



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERACIONES GENÉTICAS, CLÍNICAS Y BUCALES
DEL SÍNDROME DE TREACHER COLLINS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CARLOS TADEO MARTÍNEZ PALAFOX

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi mamá, **Dora Angelica Palafox Pérez***, por ser la motivación que siempre necesite para seguir adelante en los momentos difíciles porque tu más que nadie sabe cuánto me costó lograr este gran paso en este camino llamado vida, y uno de los momentos más especiales es que no olvidare que tú fuiste mi primer paciente y que me diste esa confianza e impulso que necesitaba para quitarme muchos miedos y lograr estar aquí el día de hoy, por sostenerme y no dejarme caer nunca, gracias por ser mi todo, tener siempre las palabras adecuadas en cualquier momento, recordarme las razones por las cuales quería cumplir esta meta, por ser la inspiración de todos mis logros, presentes y futuros, que eres esa persona que siempre será mi pilar, sé que este espacio no será suficiente para demostrar que tan agradecido estoy contigo mamá, pero no desaprovechare la ocasión para decirte que te amo y que no pude tener una mejor mamá que tú, ¡Mil Gracias!.

*A mi padre, **Marco Antonio Martínez Jiménez***, por su confianza y esperanza en mí, sé que en ocasiones no somos lo suficientemente expresivos para demostrarnos nuestros sentimientos el uno al otro pero quiero decirte que estoy muy agradecido con la vida por tener un padre como tú y que este logro también es tuyo por los esfuerzos que hiciste por poder darme todo lo que necesitaba para lograr esta meta profesional y que también tus palabras me ayudaron mucho para seguir adelante y como tú me lo dijiste y es una frase que siempre tendré en mente y es que “las cosas pasaran” y ahora no me queda más que recoger lo que me ayudaste a cosechar, te agradezco por darme las bases y principios que me han llevado a ser quien ahora soy, ¡Gracias papá!

Agradezco a mis hermanas **Sofía, Mariana, Natalia**, por su ayuda y su apoyo, por ser mis pacientes, tenerme tolerancia cuando las cosas no salían a la primera por faltar a la escuela por mí y seguir sus tratamientos a pesar de que había ocasiones que pues no hacía cosas tan agradables como la anestesia, bromear conmigo y ponerme el sobrenombre de Dr. Muelitas, espero haya puesto un camino en ustedes y puedan seguir mi ejemplo de seguir una profesión, ser exitosas en lo que decidan ser, saben que siempre contarán con mi apoyo .

A mis abuelos que lo correcto es decir Mama Nany y Papá Carlos, que les puedo decir a ustedes dos son el mayor regalo de vida que dios me pudo dar porque de ustedes aprendí muchísimo y son mi mayor tesoro aunque uno está en el cielo y el otro sigue aquí conmigo siempre les agradeceré lo que han hecho por mí, por formar el hombre que soy , que son mi mayor inspiración para haber llegado hasta aquí porque a ustedes y sobre todo a ti mamá, no tengo como pagarte que te desvelaras conmigo en los días difíciles que aguantaras los desastres que a veces dejaba por realizar los trabajos que me dejaban, que me ayudaras a darme animo cuando ya no quería seguir , que siempre me impulsaras a ser alguien en la vida, que en cualquier cambio de ánimo tú me preguntaras que había mal en mí, a ti más que a nadie de ofrezco este logro porque la verdad es que sin ti no lo hubiera podido lograr, Gracias por ofrecerme tu hogar, tu vida y tu espacio para que nos hiciéramos compañía durante estos largos 5 años de carrera profesional, y a ti papá Carlos te prometí cuando te fuiste de este mundo que iba a lograr esta meta porque aunque te hayas ido cuando iba en la preparatoria desde ese entonces sabía que quería ser odontólogo y ahora estoy aquí logrando esa meta y sé que me estás viendo desde donde estés, quiero que sepas que siempre te recuerdo, que va por ti este logro profesional, gracias a los dos los amo y espero que a ti mamá, dios me permita compartir mi vida por

muchos años más.

Agradezco a mis tíos **Guadalupe y Juan Carlos** que en realidad también son mis papás, porque sé que me quieren como un hijo más, gracias por enseñarme que puedo encontrar en ustedes a los mejores confidentes porque me pudieron ayudar cuando más lo necesitaba y me lograron abrir los ojos cuando la situación más fea estaba, sé que estás viviendo ahora una situación difícil Pupi pero así como tú me ayudaste cuando lo veía todo perdido quiero que sepas que como tu hijo postizo voy ayudarte hasta el final de ese largo camino y cuando pase todo también lo veremos como un aprendizaje y anécdota más de vida, gracias a los dos por todo y los amo!

Agradezco a **Samantha López González**, por su amor, apoyo incondicional, sabes que desde que estas en mi vida te has vuelto fundamental en ella, un pilar de los más grandes que tengo porque has estado conmigo en los momentos más difíciles de mi vida, te has mantenido a mi lado, me has impulsado, me has llenado de amor sé que esta es la primera de muchas metas que cumpliremos juntos porque sé que estarás presente, gracias en verdad y como siempre te lo he dicho seremos un equipo, los mejores cada quien en su ámbito pero nunca nos faltara las ganas de querer motivar al otro de hacer las cosas mejores, te amo y te ofrezco este trabajo porque los dos sabemos que sin ti esto no podría ser posible, gracias por el empeño y esmero de cada día.

Agradezco a la **Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez** por todo el tiempo, el conocimiento, la paciencia y la amistad que me brindó para la realización de este trabajo, por todo su tiempo, los consejos y las observaciones que hicieron de éste un mejor trabajo.

Sin ustedes este trabajo no hubiera sido posible, ¡Gracias Totales!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES	8
1.1 Principios básicos en genética	8
1.2 Desarrollo embriológico de cabeza y cara	18
1.3 Clasificación de anomalías craneofaciales.....	27
CAPÍTULO 2 SÍNDROME DE TREACHER COLLINS	37
2.1 Definición	37
2.2 Epidemiología	38
2.3 Etiopatogenia	40
CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	46
3.1 Cráneo y cara.....	47
3.2 Ojos.....	50
3.3 Oídos.....	51
3.4 Nariz y alteración en la respiración	53
3.5 Sistema Nervioso	55
3.6 Deglución	56
3.7 Manifestaciones bucales	57
CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO	60
4.1 Diagnóstico prenatal.....	60
4.2 Diagnóstico de las alteraciones craneofaciales.....	65
4.3 Diagnóstico diferencial	66
4.4 Pronóstico	71
4.5 Consejo genético	73
CAPÍTULO 5 TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN	75
5.1 Atención bucodental	79
CONCLUSIONES	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Treacher Collins o disostosis mandibulofacial es una condición poco común que presenta diversas deformidades craneofaciales heredada de manera autosómica dominante, se aprecian anormalidades en las estructuras derivadas del segundo y tercero arcos branquiales, lo que causa un trastorno en el desarrollo facial caracterizado por una hipoplasia de las porciones de la cara y del cráneo como lo son hendiduras palpebrales en inclinación antimongoloide y colobomas.

Como se verá en los apartados de esta tesina, el componente etiológico de esta patología es de origen genético, el cual la persona puede o no presentar antecedentes familiares asociados con la misma.

Las formas más avanzadas de este padecimiento pueden detectarse a primera instancia; sin embargo hay formas leves del padecimiento que hacen sutil el diagnóstico, el cual será difícil de identificar de inmediato. Por este motivo es relevante conocer las diferentes formas de diagnóstico de las que se pueden emplear y brindarles el conocimiento adecuado a la red de apoyo que tienen las personas con este síndrome.

OBJETIVO

La finalidad del desarrollo de esta tesina es que los pacientes que presenten Síndrome de Treacher Collins, sean vistos en nuestras consultas como cirujanos dentistas, tengan las mejores opciones de tratamiento y asesoramiento médico para un tratamiento integral con las diversas interconsultas que necesite cada individuo.

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

1.1 Principios básicos en genética

El genoma de un organismo se define como el conjunto completo de instrucciones genéticas para dicho organismo. Nuestro genoma está formado por una doble hélice de ácido desoxirribonucleico (ADN) compuesta de pares de bases de nucleótidos. Las instrucciones genéticas, o código de ADN, son creadas por el patrón lineal, orden y número de bases adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G) a lo largo de la doble hélice emparejada.

Un cromosoma está compuesto por un segmento continuo de ADN de doble hélice que se enrolla alrededor de proteínas denominadas histonas. Las histonas permiten que las unidades de ADN estén estrechamente empaquetadas en el núcleo de las células y también desempeñan un papel importante a la hora de regular cuándo y dónde van a utilizar las células las porciones de la información genética contenida en el genoma. En conjunto, cada persona hereda un total de 46 cromosomas; 22 pares homólogos de cromosomas, denominados autosomas, que se enumeran por su tamaño y otras características, junto con un par de cromosomas sexuales que son homólogos (X,X) en las mujeres y solo parcialmente homólogos (X,Y) en los hombres. (figura 1)^{1,2}

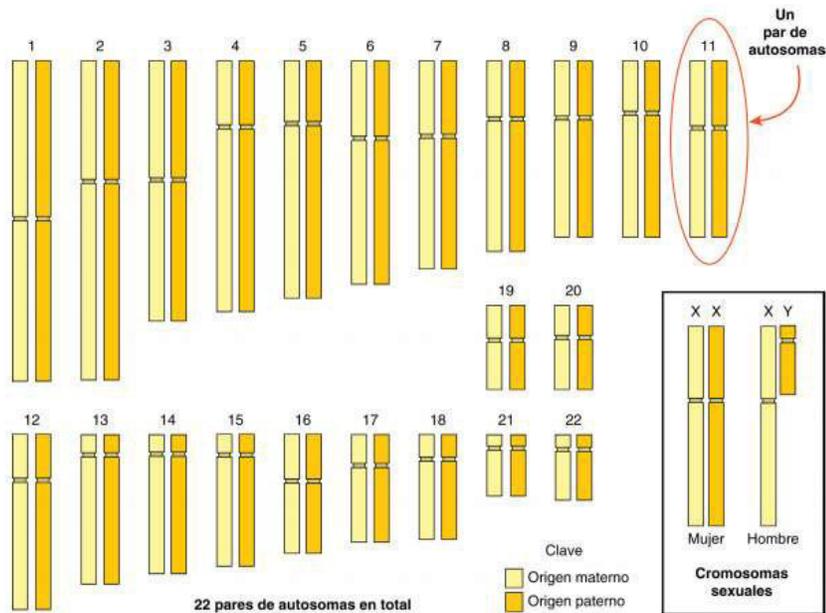


Figura 1 Cariotipo humano.

Al analizar más de cerca los cromosomas, se observa que están organizados en unidades menores denominadas genes, que representan la menor unidad física y funcional de la herencia. Un gen puede definirse como la secuencia completa de ADN que codifica la síntesis de un polipéptido específico a través de un intermediario de ARN mensajero (ARNm).

Cada persona suele heredar dos copias de cada gen en el genoma: una copia de un gen en el cromosoma sexual o autosoma de origen materno y la otra copia del gen en el cromosoma sexual o autosoma de origen paterno.

En el genoma humano, cada gen se sitúa en una ubicación específica denominada locus. El término locus se utiliza para describir una región o localización genética única y su plural es loci. Los genes situados en el

mismo locus de un par de cromosomas homólogos se denominan alelos. Un alelo es una copia del alelo materno y el otro es una copia del alelo paterno.

El genotipo de una persona no puede observarse a simple vista, sino que debe determinarse mediante una prueba o análisis genético.

A diferencia de los genotipos, los fenotipos son las propiedades observables y medibles, así como las características físicas de un individuo. Un fenotipo se produce por la suma de los efectos que surgen del genotipo de un individuo y del ambiente en el que dicho individuo se desarrolla en un período de tiempo. Un rasgo es un aspecto o característica particular del fenotipo. El color de ojos y del pelo, el tamaño de la mandíbula y la estatura son ejemplos de rasgos. ¹

Un gen es simplemente un conjunto de instrucciones para hacer algo. Por tanto, un único gen podría «activarse» (es decir, «expresarse») para producir una proteína que afecte al desarrollo de un rasgo en un determinado tejido o área del cuerpo. El mismo gen también podría «activarse» para producir exactamente el mismo tipo de proteína en un área diferente del cuerpo, lo que afectaría al desarrollo de un rasgo muy diferente en otro tejido.

Los rasgos pueden tener una herencia autosómica recesiva, dominante, ligada al cromosoma X recesiva o dominante o ligada al cromosoma Y.

La naturaleza de estos rasgos basados en la familia pueden estudiarse elaborando linajes o árboles genealógicos, indicando qué miembros de la familia tienen el rasgo y cuáles no. La elaboración de un linaje como parte de la historia clínica del paciente está indicada cuando más de un miembro de la familia inmediata está afectado.

Cuando una persona hereda un alelo genético o genotipo que suele asociarse con un rasgo específico, pero el rasgo no es evidente en ella, se dice que dicho rasgo presenta ausencia de penetrancia en ese individuo y penetrancia incompleta.

Aunque el rasgo en cada individuo puede estar presente o no cuando se habla de penetrancia, si está presente, puede variar en cuanto a gravedad o grado de expresión. Por tanto, no todos los individuos con el rasgo pueden tenerlo en igual medida y pueden presentar grados variables de efecto o gravedad.

La aparición de dos o más rasgos juntos, con más frecuencia de lo que sería previsible por el simple azar, define un síndrome. ¹⁻³

Una mutación es el cambio, en general irreversible, de una característica del genoma. Este cambio, que por otro lado puede ser observado inmediatamente a nivel del fenotipo, se transmite como un nuevo rasgo hereditario.

Todos los seres vivos, sin excepción, sufren mutaciones en sus genomas y este proceso es fundamentalmente aleatorio. Las mutaciones pueden presentarse sobre células somáticas o germinales, en células embrionarias o adultas, en cada caso con consecuencias diferentes. Pueden afectar tanto secuencias que codifican para proteínas como secuencias regulatorias o repetitivas.

Las mutaciones tienen ventajas e inconvenientes: una ventaja es que la aparición de mutaciones permite a los individuos adquirir polimorfismos (variabilidad genética) y por consecuencia evolucionar; un inconveniente es que la mayor parte de esas mutaciones tienen efectos deletéreos o patológicos, representados por las enfermedades hereditarias.

Durante el transcurso del desarrollo embrionario temprano, las células del organismo se multiplican a una velocidad muy rápida y por lo tanto pueden surgir muchas mutaciones. Dentro de esas mutaciones, muchas provocan la muerte de las células que las portan y son eliminadas del organismo. En otros casos, las mutaciones pueden impedir que las células se diferencien hacia un tejido en particular. Finalmente, algunas mutaciones no afectan ni las funciones ni la sobrevivencia de la célula, por lo que son transmitidas a las generaciones siguientes.

