



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**DISOSTOSIS MANDIBULOFACIAL. ASPECTOS
GENÉTICOS, MANIFESTACIONES EN CAVIDAD
BUCAL Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ALESSIA GALVÁN CARBAJAL

TUTOR: Esp. JOSÉ GUSTAVO CADENA GONZÁLEZ



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 madre Miriam Verónica Carbajal Sotelo, por tu amor incondicional, por sostenerme y no dejarme caer nunca, por ser mi fortaleza, por ser la inspiración de todos mis logros. Gracias por siempre apoyarme, gracias por siempre creer en mí y darme lo mejor de ti. Gracias por hacer que mi camino en la vida sea más cómodo y liviano. Gracias por ser el cariño, la ternura, la sinceridad, la alegría que he necesitado en cada momento de mi vida. Para mí eres la mejor definición de amor incondicional.

A mi padre Ricardo Galván Sánchez, por siempre comprender cuando llegué a pasar por malos momentos, por estar a mi lado cuando tuve mi primer corazón roto, por siempre velar por mi bien. Estoy orgullosa de ser tu hija y de haber sido bendecida con un ser tan maravilloso como papá. Gracias por entregarme tu vida y tu tiempo. Gracias por ser el hombre de mi vida y el mejor padre que alguien pueda tener, gracias por ser mi fortaleza, gracias por siempre guiarme con tanto amor.

A mis hermanas Brenda Galván Carbajal y Pamela Galván Carbajal, por apoyarme, por siempre sonreírme y abrazarme, por siempre hacerme sentir segura, por las conversaciones y los secretos. Gracias por las risas, por las lágrimas, gracias por siempre animarme aun cuando yo sentía no poder más. Ustedes son el regalo más extraordinario que pudieron hacerme nuestros padres, estar a su lado es una bendición.

A mi abuelita Raquel Galván Sánchez, por ser mi apoyo emocional más fuerte, por ser mi mejor amiga y mi confidente. Gracias por tu amor, por las historias de vida, por la enseñanza, gracias por cuidarme y peinar mi cabello. Gracias por siempre tener una sonrisa para mí y él te amo más bonito que he escuchado, gracias por tus miles de besos y por acobijarme por las noches cuando me dormía contigo. Gracias por siempre creer en mí más de lo que yo llegué a creer en mi misma.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

CAPITULO 1. GENERALIDADES

- 1.1. Principios básicos en genética
 - 1.1.1. Genoma
 - 1.1.2. ADN
 - 1.1.3. Cromosoma
 - 1.1.4. Gen
 - 1.1.5. Locus
 - 1.1.6. Genotipo
 - 1.1.7. Fenotipo
 - 1.1.8. Alteraciones genéticas
- 1.2. Desarrollo embriológico de cabeza y cara
 - 1.2.1. Procesos faciales
 - 1.2.2. Desarrollo de cavidad oral
- 1.3. Clasificación de anomalías craneofaciales
 - 1.3.1. Fisura facial
 - 1.3.2. Encefalocele
 - 1.3.3. Disostosis
 - 1.3.4. Atrofia hemifacial
 - 1.3.5. Neoplasia/hiperplasia
 - 1.3.6. Craneosinostosis

CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

- 2.1. Definición
 - 2.1.1. Cuadro clínico
- 2.2. Epidemiología
- 2.3. Etiopatogenia

CAPÍTULO 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- 3.1. Cráneo y cara
- 3.2. Ojos
- 3.3. Oídos
 - 3.3.1. Sordera
- 3.4. Nariz y alteración en la respiración
- 3.5. Sistema nervioso
- 3.6. Deglución
- 3.7. Manifestaciones bucales

CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICO

- 4.1. Diagnóstico prenatal
 - 4.1.1. Biopsia de corion
 - 4.1.2. Amniocentesis
 - 4.1.3. Obtención de sangre fetal o funiculocentesis
 - 4.1.4. Embriofetoscopia
- 4.2. Auxiliares de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación
 - 4.2.1. Imagenología
 - 4.2.2. Polisomnografía
 - 4.2.3. Exámenes de oído y audición
 - 4.2.4. Pruebas de audiometría
 - 4.2.5. Evaluación de la visión
- 4.3. Diagnóstico diferencial
 - 4.3.1. Síndrome de Goldenhar
 - 4.3.2. Síndrome de Nager y Miller
- 4.4. Pronóstico
- 4.5. Asesoramiento genético
- 4.6. Alternativas de tratamiento y rehabilitación
 - 4.6.1. Atención bucodental

CONCLUSIONES

REFERENCIA

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Treacher Collins o disostosis mandibulofacial es una condición poco común con alteraciones maxilofaciales importantes.

