvodi se okskarbazepin - OXC) uz koju su epileptičke manifestacije potpuno kupirane. Pacijent je prikazan na neurokirurško-neuroradiološko-neurološkom konziliju sa zaključkom da nema indikacije za neurokirurško liječenje.



Sl. 4. *MR mozga – aksijalni presjek u T2 vremenu: opsežna cistična formacija*



Sl. 5.



Sl. 6.

Sl. 5. i 6. MR mozga – aksijalni presjek u T1 vremenu: subependimno obostrano opsežna područja heterotopije sive tvari.

RASPRAVA

Osim kliničkih kriterija koje je postavio Leonardi i sur. (2) nekolicina drugih autora navodi pacijente s pridruženim i drugim oblicima malformacija. Tako Kosaki i sur. opisuju dva slučaja s hipotonijom i hipospadijom, jedan je imao malrotaciju crijeva s gastroezofagealnim refluksum, te hipoplastični mali prst desne šake uz kavernozi hemangiom na dorzumu, a drugi rascjep skrotuma (3). Orstavik i sur. opisuju dva pacijenta s malformacijom anusa, u jednom slučaju radilo se o atreziji anusa s perianalnom fistulom, dok je drugi imao ventralno smješten anus. U trećeg je pacijenta verificirana obostrana hidronefroza (4). Zankl i sur. opisuju pacijenticu sa sekundarnom hipogamaglobulinemijom zbog gubitka putem gastrointestinalnog trakta, te prisutnom amelogenesis imperfecta (5). Wheeler i sur. opisuju pacijenticu s deficitom faktora rasta i konsekutivnim zastojeom u rastu u dobi od 2 godine, te ujedno i unilateralnim gubitkom sluha u dobi od 6 godina (7). Nekoliko drugih autora navodi prisutnost malformacija koštano mišićnog sustava u smislu sindaktilije, brahidaktilije, hipoplastičnih rebara, kratkog vrata, hemivertebre, te hipoplazije nokta (2, 3, 6, 7). DeScipio i sur. nakon učinjene molekularne i citogenetske analize na tri familije verificirali su subtelomeričku deleciju kromosoma 6p, a kod jedne obitelji i duplikaciju kromosoma 16q23, a kao tri glavna gena koja bi mogla biti odgovorna za bolest navode se FOXF1 i FOXQ1, te FOXC1 (6).

U našeg su pacijenta klinički prisutni sljedeći nalazi:

- iz skupine kranijalnih malformacija: niže položene palpebralne fisure, udubljen korijen nosa, frontalna prominencija, operiran rascjep nepca;
- iz skupine kardijalnih malformacija: operiran ventrikulski defekt uz zaostali manji i-v shunt u području membranoznog dijela septuma;
- iz skupine cerebelarnih malformacija: verificirana Dandy-Walkerova malformacija s heterotopijama sive tvari obostrano subependimalno;
- od ostalih rjeđih pridruženih malformacija spominjemo kompletnu sindaktiliju I. i II. prsta desnog stopala, kongenitalni blok trupova i artikulacijskih nastavaka kralježaka C6 i C7, sinistrokonveksnu skoliozu torakalne kralježnice, hipoplaziju prvog rebra, hemangiom jetre, uz također često opisivanu mentalnu retardaciju.

Pacijent je pod redovitom kontrolom kardiologa i neurologa Centra za epilepsiju uz stalnu kardiološku i antiepileptičku terapiju (MPB, OXC) uz koju je stanje klinički u potpunosti zadovoljavajuće. Uspoređujući nalaze našeg pacijenta s opisanim slučajevima iz literature smatramo da su ispunjeni svi uvjeti za postavljanje dijagnoze Ritscher-Schinzelova sindroma (3C), uz napomenu da naš bolesnik ima i dodatne kliničke karakteristike, i to prisutnost heterotopije sive tvari subependimalno te

kompleksne parcijalne i generalizirane kloničko-toničke epileptičke atake, a što do sada nije opisano.

ZAKLJUČAK

Temeljem kliničkog pregleda i učinjene radiološke i neuroradiološke obrade smatramo da naš bolesnik ispunjava sve kriterije za potvrdu dijagnoze Ritscher-Schinzelova sindroma. Ujedno je i prvi bolesnik koji osim postavljenih kriterija ima i heterotopiju sive tvari na MR mozga i boluje od epilepsije, a također je i prvi slučaj opisan u Hrvatskoj, te do sada i najstariji bolesnik opisan u literaturi.

LITERATURA

1. Ritscher D, Schinzel A, Boltshauser E *et al.* Dandy-Walker (like) malformation, atrio-ventrikular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in 2 sisters: a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 26: 481-91.
2. Leonardi M, Pai G, Wilkes B, Lebel R. Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: report of four new cases and review. *Am J Med Genet* 2001; 102: 237-42.
3. Kosaki K, Curry C, Roeder E, Jones K. Ritscher-Schinzel (3C) syndrome: documentation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1997; 68: 421-7.
4. Orstavik K, Bechensteen A, Fugelseth D, Orderud W. Sibs with Ritscher-Schinzel (3C) syndrome and anal malformations. *Am J Med Genet* 1998; 75: 300-3.
5. Zankl A, Gungor T, Schinzel A. Cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: Follow-up study of the original patient. *Am J Med Genet* 2003; 118: 55-9.
6. DeScipio C, Schneider L, Young T *et al.* Subtelomeric deletions of chromosome 6p: molecular and catogenetic characterization of three new cases with ohenotypic overlap with Ritscher-Schinzel (3C) Syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 134A: 3-11.
7. Wheeler PG, Sadeghi-Nejad A, Elias ER. The 3C syndrome: evolution of the phenotype and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1999; 87: 61-4.

Adresa za dopisivanje: Sibila Nanković, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: sibila.nankovic@gmail.com