Teniendo en cuenta la naturaleza de la alteración a nivel del genoma, los genetistas clasificaron históricamente a las mutaciones en puntuales (genéticas) y cromosómicas.

La mutación puntual comprende un ensamble de varios eventos diferentes a nivel del ADN. En algunos casos se trata de cambios muy simples, como el reemplazo de un nucleótido por otro (**sustituciones**).³

La sustitución de un nucleótido por otro puede ser diferenciada en dos clases de eventos

- **La transición** es el reemplazo de una base pirimídica por otra base pirimídica o de una púrica por otra púrica (figura 2).³⁻⁴

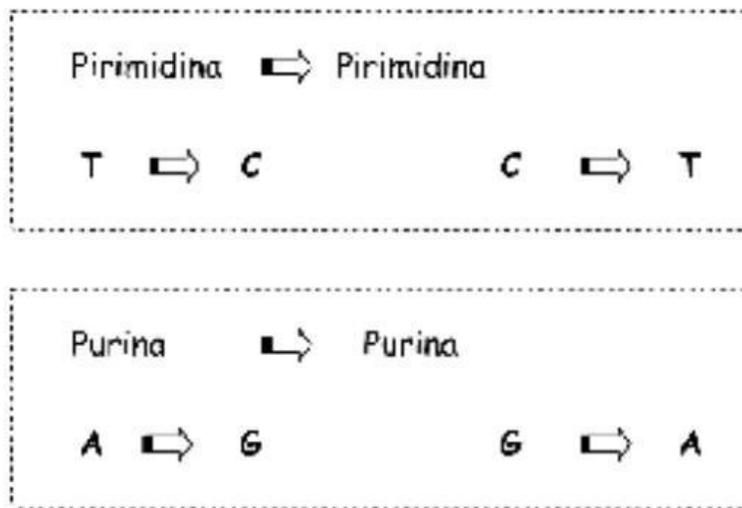


Figura 2 Transición de un nucleótido.

- **La transversión** es el reemplazo de una base pirimídica por una base púrica viceversa (figura 3).³



Figura 3 Transversión de nucleótido.

El cromosoma tiene una morfología lineal con dos cromátides que se unen por el centrómero y le divide en un brazo corto o brazo “p” y un brazo largo o brazo “q”. Los extremos de cada cromosoma se denomina telómeros (figura 4).⁴

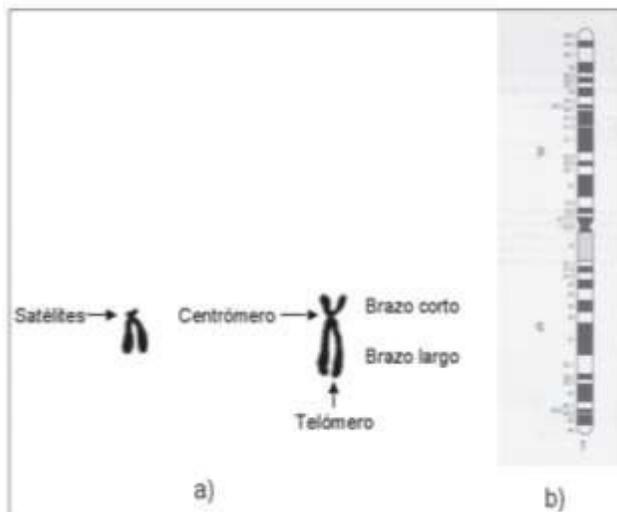


Figura 4 Morfología de los cromosomas.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales:

Anomalías numéricas de los cromosomas

Entre las anomalías numéricas cromosómicas se encuentra la poliploidía y la aneuploidía.

- La **poliploidía** consiste en la presencia de un grupo completo de cromosomas múltiplo de 23 adicionales en la célula. La triploidía (69 cromosomas) y la tetraploidía (92 cromosomas) producen abortos espontáneos y todas son incompatibles con una supervivencia a largo plazo.⁴
- La **aneuploidía** se define como aquellas células que contienen un número de cromosomas no múltiplo de 23 y presentan ganancia o pérdida de cromosomas. Se trata de monosomías o trisomías que afectan a un cromosoma aunque puede implicar a más de uno. Pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales. Por ejemplo la trisomía en el cromosoma 21 representaría al Síndrome de Down. (figura 5).⁵

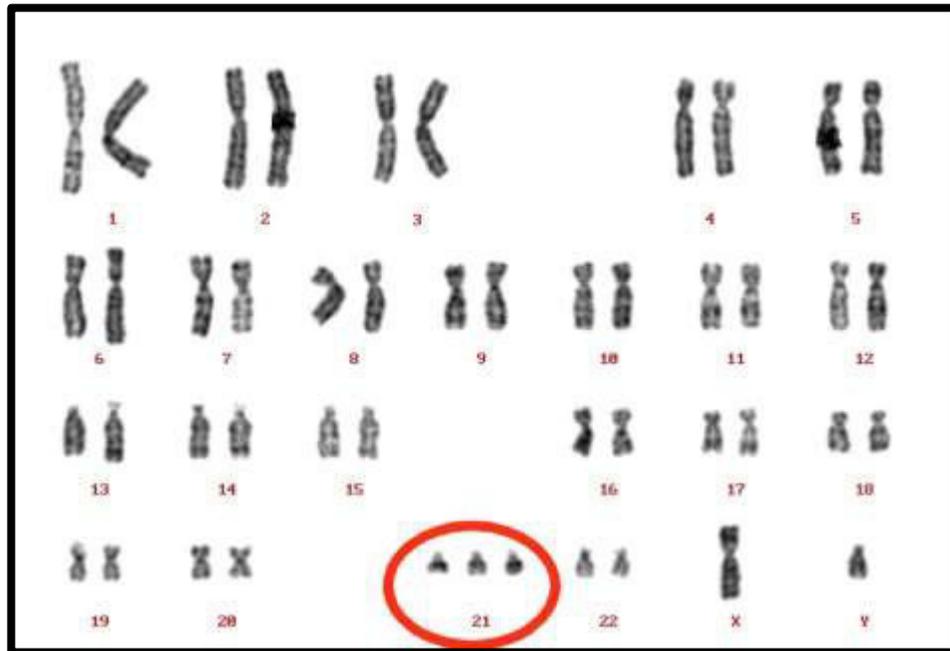


Figura 5 Cariotipo de una persona con trisomía 21.

Anomalías estructurales de los cromosomas

Entre las alteraciones estructurales encontramos diversas anomalías:

- **Translocación:** Es el intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos (figura 6).⁴
- **Inserción:** Es una anomalía cromosómica en la que el material de un cromosoma se inserta en otro cromosoma no homólogo. (figura 7).⁴
- **Inversión:** Consiste en dos rupturas en un cromosoma y se inserta el fragmento perdido en sentido inverso (figura 6)⁴
- **Deleciones o duplicaciones:** Consisten en una pérdida (delección) o ganancia (duplicación) de un segmento cromosómico que genera un desequilibrio cromosómico (figura 6).⁴

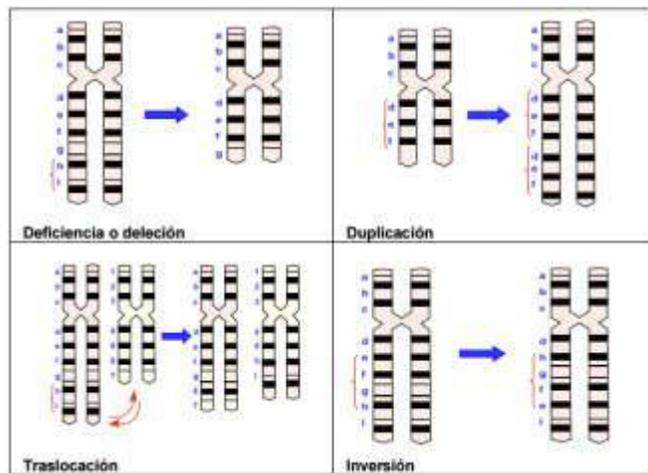


Figura 6 Translocación, inversión, deleciones o duplicaciones de un cromosoma.

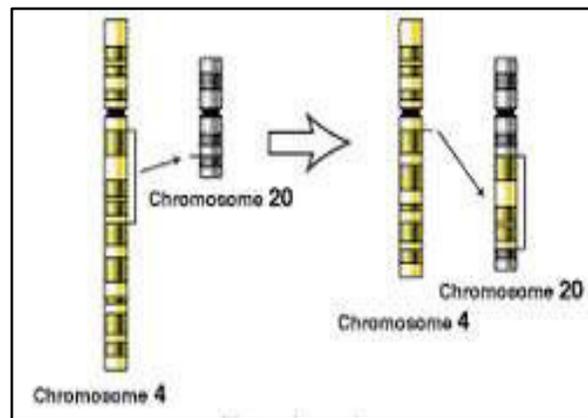


Figura 7 Inserción de un cromosoma a otro cromosoma.

1.2 Desarrollo embriológico de cabeza y cara

En las primeras etapas de la vida embrionaria, se empieza a originar las primeras estructuras que formarán la cabeza y cara.

Para su estudio podemos dividir el desarrollo de la cabeza en dos porciones:

❖ **Porción neurocraneana**

- Presenta un desarrollo acelerado en las primeras semanas embrionarias. Da origen a las estructuras óseas o de sostén (calota craneal), el sistema nervioso central y los órganos sensoriales de la cabeza (ojos, oídos y porción olfatoria). Deriva del ectodermo (ectomesénquima) y en menor proporción del mesodermo (en porción externa del oído principalmente).

❖ **Porción visceral**

- Los principales elementos que intervienen en la formación de la porción visceral son los arcos branquiales y sus derivados. ^{5,6}

Arcos faríngeos

Aparecen en la cuarta y quinta semana del desarrollo del embrión. Presentan un núcleo mesenquimatoso y separaciones llamadas hendiduras faríngeas. Los arcos faríngeos contienen, un elemento muscular y un nervio craneal específico. Están revestidos por ectodermo por fuera y endodermo por dentro. La porción externa de cada arco faríngeo da origen a los siguientes órganos: (figura 8).⁵⁻⁶



Figura 8 Primer y segundo arco faríngeo.

- **Primer arco:** Proceso mandibular, hueso cigomático, cartílago de Meckel (que da origen a los huesos del oído medio, ligamento esfenomandibular y sirve de guía para la formación de la mandíbula); proceso maxilar (que formará el maxilar superior).
- **Segundo arco:** Arco hioideo que formará el hueso hioides, apófisis estiloides, estribo y porciones adyacentes del cuello (figura 9).⁵⁻⁶

- **Tercer arco:** Cuerno mayor del hioides y parte inferior el cuerpo del hioides (figura 9).
- **Cuarto, quinto y sexto arcos:** Cartílagos laríngeos (tiroides, cricoides, aritenoides, corniculado y cuneiforme).

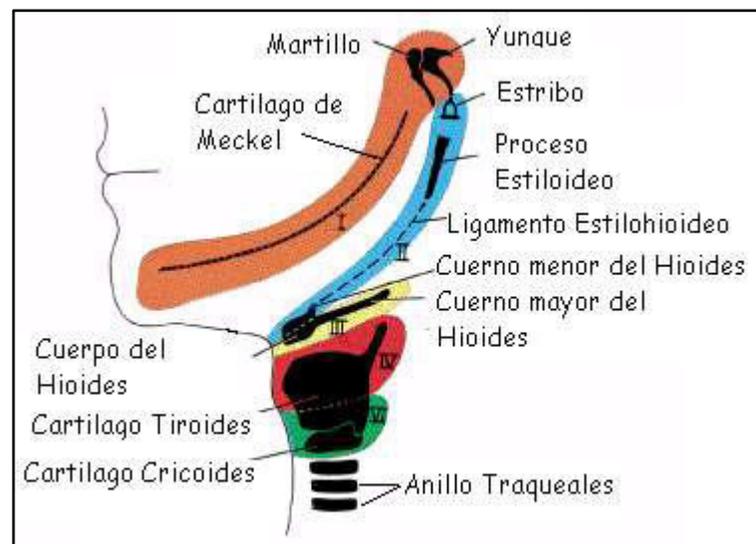


Figura 9 Derivados de los arcos faríngeos. Rojo: Derivados del primer arco faríngeo. Azul: Derivados del segundo arco faríngeo. Amarillo: Derivados del tercer arco faríngeo. Verde: Derivados del cuarto arco faríngeo.

Entre cada arco el endodermo se evagina formando las bolsas faríngeas. Los órganos que forman las bolsas faríngeas son los siguientes: (figura 10).⁵

- **Primera bolsa:** conducto auditivo externo, oído medio, tuba auditiva, membrana timpánica.
- **Segunda bolsa:** amígdala palatina.

- **Tercera y cuarta bolsas:** glándulas paratiroides y el timo.

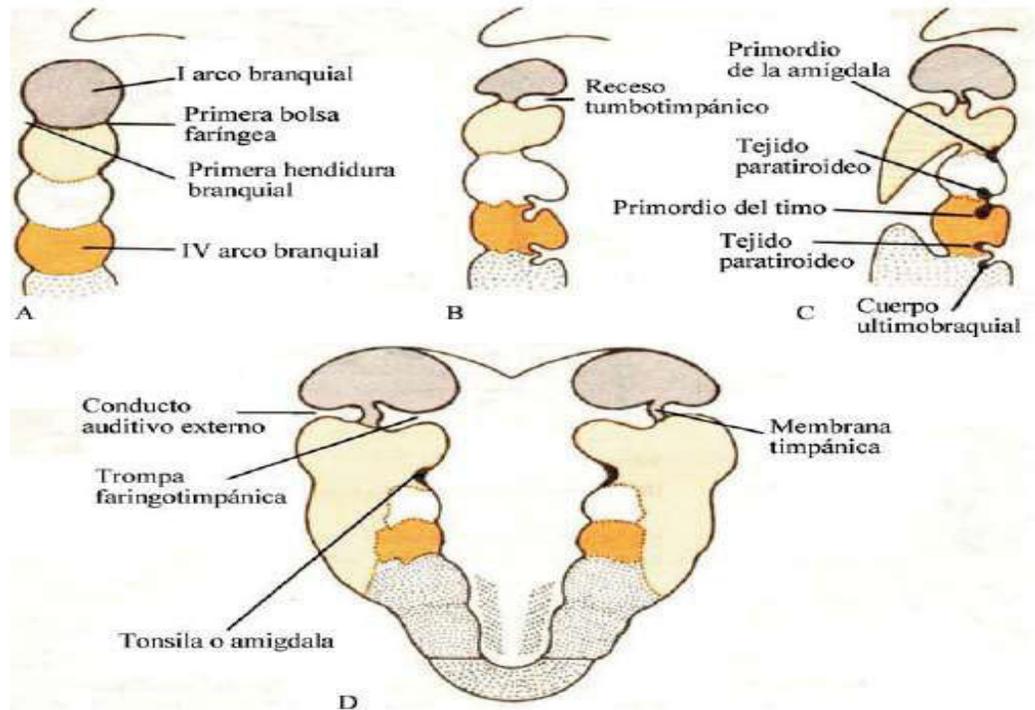


Figura 10 Derivados de las bolsas faríngeas.