El Síndrome de Treacher Collins es una afección genética inusual que ocurre aproximadamente 1 de cada 50,000 recién nacidos en todo el mundo. Este Síndrome también se conoce como disostosis mandibulofacial o síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein.

En este síndrome se encuentran anomalías simétricas bilaterales de las estructuras que surgen del primer y segundo arco branquial. Las anomalías faciales de los tejidos duros y blandos incluyen hipoplasia de los huesos de la cara, malformaciones de oído y malformaciones oculares. El síndrome se caracteriza por una hipoplasia de todas las capas de tejido blando adyacentes y un pseudocoloboma inferolateral del párpado inferior.

También se ha observado ocasionalmente hidrocefalia y retraso psicomotor como parte de este síndrome. Aquellos individuos con síndrome de Treacher Collins muestran estas características físicas con mucha variación entre unos y otros.

La causa del síndrome de Treacher Collins puede encontrarse en mutaciones genéticas que ocurren en los genes TCOF1, POLR1C y POLR1D. Del 81% al 93% de todos los casos se pueden deber a una mutación genética del TCOF1.

Los casos más graves pueden identificarse rápidamente, en cambio los casos donde no es notoria la enfermedad dificulta en gran medida su diagnóstico, normalmente es el cirujano dentista quien tiene el primer encuentro con los pacientes que presentan este síndrome, por eso es

importante identificar estas anomalías y así poder guiar responsablemente al paciente y a la familia brindando información.

OBJETIVO

Objetivo General

Estudiar el Síndrome de Treacher Collins recabando la información más actualizada para este síndrome, así como su diagnóstico y tratamiento.

Objetivo Específico

Describir el síndrome de disostosis mandibulofacial. Identificar las manifestaciones clínicas ya que generalmente el cirujano dentista es el primero en tener contacto con estos pacientes y tiene la responsabilidad de saber identificar estas anomalías.

Por este motivo se mencionan las formas de diagnóstico que se pueden utilizar, y en base a esto dar un mejor tratamiento y así poder dar la información necesaria a la familia para que el paciente tenga una mejor calidad de vida.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES CONCEPTUALES Y MORFOLOGICAS

1.1 Principios en genética

1.1.1 Genoma

El genoma humano se define como el conjunto de material hereditario de un organismo, contiene la información específica para el desarrollo y funcionamiento del mismo y es transferible de generación en generación. El genoma está formado por una doble hélice de ácido desoxirribonucleico (ADN) compuesta por pares de nucleótidos: adenina (A), timina (T), citosina (C), y guanina (G) que se ordenan en pares bases a lo largo de la doble hélice y crean las instrucciones genéticas. Eso quiere decir que el genoma es el depositario de la información que permite que cada organismo se desarrolle y responda a las exigencias impuestas por el medio. ^{1,2}

1.1.2 ADN

El ADN almacena y transmite la información genética, dirige el proceso de síntesis de proteínas, constituye el material genético y forma los genes, que son las unidades funcionales de los cromosomas. ^{1,3}

1.1.3. Cromosoma

Los cromosomas se forman por la condensación del material genético, son los portadores de los elementos hereditarios y están compuestos por una molécula de ADN y proteínas.

Los cromosomas se dividen en unidades más pequeñas denominadas genes. (Figura 1). ^{1 y 4}