El desarrollo de la cara está directamente asociada al mesodermo del proceso frontonasal y los arcos branquiales, así como el ectodermo y endodermo que los reviste.

Entre las estructuras primarias que podemos observar en el embrión de 4 a 5 semanas está el estomodeo que es el orificio de la boca. Cuando el embrión tiene 42 días de vida, se distinguen 5 prominencias mesenquimatosas: (figura 11).⁵⁻⁶

- **Prominencias maxilares inferiores:** primer arco faríngeo en posición caudal respecto al estomodeo.
- **Prominencias maxilares superiores:** Porción dorsal del primer arco faríngeo en posición lateral respecto al estomodeo.

- **Prominencia frontonasal:** Elevación ligeramente redondeada en posición craneal con el estomodeo.
- Las dos **fosas olfatorias**, que quedan separadas del estomodeo por la membrana buconasal y las bolsas faríngeas.

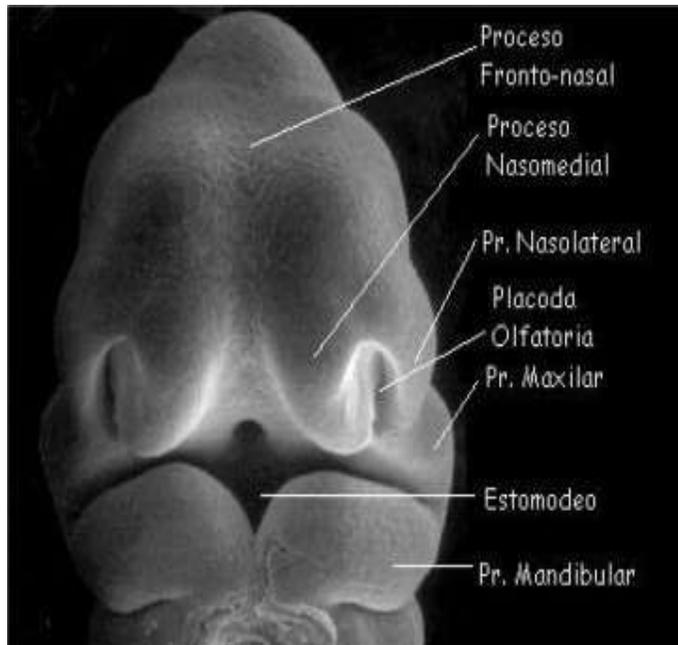


Figura 11 Procesos derivados del primer arco faríngeo.

Los músculos que derivan de cada arco branquial son inervados por nervios propios, por lo que se puede explicar la diferencia de inervación que presenta cada región. A groso modo la inervación está relacionada de la siguiente manera: (figura 12).⁵⁻⁶

- **Primer arco branquial:** V nervio par craneal o Trigémino.
- **Segundo arco branquial:** VII nervio par craneal o Facial.
- **Tercer arco branquial:** IX nervio par craneal o Glossofaríngeo.
- **Cuarto, Quinto y Sexto arco branquial:** X par o Vago.

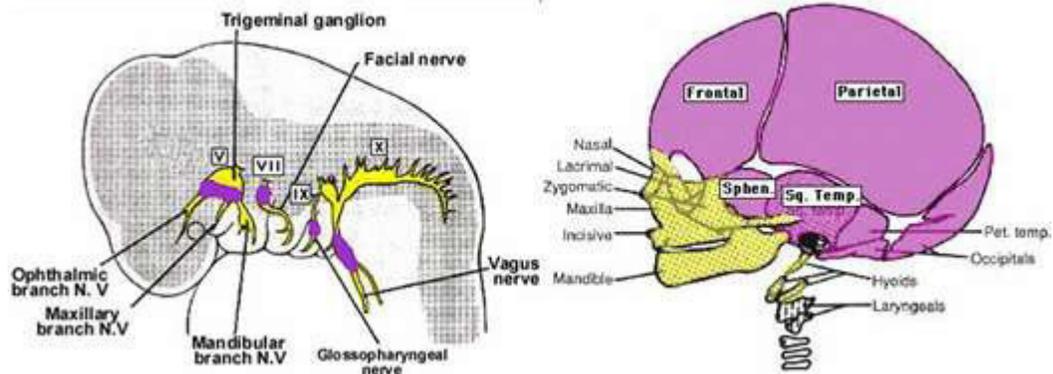


Figura 12 Origen de los nervios craneales derivados de los arcos faríngeos.

La cara queda conformada por el proceso frontonasal y los procesos mandibulares y maxilares que se originan del primer par de arcos branquiales. Los proceso nasomedianos y nasolaterales son porciones del proceso frontonasal que crecen alrededor de las placodas olfatorias y que delimitan la nariz. Estos procesos se aproximan a la parte media de la cara donde se unen y forman el dorso de la nariz, el filtrum (en la parte media del labio superior) y el paladar primario. Estas estructuras reciben el nombre de segmento intermaxilar.

Las mejillas se forman por las partes superiores de los procesos maxilares. El labio superior se forma del proceso maxilar que emite una prolongación en la región interna del filtrum. Los procesos mandibulares generan el labio inferior, el mentón y las partes inferiores de las mejillas. El mesodermo que forma parte de la estructura de la cara solo da origen a la dermis y tejido subcutáneo, no da origen a los músculos faciales, ya que ellos derivan de los segundos arcos branquiales (figura 13).⁵⁻⁷

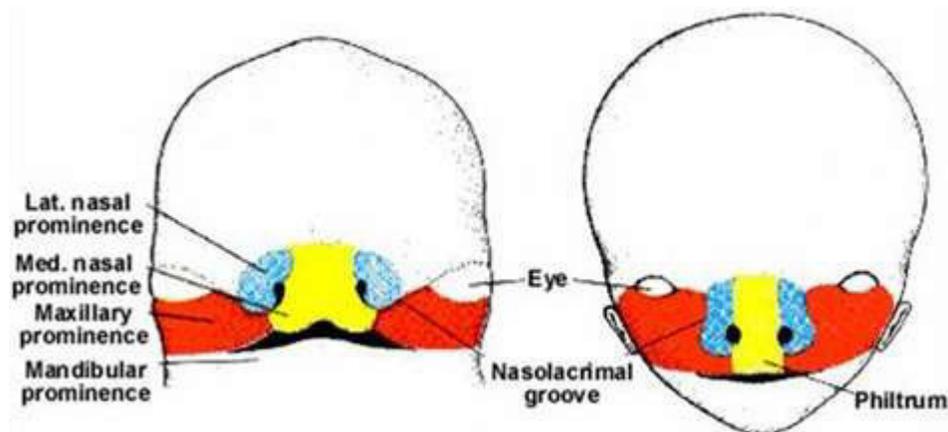


Figura 13 Unión de las prominencias faciales en la línea media.

El paladar está constituido por el paladar primario y el secundario. El paladar primario es una pequeña lámina triangular que crece en la porción medial de los procesos nasomedianos, cuya base es anterior.

El paladar secundario es el que se desarrolla de los procesos palatinos. Son dos placas laterales que poco a poco se unen en el centro. Primero en la porción anterior, uniéndose al paladar primario, y luego en la porción posterior. Esta unión se ve bloqueada al inicio de la formación de la lengua pues esta queda interpuesta en el camino. Luego la lengua baja en el piso de la boca y cede paso para la unión de los paladares secundarios. En la porción anterior se osifican los paladares primario y secundarios y en la porción posterior no se osifican, dando lugar al paladar blando.

La nariz surge por la diferenciación de los procesos nasomediales y nasolaterales que rodean las placodas olfatorias. Cuando estas placodas migran al interior del mesoderma superior de la región, forman una cavidad que queda separada de la boca por una membrana llamada membrana onasal. Conforme avanza el desarrollo del embrión, las membranas onasales desaparecen en su porción posterior y las cavidades se comunican por una apertura llamada coana primitiva. La coana definitiva se

forma al fusionarse los paladares secundarios. Las fosas nasales poco a poco se aproximan a la región media y comprimen el mesodermo que las separa formando así el tabique nasal.

Los cornetes superior, medio e inferior surgen como láminas a partir de las paredes externas de ambas fosas nasales. Los senos paranasales surgen como invaginaciones del epitelio nasal en el espesor de los huesos frontales, maxilares, etmoides y esfenoides. ^{6,7}

La boca queda formada por el estomodeo y la parte anterior de la faringe. En la cavidad bucal se encuentran las siguientes estructuras que poseen revestimiento del ectodermo

- Paladar duro
- Las mejillas
- Las glándulas parótidas
- Los labios y encías
- El esmalte de los dientes

Las estructuras que poseen revestimiento del endodermo podemos encontrar:

- El paladar blando
- La lengua
- El piso de la boca
- El parénquima de las glándulas submaxilares y sublinguales

Los labios aparecen por el engrosamiento del mesodermo en el borde más externo de los procesos nasomedianos y maxilares.

De la misma manera aparece la cresta gingival en el lado interno de los labios. Esta cresta queda ubicada justo en el límite entre el ectodermo del estomodeo y el endodermo de la faringe primitiva. ^{5, 6}

Durante la cuarta semana los esbozos linguales están formados por las dos protuberancias linguales laterales y el tubérculo impar (originando el del 1er arco faríngeo) y la eminencia hipobranquial o cópula (que se desarrolla a partir de los arcos faríngeos 2do, 3ro y 4to). Las dos primeras estructuras se unen entre sí para dar origen a los 2/3 anteriores de la lengua, quedando el tercio posterior formado por la cópula.

Dado que los orígenes de la lengua son varios, así es la inervación que recibe. La parte anterior está inervada por el trigémino y la posterior por el glosofaríngeo y el vago. Los botones gustativos reciben además inervación del facial en la porción anterior y del glosofaríngeo y vago en la posterior, aunque el glosofaríngeo cruza parte del límite de la "V" lingual que separa la porción anterior de la posterior.

La lengua está separada en sus dos tercios anteriores del piso de la boca por una proliferación endodérmica que genera una membrana entre el piso y la lengua, que luego se reabsorbe quedando únicamente el frenillo como vestigio. ^{6,7}

1.3 Clasificación de las anomalías craneofaciales

Fue Hipócrates quien realizó la primera descripción de malformaciones craneales, asociándose a la sutura involucrada.

El médico particular de Juliano El Apóstata, llamado Oribasio de Pérgamo reportó malformaciones craneofaciales, asociadas a deformidades palatinas.

Hacia 1800, el alemán Samuel Sommerring describió el crecimiento y función de las suturas craneales, treinta años después, Otto observó que el cierre prematuro de las suturas, impedía el crecimiento apropiado de cráneo compensando éste, a expensas de las suturas no afectadas.

Posteriormente estas observaciones condujeron a Virchow a la introducción del término craneosinostosis, definido como malformación caracterizada por la fusión prematura de una o más suturas craneales. A partir de ese momento, han sido varios los médicos que han asociados a las craneosinostosis con otras alteraciones.⁸

Fue Thomson, quien realizó estudios de audición en sujetos con malformaciones de oído externo en 1846.

Berry describió colobomas en el párpado inferior en 1889, mientras que en una reunión de la Sociedad Londinense de Oftalmología en 1900, Treacher Collins presentó a dos pacientes con malformaciones oculares y defectos de los huesos maxilares (figura 14).^{8,11}

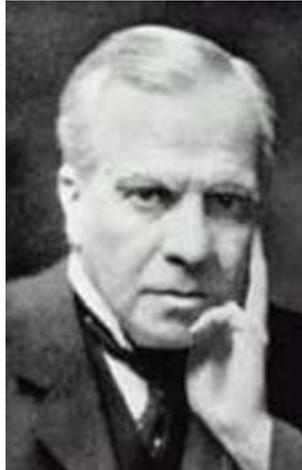


Figura 14 Treacher Collins.

Finalmente en 1944, Franceschetti, Zwahlen y Klein publicaron una extensa revisión de las manifestaciones clínicas en sujetos, con las malformaciones previamente descritas por Collins, asociándose a un síndrome, al que llamaron la disostosis mandibulofacial o Síndrome de Treacher Collins. Mientras que en diversas regiones europeas, es conocido como el Síndrome de Franceschetti-Klein.

Durante el siglo XX se realizaron avances en el manejo de estos pacientes, se realizaron las primeras clasificaciones incluyendo a las malformaciones de labio y paladar.

En 1973 se lleva a cabo el Segundo Congreso Internacional de Fisura Palatina, realizado en Copenhague, donde Paul Tessier, el padre de la cirugía craneofacial moderna, introdujo un sistema de clasificación para describir los planos anatómicos a lo largo de los cuales caen las hendiduras faciales o fisuras faciales. ^{8,11}

En 1981 se reúne el Comité de Nomenclatura y Clasificación de las Anomalías Craneofaciales derivada de la Asociación Americana de Fisura Labiopalatina. El comité propuso una clasificación simple, dividida en cinco categorías:⁹

I- Fisuras Faciales/ Encefaloceles/ Disostosis.

II- Atrofia/ Hipoplasia.

III- Neoplasias.

IV- Craneosinostosis.

V- Inclasificables.

A continuación se describen brevemente las características generales de cada categoría.

Categoría I

A) Fisura facial

El sistema de clasificación se divide en fisuras faciales según su ubicación alrededor de la órbita y la boca, en relación con la línea media, sitio común entre el cráneo y la cara, donde parten vectores.

Esta clasificación es aceptada en forma internacional y permite una comunicación concisa y efectiva entre los diferentes especialistas.⁹

Los números 0 a 7 corren inferiores a la órbita (fisuras faciales) medial a lateral, el número 8 se ejecuta en la porción lateral de la órbita, y los números 9 a 14 corren superiores a la órbita de lateral a medial (fisuras craneales).

Las fisuras comúnmente tienen componentes craneales y faciales. Tienen a tener una mayor afectación de los tejidos blandos cuando se localizan medialmente al foramen infraorbitario y una mayor afectación ósea cuando

se ubican lateralmente a este punto de referencia. Las fisuras clínicamente significativas se describen a continuación.

Fisura número 0: esta hendidura se caracteriza por la ausencia completa del tabique premaxilar y nasal con verdadero labio leporino medio.

Fisura número 3 (oro-naso-ocular): esta hendidura se produce en el sitio de unión del maxilar embrionario y la prominencia nasal. La hendidura del labio se presenta como un defecto entre los incisivos caninos y laterales. La hendidura típicamente abarca la base alar y la región intermedia del canto. En casos severos, la hendidura puede entrar en la órbita medial al punctum.

Fisura número 6: Explica el coloboma del párpado inferior y ausencia o deficiencia de pestañas, de los dos tercios mediales del mismo párpado.

Fisura número 7: Se manifiesta por hipoplasia o ausencia del arco cigomático, micrognatia, malformaciones auriculares y alteración y fusión o ausencia de los músculos temporales y maseteros, así como de músculo elevador del labio superior.

Fisura número 8: Cuadro facial con ausencia del borde orbitario lateral produciendo la fisura palpebral antimongoloide es tan característica de este síndrome.

Las fisuras del 6 a 8: Se presentan con mayor frecuencia en pacientes con microsomía hemifacial y síndrome de Treacher Collins.⁹

Fisura número 10: esta hendidura se extiende hasta el hueso frontal cerca del tercio medio de la órbita y el párpado. El desplazamiento inferolateral de la órbita y el globo con frecuencia están presentes en casos significativos. Un

efecto de masa asociado con un posible encefalocele fronto-orbital, un defecto en el que el tubo neural sobresale en la órbita, puede ser una causa subyacente de la desfiguración orbital. Fisura número 14 (displasia frontonasal): en esta hendidura, la nariz suele estar bífida. Los encefaloceles de línea media pueden estar presentes, así como el telecanthus. Aunque la excesiva distancia entre las órbitas puede ser el resultado de la inserción anormal de los tendones cantal, las órbitas óseas no están excesivamente separadas (hipertelorbitismo) (figura 15).⁹

Con respecto a esta clasificación el Síndrome de Treacher Collins se ubica en las categorías I y II. ^{8,9}

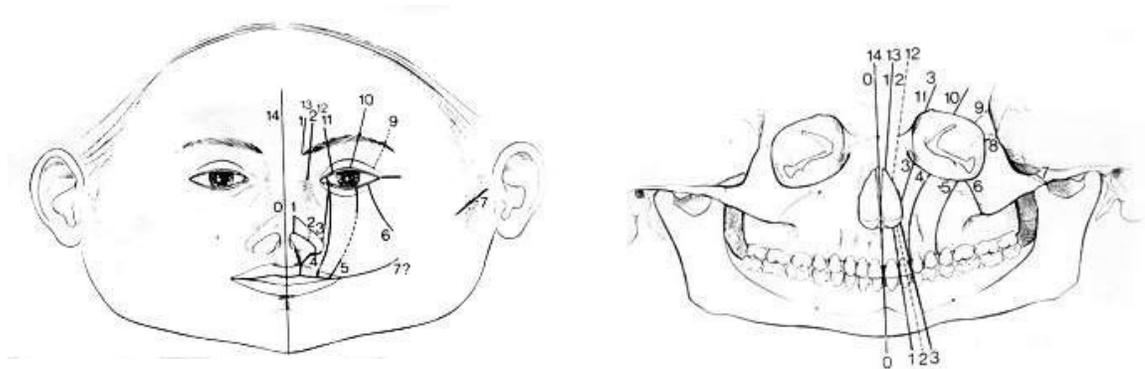


Figura 15 Clasificación de fisuras faciales por Paul Tessier.

B) Encefalocele

El encefalocele es una enfermedad rara del desarrollo, del grupo de los defectos en el cierre del tubo neural (tubo longitudinal central del embrión que origina el encéfalo, médula espinal y otros tejidos del sistema nervioso central), lo que normalmente se produce durante la cuarta semana de la gestación; cuando estos defectos en el cierre del tubo neural afectan al cerebro dan lugar a anencefalia y encefalocele y si se localizan en columna vertebral provocan espina bífida.

El encefalocele se caracteriza por herniación o protrusión de parte del encéfalo y de las meninges a través de un defecto craneal; si solamente protruyen las meninges se denomina meningocele craneal, mientras que si protruye el ventrículo se denomina meningohidroencefalocele.

El contenido típico de la herniación es líquido cefalorraquídeo y tejido neural que se conecta al cerebro a través de un estrecho pedículo; la cubierta del saco herniario puede variar desde una capa bien formada con piel y cabellos a una delgada capa meníngea; por lo que la lesión puede estar totalmente cubierta por piel, o alternar con zonas desprovistas de ésta, que dejan el tejido nervioso al descubierto.⁹

C) Disostosis

La disostosis facial describe un conjunto de anomalías raras, clínicamente y etiológicamente heterogéneas del esqueleto craneofacial, se pueden subdividir en dos tipos:

- Disostosis mandibulofacial, que se presentan sólo con defectos craneofaciales. Se manifiesta al nacer como hipoplasia maxilar, cigomática y mandibular, junto con paladar hendido y / o defectos del oído. Se han descrito varios síndromes de disostosis mandibulofacial distintas; sin embargo, clínicamente, el mejor entendido es el síndrome de Treacher Collins.
- Disostosis acrofacial, presentan anomalías craneofaciales similares a las observadas en la disostosis mandibulofacial, pero con la adición de defectos en las extremidades. Las disostosis acrofaciales incluyen los trastornos bien caracterizados del síndrome de Miller y el síndrome de Nager así como las afecciones identificadas más recientemente, como la disostosis acrofacial tipo Cincinnati.⁹

Categoría II Atrofia / hipoplasia

Atrofia hemifacial, entidad pocas veces vista en la práctica clínica, es una enfermedad progresiva que suele comenzar en la adolescencia o en la primera juventud. Comienza en la zona paramedial de la cara con atrofia del tejido subcutáneo graso. La piel situada por encima, los músculos faciales por debajo y en algunos casos los huesos y cartílagos de la cara, pueden estar atrofiados. Puede aparecer en la literatura con otros términos como: Enfermedad de Romberg, Síndrome de Parry-Romberg y Trofoneurosis Facial.

En las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden observarse con frecuencia la caída de las pestañas y una calvicie anterior; también puede haber atrofia ipsilateral de la lengua.

Los músculos faciales disminuyen de tamaño, pero conservan su función, los huesos y cartílagos faciales están poco desarrollados dependiendo de la edad en que apareció la enfermedad. Ya que los huesos de la cara no alcanzan el 90% de su tamaño adulto hasta que el individuo no tiene 12 ó 13 años, de comenzar la enfermedad en la primera infancia, provocará las lesiones óseas más importantes.⁹

Categoría III Neoplasias / hiperplasias

Los tumores considerados dentro de las anomalías craneofaciales son:

- a) Displasia fibrosa ósea.
- b) Neurofibromatosis.

Categoría IV Craneosinostosis

La craneosinostosis es una entidad que se caracteriza por el cierre precoz de una o más suturas craneales, lo que produce un crecimiento y desarrollo anormal del cráneo. Este concepto agrupa varios tipos según las suturas afectadas y las malformaciones asociadas.⁹

Para comprender los resultados del cierre prematuro de una sutura es esencial referirse a la denominada “Ley de Virchow”, la cual, al soldarse precozmente una sutura craneal, se altera el crecimiento óseo. Este crecimiento, que normalmente tiene lugar en sentido perpendicular a dicha sutura, pasa a realizarse en forma compensatoria en otros sentidos ocasionando una alteración en el volumen o en la morfología del cráneo y la cara.⁹

La dismorfia craneal es de aparición precoz, precediendo en algún tiempo a las manifestaciones neurológicas que se pueden originar. Esta deformidad está directamente relacionada con la sutura afectada y, según la conformación que adopte, recibirá diferentes denominaciones.

La clasificación más utilizada por ser considerada útil y práctica corresponde a la de los autores David y Poswillo que las divide en dos grandes grupos:⁹

A) No sindromáticas o simples

- Escafocefalia es el cierre precoz y exclusivo de la sutura sagital que separa a los huesos parietales, lleva al crecimiento del cráneo paralelo a la sutura cerrada y a la imposibilidad de crecimiento transversal. El resultado es una cabeza alargada en sentido anteroposterior que recuerda a un barco volcado (figura 16).⁹

- Braquicefalia es el cierre precoz y bilateral del complejo suturario coronal, constituido a su vez por dos componentes; el primero fronto-temporal cuyo compromiso originará un cráneo corto y ancho, el segundo etmoido-esfenoidal del cual resulta al comprometerse la hipoplasia del tercio medio facial. Ocasiona exoftalmo, hipertelorismo y retrusión del tercio medio facial (figura 17).⁹
- Trigonocefalia resulta del cierre prematuro de la sutura frontal o metópica. La frente es estrecha y prominente en su línea media con una forma triangular y se aprecia hipotelorismo.
- Oxicefalia es el cierre precoz de todas las suturas del cráneo. Los antecedentes son de un cierre prematuro de fontanelas, en los cuales existe un cráneo armónicamente pequeño y cuyo diagnóstico diferencial se plantea con la microcefalia.⁹
- Plagiocefalia es el cierre prematuro que se limita a sólo una sutura coronal. La deformidad es asimétrica con aplanamiento del lado afectado e hipoplasia de la órbita correspondiente (figura 18).⁹

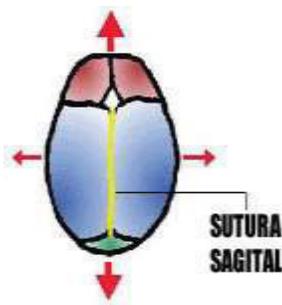


Figura 16 Escafocefalia.

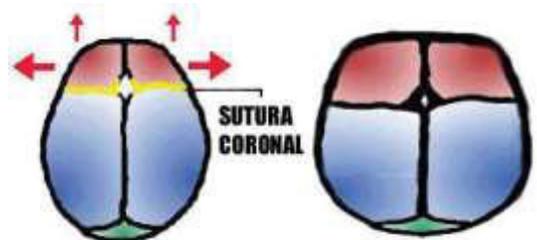


Figura 17 Braquicefalia.

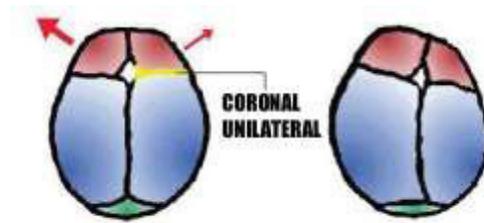


Figura 18 Plagiocefalia.

B) Sindromáticas o complejas

- *Crouzon*
- *Apert*
- *Carpenter*
- *Chotzen*
- *Pfeiffer*
- *Otros Síndromes*

Durante las últimas dos décadas del siglo XX y actualmente en el siglo XXI, las grandes y novedosas técnicas de biología molecular nos han brindado la oportunidad de conocer la complejidad de la morfogénesis craneofacial, identificando el papel de varios genes implicados en el desarrollo óseo, como son por ejemplo, los genes de la familia HOX, SHH, los factores de crecimiento fibroblástico, los retinoides, las proteínas morfogénicas del hueso, los genes involucrados en la craneosinostosis y las metaloproteinasas de matriz. Actualmente, existe la posibilidad de realizar diagnósticos oportunos, abordajes multidisciplinarios adecuados y mejor conocimiento de fisiopatología de éstas enfermedades.⁸

CAPÍTULO 2 SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

2.1 Definición

El síndrome de Treacher Collins es un desorden de carácter genético producido por una mutación de los genes TCOF1, POLR1C y POLR1D, habiendo sido descrito por primera vez en 1846 por Thompson y Toynbee, y en 1900 fue Edward Treacher Collins quien describió sus principales manifestaciones y le asignó el nombre con el cual se conoce a este síndrome.²⁵

El cuadro clínico que presenta el Síndrome de Treacher Collins se caracteriza por una anomalía en el desarrollo de estructuras faciales y craneales bilaterales, presentándose hipoplasia de huesos cigomáticos y del maxilar inferior, alteración en la audición debido a malformación de los pabellones auriculares y de los conductos auditivos, alteraciones dentarias, problemas en la visión, en el lenguaje, como también en la respiración y deglución, que pueden llegar a ser potencialmente mortales de acuerdo a la gravedad.^{20, 25, 26}

En casos gravemente afectados, puede causar la muerte perinatal debido a una vía aérea comprometida. Por el contrario, las personas pueden verse tan levemente afectadas que puede ser difícil establecer un diagnóstico inequívoco únicamente mediante un examen clínico. De hecho, algunos pacientes solo son diagnosticados después del nacimiento de un niño más gravemente afectado.

El síndrome de Treacher Collins no tiene cura, pero todas las manifestaciones clínicas que presenta el paciente, pueden ser tratadas a tiempo, evitando posibles complicaciones.^{25, 26}

2.2 Epidemiología

Las anomalías craneofaciales representan aproximadamente un tercio de todos los defectos congénitos de nacimiento.

Los defectos de nacimiento y las enfermedades genéticas son causa importante de morbi-mortalidad, por lo que constituyen un problema de salud pública. En México, según el informe del Consejo Nacional de Población (CONAPO) , las enfermedades congénitas han aumentado a partir de 1997 y desde entonces ocupan el segundo lugar de las causas de muerte en niños de uno a cuatro años, la tercera en niños de cinco a 14 años y como causa de morbilidad general ocupa el número 20.

El Síndrome de Treacher Collins afecta a hombres y mujeres en igual número. Se estima que la prevalencia está entre 1 en 10,000-50,000 individuos en la población general. Algunas personas levemente afectadas pueden no ser diagnosticadas, lo que dificulta la determinación de la frecuencia real del trastorno en la población general.

La prevalencia en este síndrome con una nueva mutación sin antecedentes familiares del trastorno ocurre en el 60% de los casos. Por otra parte, si uno de los padres está afectado por el síndrome, existe una probabilidad del 50% de riesgo de transmitir el gen anormal a su hijo.

Estos niños presentan una alta tasa de mortalidad por presentar problemas respiratorios desde los primeros días de nacimiento. Las anomalías adicionales que pueden contribuir a las dificultades respiratorias o de alimentación incluyen el estrechamiento u obstrucción de las vías respiratorias nasales (estenosis o atresia de coanas). ^{11, 15, 20}

2.3 Etiopatogenia

El Síndrome de Treacher Collins es una condición que presenta varias anomalías craneofaciales, causadas por un trastorno en el desarrollo facial caracterizada por una hipoplasia de porciones de la cara y del cráneo.

El desarrollo craneofacial depende de una población migratoria multipotente de células de la cresta neural, que generan la mayor parte del hueso y el cartílago de la cabeza y la cara.²⁰

El desarrollo de la cara y el cráneo durante la embriogénesis es un proceso complejo y orquestado que involucra la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la apoptosis selectiva.