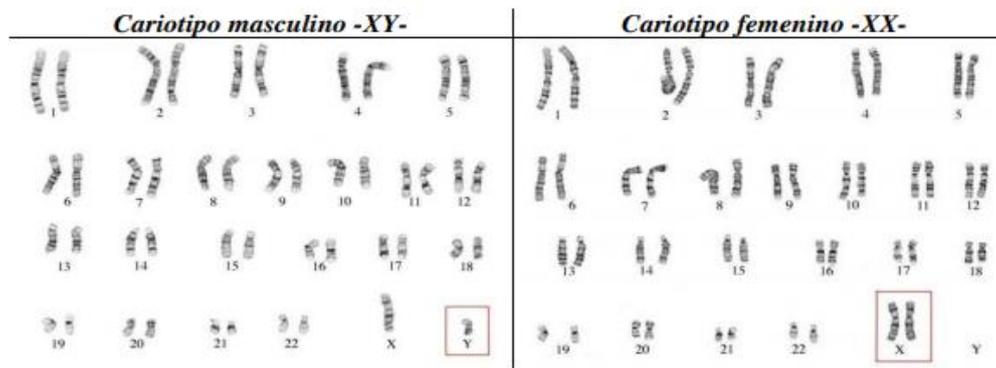


Figura 1. Cariotipo humano. Organización de los cromosomas de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero.

Figura tomada de: Navarro López C. El Cariotipo Humano [Internet]. Mural.uv.es. 2021 [citado 3 marzo 2021].

1.1.4 Gen

Un gen es una pequeña porción de ADN, su función es contener la información específica para determinar una característica única de cada individuo, y se transmiten hereditariamente a partir de los genes del padre y de la madre. Cada persona hereda dos copias de cada gen en el genoma, creando así caracteres comunes entre los padres e hijos, sin embargo, a veces se presentan alteraciones como mutaciones o translocaciones en la información del gen. Dentro del genoma humano cada gen se sitúa específicamente en un locus. ^{1,2,4}

1.1.5 Locus

El termino locus se utiliza para describir una localización genética o una región única dentro de un cromosoma, su plural es loci. Los alelos son genes situados en el mismo locus de un par de cromosomas homólogos. Los cromosomas homólogos provienen de un progenitor diferente, pero contiene la misma información para determinada característica. Una copia es un alelo materno y otro alelo paterno. ^{1,2}

1.1.6 Genotipo

Es el conjunto de genes que contiene un organismo heredado de sus progenitores, la información genética no visible. En organismos diploides, la mitad de los genes se heredan del padre y la otra mitad de la madre.¹

1.1.7 Fenotipo

El fenotipo son todas aquellas características físicas observables de un organismo, estos incluyen características morfológicas y fisiológicas de desarrollo y comportamiento. Ejemplos de fenotipos son: la masa corporal, la coloración, la velocidad de respuesta ante estímulos ambientales (plasticidad), entre otros. Cuando una persona hereda un alelo genético o genotipo con un rasgo específico, pero dicho rasgo no es evidente fenotípicamente, se dice que presenta ausencia de penetrancia en ese individuo o penetrancia incompleta. Una aparición de dos o más rasgos juntos, define un síndrome.^{1,2}

1.1.8 Alteraciones genéticas

Existen diferentes tipos de alteraciones genéticas una de ellas se denomina monosomía; esta se presenta cuando falta uno de los dos cromosomas, materno o paterno. Este tipo de alteración se observa por ejemplo en el síndrome de Turner.

La trisomía, por el contrario, es otro tipo de alteración genética que se presenta cuando hay un cromosoma adicional al materno y paterno que normalmente tiene un individuo, como ejemplo de esta condición podemos mencionar al síndrome de Down.

La translocación es una alteración que ocurre cuando una parte del cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma produciendo un producto de fusión, estas translocaciones cromosómicas se pueden detectar mediante el análisis de cariotipos de las células afectadas. Las

translocaciones se ven típicamente en la leucemia, como ejemplo, leucemia mieloide aguda. ^{1,2,4,23}

La duplicación es un tipo de mutación que ocurre cuando la parte de un cromosoma se copia y hay material genético adicional presente, estas duplicaciones génicas y cromosómicas se producen en todos los organismos. En una enfermedad las copias extras de gen pueden contribuir a la formación de un cáncer. ^{1,2}

La inversión se produce por un cambio de sentido de un fragmento de algún cromosoma, que gira 180° con respecto a su posición inicial. Se clasifican en dos grandes grupos:

1. Paracéntricos: la inversión no incluye el centrómero del cromosoma, solo se ven afectados los genes.
2. Pericéntricos: la mutación si incluye el centrómero, provocando que no solo los genes presenten anomalías, sino que también la estructura del cromosoma se vea afectada. ^{1,2,5}