El desarrollo craneofacial fetal es una compleja serie de eventos que ocurre entre la tercera y la octava semanas de gestación. Durante las etapas iniciales, se forman cinco procesos faciales (uno frontal, dos maxilares, dos mandibulares) y luego se fusionan (en la sexta semana de gestación) para formar el rostro humano.²⁰

Las células de la cresta neural de la zona craneal y vagal van a dar lugar al ectomesénquima de la región cráneo-cérvico-facial y arcos branquiales, a partir del cual se diferencian los procesos faciales. Una de las características más importantes en la formación de la cara la constituyen los desplazamientos y multiplicación celular que dan como resultado la formación de los mamelones o procesos faciales.⁷

La teoría clásica establece que la fisura ocurre cuando el proceso de fusión se interrumpe. Sin embargo, otras teorías proponen que la patogénesis está

relacionada con el infarto de vasos sanguíneos primordiales, bandas amnióticas, falla de ciertas zonas de desarrollo de la cara para desarrollar completamente, o errores en la migración celular, penetración y diferenciación.

Cuando existe una interrupción en la fusión de los componentes que darán lugar a las estructuras de la cara, por algún factor genético y / o ambiental; por ejemplo: exposición prenatal a la radiación, infecciones virales, anomalías metabólicas y compuestos teratogénicos; se interrumpirá la formación de músculos, piel y hueso del cráneo y cara, formando hendiduras que generalmente afectan apertura bucal, malformaciones de diversas porciones del oído externo y otras estructuras que se van formando en el mismo tiempo de su desarrollo embriológico. ^{11,14, 20}

El Síndrome de Treacher Collins puede ser el resultado de una penetración mesodérmica insuficiente que afecta el grosor del tejido blando y conduce a aplasia o hipoplasia maxilar y cigomático.

El síndrome de Treacher Collins es un desorden genético de carácter autosómico dominante causado por una mutación de los genes: TCOF1 que se halla en el brazo largo (q) del cromosoma 5, en el locus o ubicación 32 y 33.1.

La pequeña proporción (1%) de los casos de Síndrome de Treacher Collins también se hereda de forma recesiva debido a mutaciones en POLR1C en el cromosoma 6p21.1 y POLR1D en el cromosoma 13q12.2.¹³

El gen TCOF1 codifica una proteína llamada *Treacle* que juega un papel esencial en la transcripción ribosomal del ácido ribonucleico (rRNA) y la

biogénesis del ribosoma y muestra expresión máxima en las células de la cresta neural de los arcos faríngeos.

Está encargada de la migración de las estructuras de la cara, en especial a las porciones derivadas del primer y segundo arco faríngeo. La proteína *Treacle* causa una reducción en las células de la cresta neural, que son necesarias para el desarrollo embrionario craneofacial por transcripción génica de ADN. También se ha asociado a la diferenciación celular o matriz extracelular. Actúa sobre la interacción y comunicación de otras proteínas del citoesqueleto con el núcleo, comportándose como factor de transcripción. ^{25, 29}

La proteína *Treacle* está implicada en la biogénesis ribosomal, transcripción, nucleogénesis y tráfico de proteínas entre el núcleo y citoplasma, es requerida para la formación de células de la cresta neural y para la supervivencia de las células neuroepiteliales. Las mutaciones de TCOF ocasionan haploinsuficiencia de la proteína *Treacle* provocando pérdida de la habilidad de las proteínas, para transportarse hacia el núcleo durante el desarrollo del primer y segundo arco braquial lo que provoca depleción de las células neurales troncales por apoptosis, afectando a su migración entre las semanas 8 y-9 de gestación. ^{13, 20, 22}

El gen TCOF1 codifica el complejo de fosfoproteínas nucleolar de baja complejidad que contiene señales de exportación nuclear e importación nuclear en los dominios N y C, respectivamente, junto con un dominio de repetición central que está sujeto a un alto grado de fosforilación por caseína quinasa.¹³

La mayoría de mutaciones ocurren en el dominio de importación nuclear (dominio N) que conduce a una pérdida de la señal de importación de *Treacle*, sugiriendo que la ausencia de la localización nucleolar puede ser la base de la patogénesis del Síndrome de Treacher Collins.

Los arcos branquiales formados durante la embriogénesis contienen una gran cantidad de especies migratorias de células pluripotentes de la cresta neural.^{24, 26, 29}

Las células de la cresta neural se forman en el ectodermo neural en la placa neural y migran desde el neuroepitelio. Esta migración direccional está mediada por agentes químicos atrayentes y repelentes, y por interacciones de célula a célula, como la inhibición por contacto. Estas células migran posteriormente a objetivos craneofaciales y dan lugar a cartílago, tejido conjuntivo, hueso y estructuras nerviosas de la cabeza y el cuello, como los arcos branquiales; lo que sugiere que las mutaciones de TCOF1 interrumpen la biosíntesis del ribosoma en las células de la cresta neural y el neuroepitelio, impidiendo una adecuada migración a las regiones craneofaciales, dando lugar a malformaciones craneofaciales, características del Síndrome de Treacher Collins.^{13, 28}

Las mutaciones en los genes de POLR1C y POLR1D se han descubierto en pacientes con Síndrome de Treacher Collins sin mutación en TCOF1.¹³

El gen POLR1D, localizado en el cromosoma 13q12.2 que contribuye a subunidades de ARN polimerasa I y III. Ambas polimerasas tienen un papel en el ARN ribosomal y la pequeña transcripción de ARN, respectivamente. POLR1C, ubicado en el cromosoma 6p21.1, aporta subunidades a la ARN polimerasa I y III.¹³

Una serie de mutaciones en estos genes, ha sido recientemente determinado, y se ha planteado la hipótesis de que las reducciones en la parte funcional de ARN polimerasa I o polimerasa III dan como resultado cantidades inadecuadas de ribosomas maduros en el neuroepitelio y las células de la cresta neural en un momento crítico de la embriogénesis, lo que lleva a la posterior activación de la muerte celular.^{13, 20, 22}

Los primeros conocimientos sobre los roles de POLR1C Y POLR1D en el desarrollo embriológico, al igual que el el gen TCOF1 se expresa con niveles elevados en tejidos específicos como el ojo, cerebro medio, sistema nervioso central y los arcos faríngeos y sus derivados, como el cartílago de Meckel y la parte inferior mandíbula.

La expresión de los genes POLR1C Y POLR1D indica una reducción en el número de las células de la cresta neural maduros, que pueblan los arcos faríngeos; originando una hipoplasia de los derivados de los arcos faríngeos, observado en los pacientes con Síndrome de Treacher Collins.^{28, 38}

El papel de P53 en la fisiopatología del Síndrome de Treacher Collins, sugiere un papel distinguible de la biogénesis de los ribosomas maduros.

La proteína P53, derivada del gen Trp53, responde al estrés celular al detener las células en la fase G1 del ciclo celular. P53 actúa para mantener el equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis en todas las células del cuerpo y se sienta en el epicentro de una serie de vías reguladoras similares. Los pacientes con mutación en el gen TCOF1, tienen una alteración en la expresión del gen Trp53, lo que da lugar a una sobreactivación de P53 y proteínas pro-apoptóticas, que predisponen a la muerte celular en neuroepitelio. El hallazgo de apoptosis e hipoplasia

neuroepitelial y de la cresta neural impide una adecuada migración y diferenciación de las células destinadas a formar la estructuras correspondientes a cara y cráneo, dando lugar a las manifestaciones clínicas craneofaciales que presentan los pacientes con Síndrome de Treacher Collins.¹³

CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías craneofaciales tienden a involucrar el subdesarrollo del complejo cigomático, los pómulos, las mandíbulas, el paladar y la cavidad bucal, lo que puede provocar dificultades respiratorias.

Además, las personas también pueden tener malformaciones oculares, una inclinación hacia abajo de la apertura entre los párpados superiores e inferiores y anomalías de las estructuras del oído externo y medio, que pueden provocar la pérdida de la audición (figura 19).¹²

También se han informado ocasionalmente como parte de la afección, anomalías cerebrales y conductuales como la microcefalia y el retraso psicomotor. Los síntomas específicos y las características físicas pueden variar mucho de un individuo a otro. Algunas personas pueden estar tan afectadas como para no ser diagnosticadas, mientras que otras pueden desarrollar complicaciones que ponen en peligro la vida. ^{14, 20, 21, 25}

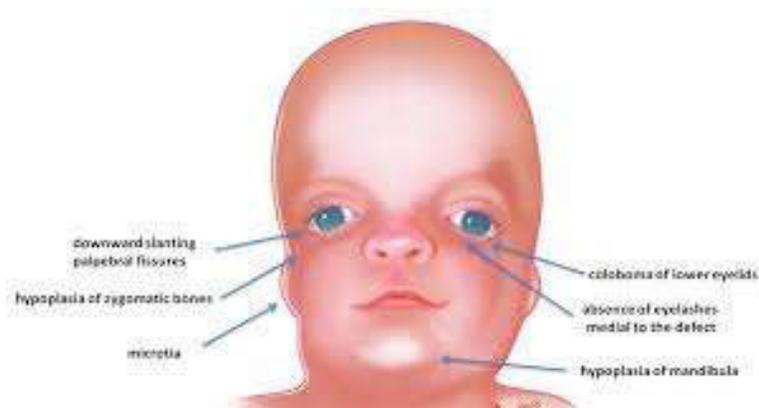


Figura 19 Manifestaciones clínicas del Síndrome de Treacher Collins.

3.1 Cráneo y cara

Las anomalías del Síndrome de Treacher Collins son típicamente simétricas casi idénticas en ambos lados de la cara.

Los pacientes exhiben pómulos subdesarrollados (hipoplásicos) o ausentes, causando que esta área de la cara parezca plana o hundida.

El hueso de la mandíbula inferior está incompletamente desarrollado (hipoplasia mandibular), causando que la barbilla y la mandíbula inferior parezcan anormalmente pequeñas (micrognatia).

Ciertas estructuras óseas (por ejemplo: procesos coronoides y condilar) que anclan porciones del hueso de la mandíbula inferior al músculo pueden ser inusualmente planas o estar ausentes (figura 20).²⁰



Figura 20 Características clínicas en cara

Los pacientes afectados también pueden exhibir subdesarrollo de la garganta (hipoplasia faríngea). La hipoplasia faríngea con subdesarrollo de la mandíbula inferior (hipoplasia mandibular) y / o la pequeñez anormal de la

mandíbula (micrognatia) pueden contribuir a problemas de alimentación y / o dificultades respiratorias (insuficiencia respiratoria) durante la primera infancia.

La cara tiene un perfil convexo con mentón y mandíbula retrusivas, que está asociado con una maloclusión de clase II (sobremordida).^{33, 34, 41}

El cráneo es dolicocefalo en la mayoría de los casos, y la calvicie es una de las características más frecuentes.

Las malformaciones cráneo-orbito-cigomáticas incluyen un aumento de valores de protrusión del globo, protrusión de la pared medial, y disminución de la longitud de la pared orbitaria lateral (figura 21).¹⁵

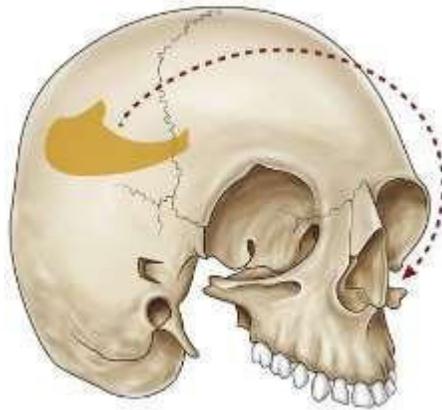


Figura 21 Malformaciones cráneo-orbito-cigomáticas

El cuerpo del hueso cigomático puede estar completamente ausente, aunque es más común que esté presente pero con un aspecto contundente y subdesarrollado.^{36, 37, 41}

El cuerpo del hueso malar presenta una falta de desarrollo y en algunos casos una ausencia completa sin fusión con los cigomáticos. Los procesos cigomáticos en el hueso frontal presentan una marcada hipoplasia, al igual que los músculos pterigoideos.

El hueso mastoideo no está neumatizado y frecuentemente se encuentra esclerótico.

El cóndilo mandibular puede presentar una hipoplasia, se encuentra cubierta con cartílago hialino o fibrocartílago.

Los senos paranasales son usualmente pequeños o completamente ausentes. Existe una reducción de la funcionalidad libre del espacio de las porciones nasal, oral y laríngea.^{34, 35}

3.2 Ojos

Las diferencias en los ojos pueden dar a las personas afectadas una apariencia facial triste (inclinación antimongoloide). El síntoma ocular más común es una inclinación hacia abajo de la apertura entre los párpados superior e inferior (fisuras palpebrales). ^{30, 36, 39}

Los síntomas adicionales incluyen una muesca del párpado inferior o hendidura del tejido del párpado faltante (coloboma del párpado), ausencia parcial de pestañas en el párpado inferior, ojos cruzados (estrabismo) y conductos lagrimales estrechos (dacriostenosis) (figura 22). ³⁹

Ocasionalmente se observan malformaciones del globo ocular que pueden incluir hendidura del tejido del iris faltante (coloboma del iris) u ojos anormalmente pequeños (microftalmia).

La pérdida de visión puede ocurrir en algunos pacientes. El grado de discapacidad visual varía según la gravedad y la combinación de anomalías oculares. Las anomalías del párpado inferior pueden causar que los ojos se sequen. ^{14, 20, 26}



Figura 22 Coloboma del párpado

3.3 Oídos

La formación de los oídos, inicia con la formación de la placoda auditiva, aproximadamente en la tercera semana del desarrollo, cuando a cada lado de la cabeza del embrión se forma un engrosamiento del ectodermo, que posteriormente nos dará las estructuras del oído interno. Cualquier error para la transcripción de señales para la la formación de dichas estructuras, traerá consigo problemas auditivos y en el equilibrio (aparato vestibular). ^{6,7, 9, 42}

Las personas con Síndrome de Treacher Collins pueden desarrollar pérdida de audición debido a la falla de las ondas de sonido que se llevan a cabo a través del oído medio (pérdida auditiva conductiva).

La pérdida auditiva conductiva generalmente es el resultado de anomalías que afectan las estructuras del oído medio. Pueden tener malformaciones o ausencia de los tres huesos pequeños a través de los cuales se transmiten las ondas sonoras en el oído medio (yunque, martillo y estribo).

Además, las estructuras del oído externo a menudo están ausentes, son pequeñas o malformadas (microtia), con estrechamiento (estenosis) u obstrucción (atresia) de los conductos auditivos externos, las orejas externas pueden estar arrugadas o giradas (figura 23). ^{20,21, 30, 42}

Por el contrario, el oído interno generalmente no se ve afectado, aunque se han reportado malformaciones del órgano espiral óseo en el oído interno (cóclea) y las estructuras dentro del oído interno que juegan un papel en el equilibrio (aparato vestibular).

Los síntomas adicionales pueden incluir la presencia de pequeños crecimientos de piel o fosas justo en frente del oído externo (etiquetas preauriculares).^{31,32}



Figura 23 Pabellón auricular deformado

3.4 Nariz y alteración en la respiración

El contorno nasal presenta un aspecto de pico de loro con la nariz ancha. La longitud de la nariz no se altera, mientras que la punta es inclinada y presenta desviación del tabique nasal.

El ángulo nasofrontal suele estar aumentado debido a la inclinación del puente nasal, lo que aparenta estar más larga de lo común; esto es causado por la hipoplasia de huesos supraorbitales, del hueso malar y los arcos cigomáticos. ^{10, 11, 14, 20}

Las fosas nasales son estrechas, los cartílagos alares se visualizan hipoplásicos, así como la faringe y los senos paranasales poco desarrollados.

La atresia de coanas, es una anomalía muy frecuente en las personas que presentan Síndrome de Treacher Collins. Se diagnostica al nacer al momento de que se introduce una sonda para aspirar las secreciones del recién nacido, se detecta una obstrucción, que se relaciona posteriormente con problemas para respirar o apnea del sueño.

El diagnóstico definitivo se realiza con una tomografía computarizada, donde se observa la obstrucción coanal bilateral , y es confirmado por medio de una nasofibroscofia (figura 24). ^{20, 21, 33, 35}

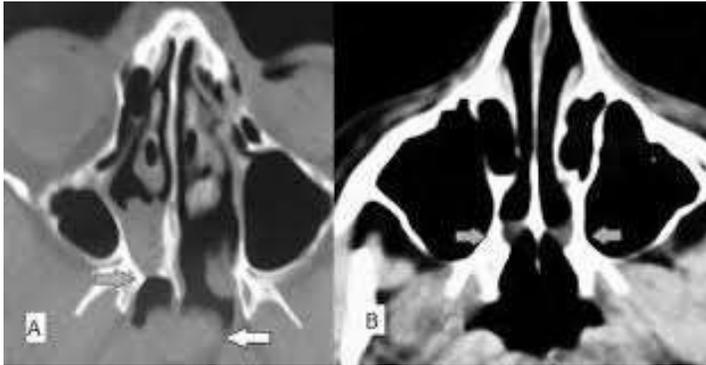


Figura 24 Atresia de coanas

Los niños pueden experimentar apnea obstructiva del sueño que se caracteriza por interrupciones cortas repetidas de la respiración normal y el movimiento del aire durante el sueño. En algunos individuos severamente afectados, pueden desarrollarse dificultades respiratorias potencialmente mortales. Por lo que es necesario la intervención de un equipo médico, que tendrá que realizar una intubación endotraqueal o bien una traqueostomía. ^{23, 42}

3.5 Sistema nervioso

Aproximadamente el 5% de las personas con Síndrome de Treacher Collins muestran déficits de desarrollo o problemas neurológicos, como retraso psicomotor. Sin embargo, la inteligencia generalmente no se ve afectada por el desarrollo normal del lenguaje. Sin embargo, los problemas con el desarrollo del habla pueden ocurrir debido a la pérdida de la audición, el paladar hendido o las dificultades para producir sonidos debido a la distorsión estructural.

No existe evidencia de que el retraso mental sea una característica de este síndrome pues según estudios realizados, se determina que el 5% de los pacientes afectados por el Síndrome de Treacher Collins sufren de retraso psicomotor. ^{13, 20}

La inteligencia sólo se ve afectada por las anomalías en el desarrollo del habla debido a la deficiencia en la audición.

Hoy en día se conoce que los niños con Síndrome de Treacher Collins son tan inteligentes como otros niños siempre y cuando reciban los mecanismos de estímulo y tratamientos apropiados.

Se recomienda a los familiares que asistan a terapia psicológica, ya que en ocasiones sufren de depresión o baja autoestima. ^{14, 37}

3.6 Deglución

Los pacientes afectados con el Síndrome de Treacher Collins presenta subdesarrollo de la garganta (hipoplasia faríngea). La hipoplasia faríngea con subdesarrollo de la mandíbula inferior (hipoplasia mandibular) y / o la pequeñez anormal de la mandíbula (micrognatia) pueden contribuir a problemas de alimentación y / o dificultades respiratorias (insuficiencia respiratoria) durante la primera infancia.²⁰

La micrognatia puede desencadenar serios problemas al respirar y deglutir, pues existe glosoptosis que se produce cuando la lengua se desplaza, en cavidad bucal, más posteriormente de lo normal.⁴¹

Existen también inconvenientes en la deglución, la alimentación del niño se obstaculiza, por ello, en casos graves se requiere el empleo de un tubo gástrico para la nutrición suplementaria.^{25, 36.}

3.7 Manifestaciones bucales

El espacio retrofaríngeo reducido puede causar discrepancias en la erupción dental y en la oclusión. El reducido espacio, la insuficiencia del velo faríngeo y alteraciones en la articulación temporomandibular provocan perturbaciones en la respiración y, en casos graves, se observa paladar hendido o fisurado, completo o incompleto, o la combinación de labio y paladar hendido bilateral o unilateral.

En la literatura, los reportes de casos con referencia a aspectos bucales es muy limitado, pero se sabe que al menos el 60% de los casos de este síndrome cursan con anomalías dentales.

Presentan desviación de la línea media, una mordida abierta anterior y, en menor porcentaje, también se observa una mordida abierta posterior, teniendo más frecuencia en el lado derecho. Se puede apreciar una sobremordida profunda anterior, una protrusión aparente debido a la micrognatia que presentan.(figura 25,26)^{17, 18, 19, 33, 21, 41}

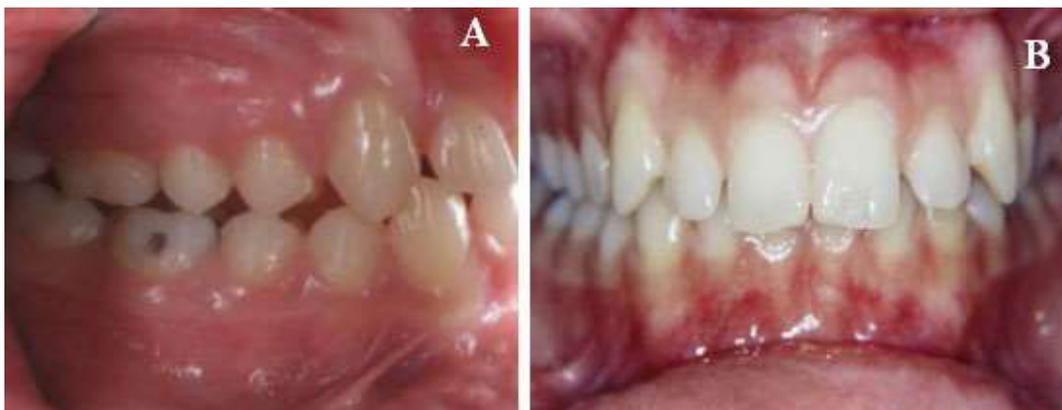


Figura 25 Sobremordida.



Figura 26 Micrognatia.

En algunos casos se puede apreciar una macrostomía, es decir, un ensanchamiento de la apertura bucal por lateralización de la comisura labial, llegando al borde anterior del masetero a veces muy raramente al pabellón auricular, pudiendo ser bilateral o unilateral.^{17, 18, 19, 25,33,}

Estudios cefalométricos revelan que tienen un crecimiento a favor de las manecillas del reloj y una maloclusión Clase II.^{2,18}

Los hallazgos dentales incluyen dientes supernumerarios impactados en la región anterior del maxilar, hipoplasia, y alteraciones de la posición de los incisivos centrales superiores.^{18,34,}

Se incluye otra anomalía como lo es la displasia de la articulación temporo mandibular.(figura 27).^{25, 30}



Figura 27 Displasia de la articulación temporo mandibular.

Trastornos en la forma de los dientes, una opacidad de esmalte en especial en dentición permanente, incisivos, premolares y molares, hipoplasia del esmalte, presentando los dientes un color blanco cremoso, presentan una agenesia dental que parece afectar más a las mujeres que a los hombres y que se presenta con mayor frecuencia en la dentición permanente,²⁸ microdoncia, rotaciones en los dientes, principalmente en incisivos y premolares, y una posición ectópica de los dientes.

Cerca de un 33.3% es la prevalencia de la agenesia dental que padecen estos niños, la cual afecta principalmente:

- a) En el maxilar: Los segundos premolares, incisivos laterales y caninos.
- b) En la mandíbula: Los segundos premolares.

Casi la mitad de los individuos con Síndrome de Treacher Collins presentan displasia o aplasia de glándulas salivales mayores, lo que puede aumentar significativamente el riesgo de padecer caries.

CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Síndrome de Treacher Collins se basa en una evaluación clínica exhaustiva, un historial detallado del paciente y la identificación de hallazgos físicos característicos, así como estudios de imagen y pruebas genéticas que nos ayudarán a confirmar con certeza el diagnóstico.

Los parientes, especialmente los padres y hermanos, de un individuo diagnosticado con Síndrome de Treacher Collins deben ser examinados cuidadosamente porque los casos leves a menudo pasan desapercibidos y no son diagnosticados.

4.1 Diagnóstico prenatal

Las pruebas genéticas moleculares para confirmar un diagnóstico están disponibles a través de laboratorios de investigación académicos y comerciales para detectar mutaciones en los genes TCOF1.

Aproximadamente el 90-95% de los individuos tienen una mutación identificable del gen TCOF1. La mutación se puede detectar antes del nacimiento (prenatalmente), mediante técnicas especiales que nos ayudarán a identificar anomalías durante el desarrollo intrauterino. Permitiendo a los padres tomar las medidas necesarias, y buscar opciones terapéuticas que su hijo requerirá al nacer.

Las indicaciones para el diagnóstico prenatal es la edad materna avanzada y antecedentes familiares con desórdenes hereditarios.

Existen diferentes maneras para realizar el diagnóstico prenatal y se dividen en no invasivas e invasivas.

Las técnicas de diagnóstico prenatal no invasiva encontramos los ultrasonidos o ecografías; en la actualidad y con los avances de la tecnología el ultrasonido nos arroja mejores imágenes para confirmar alteraciones en el desarrollo de un feto (figura 29).^{8, 14,16, 20}

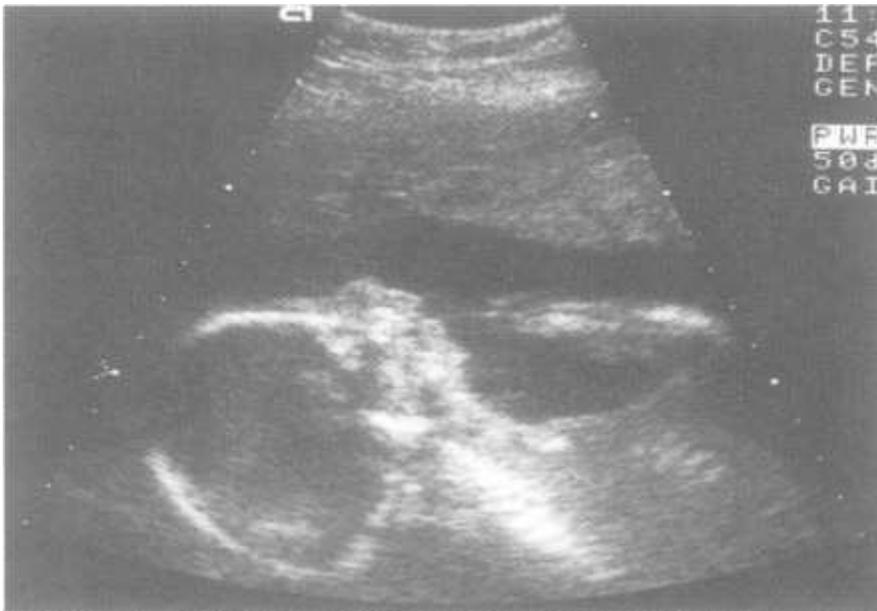


Figura 29 Ultrasonido de un feto de 20 semanas de gestación, presentando micrognatia.

- La ecografía fetal, que usa ondas de sonido reflejadas para crear una imagen del feto en desarrollo, puede revelar hallazgos característicos que sugieren Síndrome de Treacher Collins.^{16, 20}
- Se ha estudiado y comparado, el empleo del ultrasonido 3D, el cual ha tenido mayor sensibilidad que el ultrasonido convencional. El uso del ultrasonido 3D supone entonces la ventaja de ofrecer una imagen más real de la cara del producto, y brindar mejor consejería a los padres para ayudarlos a comprender el padecimiento.

Por otra parte, las técnicas diagnósticas prenatales invasivas son aquellas en las que se invade o se introduce físicamente dentro del espacio o entorno fetal, por ejemplo, pinchar el saco amniótico para extraer líquido. Por lo que todas ellas deben ser realizadas bajo un estricto control de esterilidad.

Estas técnicas deben realizarse durante unas semanas concretas de la gestación, para aumentar las posibilidades de obtener un resultado y al mismo tiempo disminuir el riesgo de aborto y siempre deben ser efectuadas bajo control ecográfico.

Si se quiere realizar estudios cromosómicos, se puede utilizar cualquiera de las técnicas que se mencionan a continuación. Sin embargo, las que suelen ser más recomendables por poderse hacer antes y con mayor experiencia son la biopsia coriónica y la amniocentesis.¹⁶

- **Biopsia de corion**

- Se denomina biopsia de corion a la obtención de vellosidades procedentes del área coriónica de la placenta en desarrollo. Ésta debe ser siempre efectuada bajo control ecográfico, ya sea en forma transcervical o transabdominal, mediante un catéter o una pinza adecuada a la edad gestacional.
- Con fines de diagnóstico prenatal de defectos cromosómicos o enfermedades hereditarias por alteraciones del ADN, la edad gestacional óptima se sitúa entre las 11-12 semanas de gestación.
- Las vellosidades coriónicas son un excelente material para efectuar estudios moleculares de ADN y determinaciones enzimáticas.

- **Amniocentesis**

- Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante punción transabdominal bajo control ecográfico.
- Con fines de diagnósticos cromosómicos o enfermedades hereditarias por alteraciones del ADN, habitualmente se realiza entre las 14 – 20 semanas de gestación, (idealmente entre las 15 – 17 semanas de gestación), obteniéndose entre 15 y 20 ml de líquido amniótico.

- **Funiculocentesis u obtención de sangre fetal**
 - Consiste en la obtención de sangre fetal mediante punción directa de los vasos funiculares bajo control ecográfico.
 - Sus principales aplicaciones son: el estudio rápido de los cromosomas del feto (el resultado puede obtenerse entre las 24 – 48 horas), el estudio inmunológico del mismo y el estudio de determinadas hemopatías o enfermedades de la sangre.
 - Esta prueba se puede realizar a partir de la semana 20 de gestación hasta el final del embarazo.