En el caso específico del Síndrome de Treacher Collins, se presenta una mutación que puede ser el resultado de un error en la copia del ADN durante la división celular, exposición a radiaciones ionizantes, infección por virus, o sustancias químicas denominadas mutágenos. El síndrome de Treacher Collins está causado por una mutación en el gen TCOF1 (5q32-q33.1) que codifica la fosfoproteína nucleolar Treacle, o en los genes POLR1C (6p21.1) y POLR1D (13q12.2), que codifican, para las subunidades I y III de las ARN polimerasas. La transmisión es autosómica dominante con una penetrancia del 90% y una expresividad variable, incluso entre individuos de una misma familia. ^{1,2,5}

1.2 Desarrollo embriológico de cabeza y cara

1.2.1 Procesos faciales

Los términos de desarrollo y crecimiento se usan para indicar una serie de cambios de volumen, forma y peso por las que pasa un organismo desde la fecundación hasta la etapa adulta, y de ahí a la vejez y la senectud.

Crecimiento: es el resultado de la división celular y el producto de la actividad biológica. El crecimiento puede resultar en un aumento o disminución de talla, peso, textura, pero siempre es un cambio cuantitativo que puede ser medido en centímetros (cm) o gramos (gr).

Desarrollo: es el cambio en las proporciones físicas. Proceso en el cual hay cambios cualitativos y cuantitativos, siendo todos aquellos cambios que ocurren en un ser viviente desde su formación hasta su muerte.^{6,7}

Ambos términos se usan para señalar los cambios físicos, químicos y psicológicos que causan cambios de forma y funciones de todos los tejidos del cuerpo, al igual que las adaptaciones y capacidades del individuo adquiridas en el proceso de madurez e involución.⁶

Los huesos faciales tienen un origen endocondral, principalmente derivados del cartílago del primer y segundo arco faríngeo. El primer arco faríngeo tiene una porción ventral y otra dorsal. La porción dorsal va por debajo y por delante de la región del ojo, creando la maxila, hueso cigomático y parte del hueso temporal. La porción ventral forma el proceso mandibular. El mesénquima rodea el cartílago de Meckel condensándose y osificándose para así convertirse en la mandíbula.

Durante este proceso podemos observar que la cara es pequeña en comparación con el cráneo, por la falta de desarrollo de los senos paranasales y el diminuto tamaño de los huesos. Esto es más evidente en

la maxila, pero al ir erupcionando los dientes y con el desarrollo de las cavidades aéreas la cara va tomando la forma definitiva.

Los huesos del cráneo surgen de las células de la cresta neural y del tejido mesodérmico paraxial, dirigiendo la formación del neurocráneo, la cara y el aparato de la masticación.^{6,7,8}

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

1. Neurocráneo: formado por la bóveda y base craneal creando una cubierta protectora para el encéfalo, su desarrollo es acelerado en las primeras semanas de vida embrionaria.
2. Viscerocráneo: forma los huesos de la cara, los principales elementos que interviene en la formación de la porción visceral son los arcos faríngeos.^{6,9}

Arcos faríngeos

La cresta neural y el mesodermo paraxial formarán prominencias denominadas arcos faríngeos o branquiales, mismos que se desarrollan a partir de la cuarta semana del desarrollo embrionario.

Entre estos arcos se forman depresiones del ectodermo y endodermo que marcan los límites entre los arcos faríngeos, las primeras depresiones se llaman hendiduras faríngeas y las segundas bolsas faríngeas.

Los arcos faríngeos se forman por una barra central de mesénquima proveniente de la cresta neural y del mesodermo paraxial que contienen elementos esqueléticos, nerviosos y vasculares. (Figura 2)^{6,10}

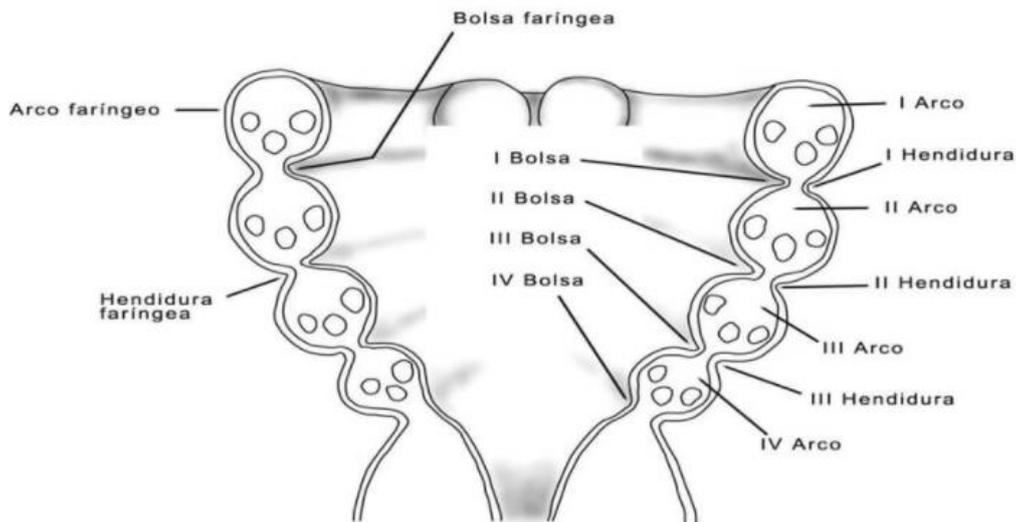


Figura 2. Aspecto horizontal de arcos, hendiduras y bolsas faríngeas o branquiales.
Tomado de: [Internet]. Actaodontologica.com. 2021 [citado 3 mazo 2021].

El ectodermo forma la epidermis de los arcos faríngeos, como carrillos, paladar, fosas nasales, región anterior de la lengua y glándulas salivales. El endodermo forma parte del epitelio de revestimiento faríngeo y participa en la formación de las amígdalas y el parénquima de la tiroides y las paratiroides. La cresta neural forma tejido conjuntivo y esquelético de cada arco faríngeo. El mesodermo paraxial forma la musculatura estriada de los arcos faríngeos y las somitas occipitales que constituyen los músculos de la lengua, el endotelio de los arcos aórticos y los huesos de la base del cráneo.^{6,10,11}

La porción externa de cada arco faríngeo da origen a los siguientes órganos:

- 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 formara el hueso hioides, apófisis estiloides, el estribo y las porciones adyacentes del cuello.

- Tercer arco: cuerno mayor del hioides y parte inferior del cuerpo del hioides.
- Cuarto, quinto y sexto arcos: cartílagos laríngeos (el cricoides, el tiroides, las aritenoides, los corniculados y el cuneiforme).

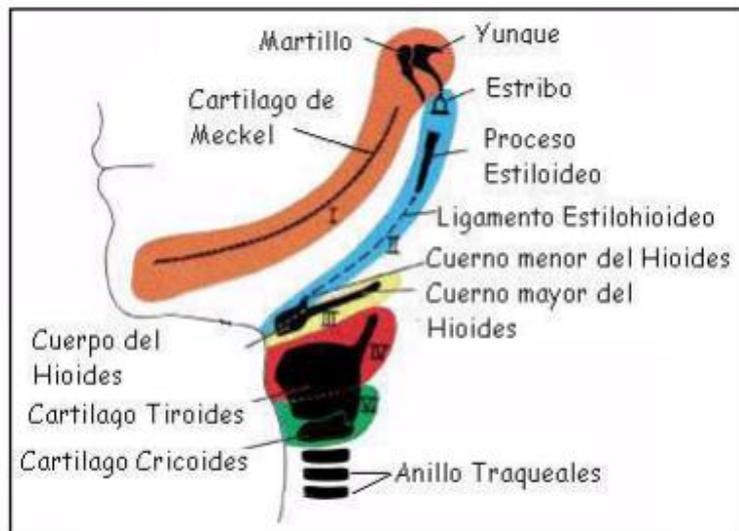


Figura 3. Derivados de los arcos faríngeos. Rojo: derivados del primer arco faríngeo. Azul: derivados del segundo arco faríngeo. Amarillo: derivados del tercer arco faríngeo. Verde: derivados del cuarto arco faríngeo.

Figura tomada de: Molina Montes B. Embriología y Anatomía de la Cavidad Oral y Faringe [Internet]. Seorl.net. 2021 [citado 10 febrero 2021].

Entre cada arco, el endodermo se invagina formando las bolsas faríngeas. Los órganos que forman las bolsas faríngeas son:

- Primera bolsa: el conducto auditivo externo, la membrana timpánica, la trompa de Eustaquio y el oído medio.
- Segunda bolsa: la amígdala palatina.
- Tercera y cuarta bolsas: las glándulas paratiroides y el timo.