- **Embriofetoscopia**
 - La embriofetoscopia consiste en la visualización directa del embrión o feto durante el embarazo a través de un instrumento llamado endoscopio o fetoscopio.
 - Permite detectar malformaciones congénitas y enfermedades hereditarias.

4.2 Diagnóstico de las alteraciones craneofaciales

Los estudios de rayos X especializados confirmaron la presencia y / o el alcance de ciertas anomalías craneofaciales observadas. Por ejemplo, tales pruebas de imagen muestran la pequeñez anormal de la mandíbula (micrognatia) debido al subdesarrollo del hueso de la mandíbula inferior (hipoplasia mandibular), la presencia y / o extensión de la hipoplasia que afecta ciertas partes del cráneo y / o la presencia de malformaciones adicionales del oído que no se pueden ver durante la evaluación clínica

La cefalometría es otro adyuvante en el estudio de este tipo de pacientes. Permite estudiar el comportamiento de crecimiento craneofacial, permitiendo además elaborar estrategias de tratamiento o determinar pronóstico.

La tomografía axial computada es una de las herramientas diagnósticas más ampliamente empleada y recomendada, ya que permite analizar el tejido óseo y blando. La ortopantomografía, la tomografía axial computarizada, tomodensitometría, TAC con reconstrucción 3D y resonancia magnética nuclear son estudios de gabinete con gran utilidad diagnóstica, ya que permiten definir con precisión las alteraciones y pueden ser de gran ayuda para el abordaje quirúrgico posterior. ^{9, 16}

4.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de este padecimiento comprende el grupo de las disostosis craneofaciales, donde se incluyen otras enfermedades raras y complejas, que comparten características similares con el Síndrome de Treacher Collins.

Existen muchas ocasiones, en las que el nivel de expresividad que presenta el síndrome en el neonato, es muy leve o moderado, lo que hace difícil el diagnóstico a primera instancia, por lo que antes de realizar más estudios o el diagnóstico definitivo es preciso tener en mente algunos síndromes que por sus características clínicas, se correlacionan entre sí.^{20, 40}

Síndrome de Nager (disostosis acrofacial, tipo Treacher Collins con anomalías de las extremidades)

- Es un trastorno hereditario raro caracterizado por malformaciones craneofaciales similares a las de los del Síndrome de Treacher Collins que se presentan en asociación con anormalidades de los brazos, las manos y / o los pies.
- Las malformaciones craneofaciales incluyen hipoplasia malar, hipoplasia mandibular, micrognatia, orejas externas hipoplásicas, malformación de los canales auditivos externos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, falta o ausencia de las pestañas inferiores y / o párpados superiores caídos (ptosis).
- Las anomalías de las extremidades incluyen subdesarrollo o ausencia de pulgares, ausencia de uno de los huesos en los antebrazos (radio), fusión anormal de los huesos en los antebrazos (sinostosis radiocubital) y sindactilia.
- El síndrome de Nager generalmente se hereda como una causa de rasgo autosómico dominante en el cromosoma 1q (figura 30).²⁷



Figura 30 Síndrome de Nager

El síndrome de Miller (disostosis acrofacial postaxial)

Es un trastorno hereditario raro que se caracteriza por malformaciones craneofaciales que se producen en asociación con anomalías de los brazos, las manos y / o los pies.

- Las malformaciones craneofaciales incluyen hipoplasia malar, micrognatia, cierre incompleto del techo de la boca (paladar hendido); orejas pequeñas, sobresalientes, "en forma de taza"; y / o ausencia de tejido (colobomas) en los párpados inferiores.
- Existe hipoplasia en miembros, sindactilia, y / o ausencia de ciertos dedos de manos y pies; posicionamiento incorrecto de ciertos dedos de los pies; y / o desarrollo inadecuado y / o fusión anormal de los huesos en los antebrazos (sinóstitosis radiocubital), causando que los antebrazos parezcan excepcionalmente cortos. Anomalías físicas adicionales pueden ocurrir en algunos pacientes (figura 31).

- El síndrome de Miller se hereda como un rasgo autosómico recesivo causado por mutaciones en el cromosoma 16q.^{20, 22}

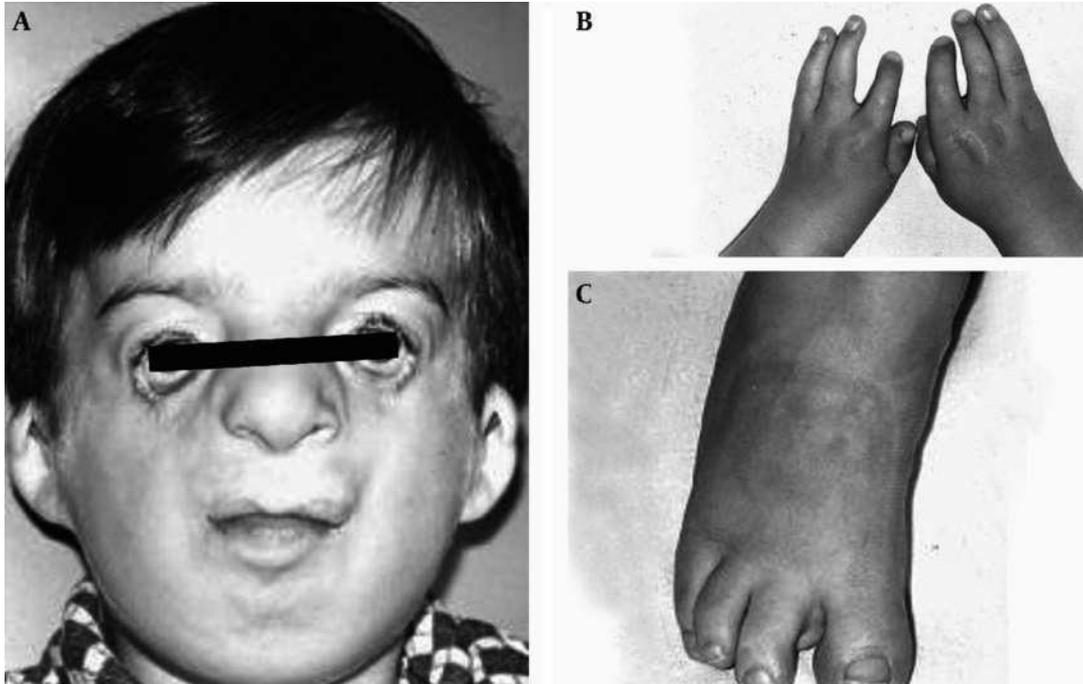


Figura 31 Síndrome de Miller.

El Síndrome de Goldenhar

- Es una displasia óculo-aurículo-vertebral, en el que las características clínicas que aparecen casi siempre son unilaterales; consisten en: microsomía hemifacial, asociado a defectos vertebrales (hemivértebras, hipoplasia y cotillas anormales), y a malformaciones oculares y auditivas (figura 32).^{20, 33, 36}



Figura 32 Síndrome de Goldenhar.

Microsomía hemifacial.

- Es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por anomalías craneofaciales que afectan la mandíbula, la boca y los oídos, además de anomalías craneales extracardíacas de los sistemas cardíaco, esquelético, renal y extremidades (figura 33). ^{20, 33, 36}

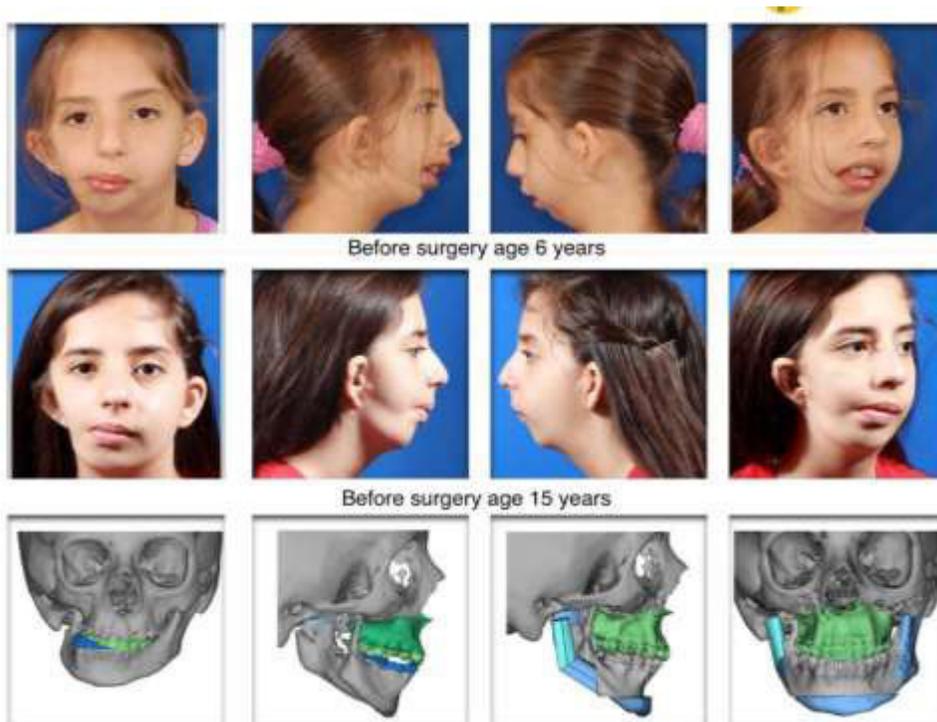


Figura 33 Microsomía hemifacial.

La secuencia de Pierre Robin (Síndrome de Pierre Robin)

- En la secuencia de Pierre Robin, la hipoplasia de la mandíbula da como resultado desplazamiento posterior de la lengua, evitando el cierre del paladar y produciendo una fisura palatina.
- La clásica triada de micrognatia, glosoptosis y obstrucción respiratoria. Esta dificultad respiratoria característica de estos pacientes sobre todo durante el periodo de recién nacidos, está dado por una hipoplasia mandibular que provoca la retroposición lingual, lo que obstruye el paso de aire. 20, 22, 32, 35

4.4 Pronóstico

El pronóstico para las personas que presentan Síndrome de Treacher Collins variará en función de la gravedad que se presente el síndrome.

En las presentaciones más graves, los neonatos nacen con dificultad para respirar, por lo que sería mortal si no hay un equipo especializado en ese momento para tratar los datos de dificultad respiratoria en el recién nacido con Síndrome de Treacher Collins. El diagnóstico precoz es esencial, para tener oportunamente el equipo y opciones de tratamiento para los pacientes que nacen con esta patología.

Cuando la afección es leve y hay un buen tratamiento para corregir las malformaciones craneofaciales que pudieran presentar y un buen manejo de la vía aérea desde el nacimiento, estos pacientes tienen un progreso significativo, junto con el equipo de especialistas y una buena red de apoyo familiar, los pacientes con Síndrome de Treacher Collins crecen hasta convertirse en adultos de inteligencia normal, que se desenvuelven de manera íntegra, tanto personalmente como socialmente.

La atención por medio de la estimulación temprana y fisioterapia llegan a presentar un mejor desarrollo intelectual, física y mentalmente, así como una mejor calidad de vida. Sin embargo es aconsejable que las personas que presentan Síndrome de Treacher Collins y sus familiares lleven un tratamiento psicológico, ya que la mayoría llegan a presentar depresión, y episodios de baja autoestima, debido a su aspecto facial.

Los pacientes con Síndrome de Treacher Collins necesitan una serie de cirugías reconstructivas. En familias con pocos recursos económicos, los

tratamientos suelen ser de alto presupuesto, por lo que pueden acercarse a asociaciones especiales que financian las cirugías más importantes que los pacientes necesitan.

La prevención sólo se puede realizar mediante asesoramiento genético y un diagnóstico prenatal oportuno.

4.5 Consejo genético

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación acerca de los problemas humanos asociados con la ocurrencia, o riesgo de ocurrencia y repetición, de un desorden genético familiar.

Debe ser proporcionado con imparcialidad, para alcanzar la finalidad de ayudar al individuo, o la familia, para afrontar su situación relacionada con la enfermedad, por medio de información clara para comprender los aspectos médicos, modo de herencia y riesgos de repetición que les permita tomar decisiones razonadas acerca del motivo de su consulta.

La finalidad de la información es ayudar al individuo, o a la familia, para afrontar su situación relacionada con la enfermedad por la que consulta. Debido a la complejidad que puede tener su problemática, el asesoramiento genético debe incluir suficiente información, de tal manera que quien la recibe pueda:

- Comprender los aspectos médicos, incluyendo el diagnóstico, curso probable de la enfermedad y manejo posible.
- Apreciar la forma en que la herencia contribuye para producir la enfermedad y en el riesgo de repetición.
- Entender las posibilidades del riesgo de repetición.
- Escoger el curso de acción que parece apropiado debido al riesgo, metas familiares, estándares éticos y religiosos y actuar de acuerdo con esta decisión.
- Hacer el mejor ajuste posible a la patología en un miembro afectado de la familia y/o al riesgo de repetición de este desorden.

El asesoramiento genético se proporciona, en general en todo el mundo, por médicos genetistas o médicos con conocimientos avanzados en genética.

Sin embargo, debido a la diversificación de los motivos por los que se busca asesoría genética, y por los avances recientes en el diagnóstico de patologías con componente genético parcial, este proceso de información se ha extendido a diferentes disciplinas que no son de manejo predominante del genetista.

Los avances en el conocimiento de la genética han creado la necesidad de proporcionar asesoramiento en todas las áreas del cuidado primario de la salud y en especialidades diversas, por lo que se ha abierto la posibilidad de que el asesoramiento genético, al menos en estos campos u otras similares, sea proporcionado en el futuro por médicos u otro personal de salud preparado específicamente para este fin. ^{12, 29}

CAPÍTULO 5 TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN

No hay cura para el Síndrome de Treacher Collins. El tratamiento se dirige a los síntomas específicos que son evidentes en cada individuo.

El tratamiento puede requerir los esfuerzos coordinados de un equipo de especialistas. Los pediatras, otorrinolaringólogos, cirujanos maxilofaciales, odontopediatras, ortodoncistas, cirujanos plásticos, fonoaudiólogos, audiólogos, oftalmólogos, psicólogos, genetistas y otros profesionales de la salud pueden necesitar planificar sistemática y exhaustivamente el tratamiento del niño afectado.

Los médicos monitorean regularmente a las personas con Síndrome de Treacher Collins para detectar ciertas anomalías que pueden estar asociadas con el trastorno. Por ejemplo, la audición de un individuo afectado debe ser monitoreada cuidadosamente para detectar cualquier aparición de pérdida auditiva. La evaluación de la audición de un bebé es crítica. Se debe realizar una evaluación completa y temprana, incluso antes de un año de edad y luego anualmente, para asegurar un desarrollo del habla adecuado.

20, 31

Se usa oftalmoscopia para visualizar el interior del ojo y detectar cualquier posibilidad de deterioro visual. Este examen es importante para asegurar pasos preventivos apropiados y / o tratamiento rápido para aquellos que exhiben anomalías de los ojos en asociación con Síndrome de Treacher Collins (p. ej. colobomas, estrabismo, microftalmia).

Las personas afectadas también deben controlarse por anomalías mandibulares y dentales. La intervención temprana es importante para asegurar que los niños afectados alcancen su potencial.

Los servicios especiales que pueden ser beneficiosos pueden incluir terapia del habla, apoyo social especial y otros servicios médicos, sociales y / o vocacionales. El asesoramiento genético será beneficioso para las personas afectadas y sus familias. ³⁷

Cirugía

En algunos pacientes, puede ser necesaria la reconstrucción quirúrgica de malformaciones craneofaciales.

La cirugía se puede realizar para reparar el paladar hendido, reconstruir la mandíbula o reparar otros huesos en el cráneo (p. ej. huesos malares, complejo cigomático).

Los procedimientos quirúrgicos específicos utilizados y la edad en que se realiza la cirugía dependen de la gravedad de las malformaciones, la salud general y las preferencias personales. Por ejemplo, diferentes anomalías pueden tratarse a diferentes edades.

- El paladar hendido a menudo se corrige alrededor de 1-2 años de edad.
- La reconstrucción cigomática y orbitaria generalmente ocurre alrededor de los 5-7 años de edad.
- La reconstrucción del oído externo e interno usualmente ocurre alrededor de los 6 años de edad.
- El alargamiento o reconstrucción del hueso mandibular (distracción mandibular) puede variar desde recién nacido hasta años de adolescente, dependiendo del grado y la gravedad de la afección.

Las vías respiratorias obstructivas pueden ser un problema grave que no siempre es obvio para los padres o los médicos. Se puede usar un estudio

de sueño o de siesta para ayudar a determinar la gravedad de la obstrucción y puede influir en el plan de tratamiento. En personas gravemente afectadas, se puede insertar un tubo quirúrgicamente en la tráquea para mantener una vía aérea efectiva, un procedimiento llamado traqueostomía. ^{8, 20, 23}

Se puede implantar quirúrgicamente un tubo en el estómago para asegurar que los bebés afectados que experimentan dificultades de alimentación reciban una cantidad suficiente de calorías (gastrostomía).

Se pueden requerir múltiples cirugías para tratar las diversas anomalías craneofaciales potencialmente asociadas con el Síndrome de Treacher Collins. ^{25, 31}

A pesar del número de cirugías, los resultados varían de una persona a otra y el resultado final rara vez es completamente correctivo.

En algunas personas, se puede realizar una operación para ayudar a corregir las malformaciones del oído medio y la pérdida de audición conductiva asociada. Sin embargo, audífonos especializados como audífonos anclados en los huesos (BAHA) pueden ser suficientes en lugar de cirugía en la mayoría de los pacientes.

Los audífonos anclados en los huesos transmiten el sonido directamente a través del hueso hacia el oído interno, evitando el canal auditivo externo y el oído medio (los cuales a menudo se ven afectados en las personas con Síndrome de Treacher Collins) Se puede realizar cirugía reconstructiva para corregir las malformaciones del oído externo por razones estéticas. ^{31,34, 35}

Terapias adicionales

En individuos con Síndrome de Treacher Collins que exhiben anormalidades oculares y discapacidad visual asociada, se pueden usar lentes correctivos, lentes de contacto, cirugía y / u otras técnicas de apoyo para ayudar a mejorar la visión en algunos casos. Se pueden usar dientes artificiales (prótesis totales), implantes dentales, aparatos ortopédicos, cirugía dental y / u otros procedimientos correctivos para corregir anomalías dentales. ^{17, 37}

5.1 Atención bucodental

El Síndrome de Treacher Collins es de gran interés para muchos especialistas entre los que se encuentran: cirujanos dentistas, odontopediatras, ortodoncistas, cirujanos maxilofaciales, entre otros que son parte del tratamiento multidisciplinario que necesitan estos pacientes.

El tratamiento dental de estos pacientes puede ser complejo debido al difícil manejo de los niños con discapacidad auditiva y micrognatia, que a menudo excluyen la atención ambulatoria y requiere anestesia general en algunos casos, es decir, la atención intrahospitalaria.

Los pacientes a menudo requieren cirugía ortognática con impactación maxilar anterior y extrusión maxilar, abriendo así la vía aérea nasofaríngea posterior.

En el tratamiento quirúrgico de la mandíbula o del maxilar, posiblemente sea necesario realizar extracciones, con mayor frecuencia los premolares, este tratamiento de cirugía maxilofacial que busca corregir el apiñamiento dental y la normalización de la inclinación de los incisivos, en la preparación para la reposición estética de los maxilares para restaurar la oclusión y la altura facial, presenta mejores resultados cuando se realiza en combinación con un correcto tratamiento de ortodoncia.

El cirujano dentista proporciona limpiezas dentales con regularidad para evitar caries, ya que estos pacientes presentan displasia o aplasia de glándulas salivales mayores, lo que provoca xerostomía, se requiere de una

revisión cada 3 meses para fluoroterapia para la protección del diente ya que con la hipoplasia del esmalte se unen diversos factores para la acumulación de placa dentobacteriana, por los posibles problemas en órganos como el corazón, será necesario, antes de cualquier procedimiento dental, suministrar antibióticos profilácticos para reducir el riesgo de desarrollo de una endocarditis infecciosa.

En su atención en el sillón dental se buscará la posición de Fowler Intermedia, en la cual el paciente se encuentra sentado y parcialmente reclinado, sus rodillas pueden o no estar recogidas debido a su estado comprometido de vías aéreas. ^{17, 37, 26}

CONCLUSIONES

El Síndrome de Treacher Collins, se caracteriza por tener varias anomalías en cara, cráneo, boca y en algunas ocasiones, puede abarcar más órganos, se clasifica de acuerdo a su grado de severidad dependiendo de las anormalidades que se presenten.

En los últimos años con los avances médicos se ha aumentado la esperanza de vida en pacientes que padecen el Síndrome de Treacher Collins.

Por lo cual se deben conocer las características específicas de los diferentes trastornos, con el fin de realizar una correcta selección de tratamiento, mejorar la calidad de vida del paciente y saber las medidas de prevención que se deben tomar ya que si somos la primera instancia a la que se acerca el paciente debemos saber cómo canalizar al paciente a los diferentes especialistas e instituciones para que tengan una correcta rehabilitación tanto estética como funcional.

Este síndrome carece de tratamiento definitivo, sólo puede aplicarse tratamiento correctivo de las alteraciones faciales, oculares, auditivas y malformaciones del maxilar y/o mandíbula, para la prevención de caries enfermedades periodontales.

El síndrome de Treacher Collins es uno de los trastornos genéticos con mayor número de defectos craneofaciales y bucales, no obstante hace falta estudios de incidencia en nuestro país, ya que se sabe que el número de casos ha aumentado, sin embargo las instituciones públicas no tienen datos estadísticos actualizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Hartsfield JK, Morford LA. Genética y ortodoncia. En Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Huang GJ. Ortodoncia Principios y técnicas actuales. sexta edición. España: Elsevier; 2017; pp. 31-50.
- 2.- Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic factors and orofacial clefting. *Semin Orthod* 2008;14; pp. 103-14.
- 3.- Golbabapour S, Abdulla MA, Hajrezaei M. A concise review on epigenetic regulation: insight into molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2011;12:8661-94.
- 4.- Cerezo A. Bases cromosómicas de las alteraciones genéticas humanas. *Química Clínica* 2007; pp. 26 (4) 224-228.
- 5.- Sandler TW, Langman J. Embriología médica. 13a edición. España: Wolters Kluwer; 2018.
- 6.- Carlson BM. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 5a edición. España: Elsevier Sanunders; 2014.
- 7.- Flores V. Embriología Humana. Bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo. España: Editorial Médica Panamericana; 2015.
- 8.- Palafox D, Ogando-Rivas E, Herrera-Rodríguez D, Queipo G. Malformaciones craneofaciales. De las bases moleculares al tratamiento quirúrgico. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2012; pp.75(1):50-59.
- 9.- Sorolla J. Anomalías craneofaciales. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; pp. 21(1) 5 -15.
- 10.- León H, Saucedo A. Síndrome de Treacher Collins. Reporte de un caso. *Revista mexicana de pediatría México [Internet].* 2010 [citado 25 septiembre 2018]; 77(4): 159-163. Disponible en :<http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2010/sp104f.pdf>

- 11.- Solís Alfonso L. Síndrome de Treacher Collins en una familia cubana. Presentación de caso. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2016;(15(3)); pp.408-417.
- 12.- Pinto Escalante D, Ceballos Quintal J. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. Rev Biomed. 2001;12(3);pp. 186-195.
- 13.- Kadakia S, Helman S, Badhey A, Saman M, Ducic Y. Treacher Collins Syndrome: The genetics of a craniofacial disease. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2014; 78: 893–898.
- 14.-Leyva J.C, Mallarino G. Síndrome de Treacher Collins: revisión de tema y presentación de caso. Univ Méd ISSN 0041-9095. 2014; 55(1): 64-70.
- 15.- Zubieta B, Sánchez P, Castillo R. Enfermedades genéticas y defectos al nacimiento Impacto en la morbilidad y mortalidad pediátrica. Acta Pediatr Mex. 2009;30(4): 220-225.
- 16.- Edwards S.J, Fowlie A, Cust M.P, Liu I.D, Dixon M.J. Prenatal diagnosis in Treacher Collins syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. JMed Genet. 1996; 33(1): 603-606.
- 17.- Ramos Zanchetta LM, Jost P, Peixoto AP, Costa B, da Silva Dalben G. Dental Anomalies in Individuals with Treacher Collins Syndrome Tomographic Analysis. JSM Head Face Med. 2018; 3(2): 1-5.
- 18.- Ellis PE, Dawson M, Dixon M.J. Mutation testing in Treacher Collins Syndrome. Journal of Orthodontics. 2002; 22(4): 293-297.
- 19.- Oliveira A, Ortega M, Ciamponi AL, Guimaraes, AS García, L. Radiological Findings and Dynamic Aspects of Stomatognathic Structures in Treacher Collins Syndrome: Clinical Case Report. Cleft Palate Craniofacial Journal. 2007; 44(6): 678-682.
- 20.- Wulfsburgh EA. Treacher Collins Syndrome. In: NORD Guide to Rare Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.262-273.
- 21.- Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. Gorlin's Syndromes of the Head and Neck. 5ted. New York: Oxford University Press; 2010.

- 22.- Weaver KN, Watt KE, Hufnagel RB, Navajas Acedo J, Linscott LL. Acrofacial Dysostosis, Cincinnati Type, a Mandibulofacial Dysostosis Syndrome with Limb Anomalies Is Caused by POLR1A Dysfunction. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2015 [citado 01 de septiembre 2018]; 6(5):765-774. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929715001123>
- 23.- Plomp RG, Bredero-Boelhouwer HH, Joosten KF. Obstructive sleep apnoea in Treacher Collins syndrome: prevalence, severity and cause. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2018]; 41:696-701. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521672>
- 24.- Conte C, D'Apice MR, Rinaldi F. Novel mutations of TCOF1 gene in European patients with Treacher Collins syndrome. *BMC Med Genet* [Internet]. 2011 [citado 14 de septiembre 2018];12:125. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951868>
- 25.- Mollinedo Patzi M, Quisbert IJ. Síndrome de Treacher Collins. *Revista de Actualización Clínica*. 2014; pp. 46(1): 2437-2441.
- 26.- Srinath, S, Pharm, J. Treacher Collins Syndrome. *Sci & Res*. 2014;6(6): pp. 247-250.
- 27.- Jones KL. Nager syndrome (Nager acrofacial dysostosis syndrome). In: *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006; pp. 288.
- 28.- Dauwerse JG, Dixon J, Seland S. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nat Genet*. 2011; pp. 43(1): 20.
- 29.- Schlump JU, Stein A, Hehr U. Treacher-Collins syndrome: clinical implications for the paediatrician-a new mutation in a severely affected newborn and comparison with three further patients with the same mutation,

and review of the literature. Eur J Pediatr [Internet]. 2012 [citado 07 de septiembre 2018]; pp. 171:1611- 1688. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729243>

30.- Trainor PA, Dixon J, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. Eur J Hum Genet [Internet]. 2009 [citado 20 de septiembre 2018]; pp. 17:275-283. Disponible:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107148>.

31.- Marszalk B Wojcicki P, Kobus K, Trzeciak WH. Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome. J Appl Genet [Internet]. 2004 [citado 16 de septiembre 2018]; pp. 43:223-233. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080178>

32.- Narins B. The Gale Encyclopedia of Genetic Disorders. 2a edición. Farmington Hills, Michigan: Thomson Gale; 2005.

33.- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2a edición. Madrid: Elsevier; 2005.

34.- Neville BW, Douglas DD, Allen CM. Oral and Maxillofacial Pathology. 3a edición. Morgantown Virginia: Elsevier Saunders; 2009.

35.- Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 7a edición. San Francisco, California: Elsevier; 2017.

36.-Gorlin RJ, Cohen M, Hennekam RC. Syndromes of the Head and Neck. 4a edición. Canadá: Oxford University Press; 2001.

37.- Bigenzahn W. Disfunciones orofaciales en la infancia: Diagnóstico, terapia miofuncional y logopedia. Barcelona: Ars Médica; 2004.

38.- Noack KE, Achilleos A, Neben CL, Merrill AE, Trainor PA. The Roles of RNA Polymerase I and III Subunits Polr1c and Polr1d in Craniofacial Development and in Zebrafish Models of Treacher Collins Syndrome. PLoS Genet [Internet]. 2016 [citado 5 de octubre 2018]; 6(3): pp. 1-22.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443/?term=Rare+syndromes+of+the+head+and+face%3A+mandibulofacial+and+acrofacial+dysostoses>

39.- Magalhaes M, Barbosa C, Ruffeil C, Gusmao M. Clinical and imaging correlations of Treacher Collins síndrome: Report of two cases. *Orl Surg, Orl Med. OrlPat, Orl Rad and End.* 2006; pp.103(6).

40.- Marszalek B, Wójcicki P, Kobus K, Trzeciak WH. Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins Síndrome. *J. Appl. Genet.* 2002; pp. 43(2).

41.- Molina F. Treacher Collins syndrome. En: Rodriguez E, Kimmel H, Losee J. *Plastic Surgery: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery.* 4ta edición. New York: Elsevier; 2012; pp. 839-847.

42.- Goldstein J.A. Pediatric Plastic Surgery. En: Zitelli B.J, McIntire S.C, Nowalk, A.J. *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis.* Philadelphia: Elsevier; 2018; pp. 845-867.