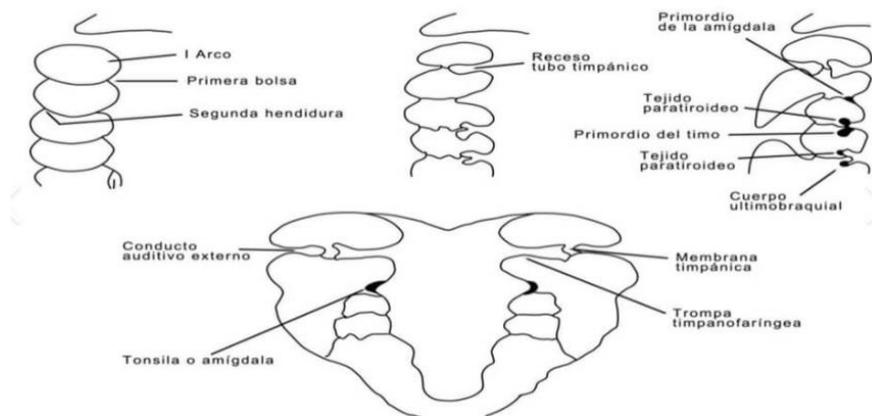


Figura 4. Derivados de las bolsas faríngeas.

Figura tomada de: Rodríguez Ramírez J. Morfogénesis Embrionaria somítica y faríngea: cara y cuello [Internet]. Actaodontologica.com. 2018 [citado 4 marzo 2021].

El desarrollo de la cara se relaciona con el mesodermo del proceso frontonasal y los arcos faríngeos, así como con el ectodermo y endodermo que los reviste.^{10,11}

Entre las estructuras primarias observables en el embrión de 4 a 5 semanas está el estomodeo (invaginación del ectodermo situada en el intestino anterior que dará origen a la boca). Cuando el embrión tiene 42 días de vida se distinguen 5 prominencias mesenquimatosas:

- 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 placodas olfatorias: que quedan separadas del estomodeo por la membrana buconasal y las bolsas faríngeas.
- Proceso maxilar

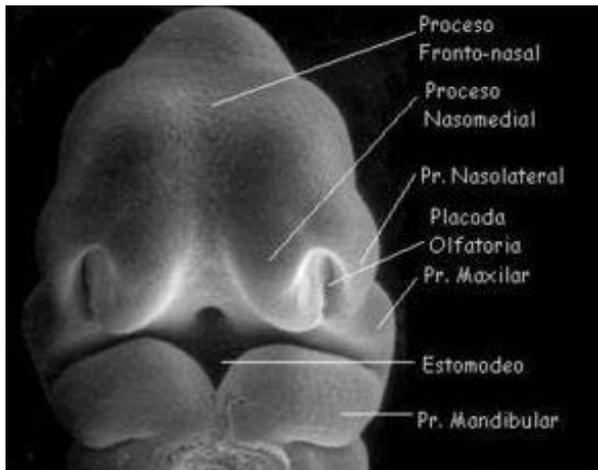


Figura 5. Procesos derivados del primer arco faríngeo.

Figura tomada de: Sboccia O. Resumen: Arcos faríngeos (embriología) | Histología, Biología Celular, Embriología y Genética | Medicina UBA | | Filadd [Internet]. Filadd.com. 2020 [citado 6 febrero 2021].

La inervación que presenta cada región se debe a que los músculos derivados de cada arco branquial son inervados por nervios propios. La inervación se relaciona de la siguiente manera:

- Primer arco branquial: V nervio par craneal o trigémino
- Segundo arco branquial: VII nervio par craneal o facial
- Tercer arco branquial: IX par craneal o glossofaríngeo
- Cuarto, quinto y sexto arcos branquiales: X par craneal o vago

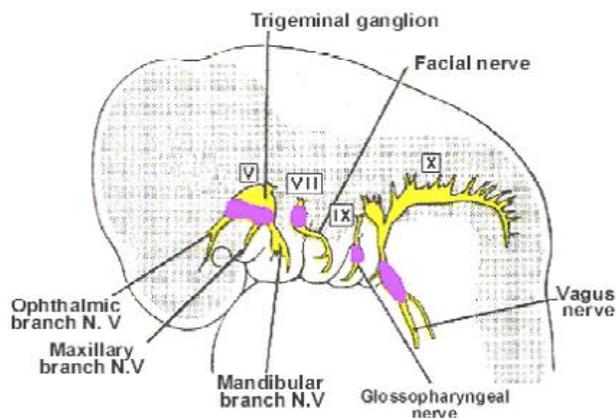


Figura 6. Origen de los nervios craneales derivados de los arcos faríngeos.

Figura tomada de: Desarrollo de la Faringe, la Cara y el Cuello [Internet]. Biodes.fmed.edu.uy. 2005 [citado 4 marzo 2021].

La cara está conformada por los procesos mandibulares, maxilares y el proceso frontonasal, originarios del primer y segundo arco branquial. Del proceso frontonasal derivan el proceso nasomediano y nasolateral que ayudan a delimitar la nariz con el crecimiento de las placodas olfatorias alrededor de los procesos. Estos procesos se aproximan a la parte media de la cara donde se unen y forman el dorso de la nariz, el filtrum (la parte media del labio superior) y el paladar duro (primario), estas estructuras reciben el nombre de segmento intermaxilar. ^{6,10,11,12,13}

Las partes superiores de los procesos maxilares forman las mejillas. El proceso maxilar emite una prolongación en la región interna del filtrum dando origen al labio superior.

Los procesos mandibulares dan origen al labio inferior, mentón y partes inferiores de la mejilla. El mesoderma da origen a la dermis y al tejido subcutáneo; y de los segundos arcos branquiales se derivan los músculos faciales. (Figura 7). ^{10,11,12,13}

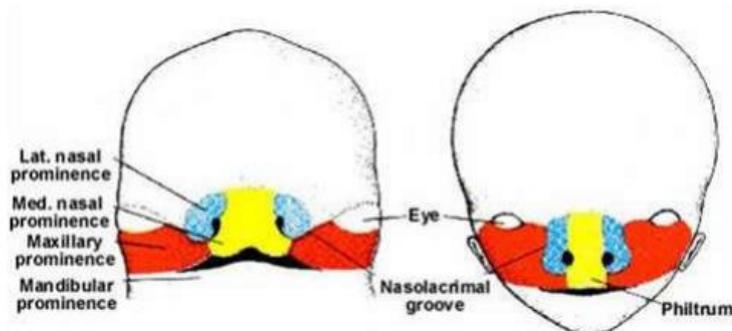


Figura 7. Unión de las prominencias faciales en la línea media.

Figura tomada de: Vila Morales D. Clasificación de las Alteraciones cefalogénicas desde una visión integradora craneomaxilofacial [Internet]. scielo.sld.cu. 2013 [citado 4 marzo 2021].

1.2.2 Desarrollo de cavidad oral

El paladar está constituido por el paladar primario y el paladar secundario. El paladar primario es una pequeña lamina triangular que se desarrolla en la porción media de los procesos nasomedianos (cuya base es anterior). El paladar secundario es aquel que surge de los procesos palatinos, este son dos placas que van uniéndose hasta llegar al centro. Primero la porción anterior uniéndose al paladar primario y eventualmente la parte posterior.^{6,14}

Recordemos que el inicio de esta unión se ve bloqueada por la formación de la lengua ya que queda interpuesta en el camino, posteriormente la lengua desciende al piso de la boca cediendo paso a la unión de los paladares secundarios. En la porción anterior se presenta la osificación del paladar dando origen al paladar duro, a diferencia en la parte posterior donde no se osifica y se le conoce como paladar blando.

La nariz surge por la diferenciación de los procesos nasomediales y nasolaterales que rodean las placodas olfatorias, estas placodas migran al interior del mesodermo superior de la región, formando una cavidad separada de la boca por la membrana oronasal. Estas membranas desaparecen conforme avanza el desarrollo del embrión y las cavidades se comunican por una apertura llamada coana primitiva. La coana definitiva se forma cuando se unen los paladares secundarios. El tabique nasal se forma a partir de la aproximación de las fosas nasales que comprimen al mesodermo, creando así el tabique o septum nasal. Los cornetes superiores y medios se desarrollan como parte del hueso etmoides, mientras que el cornete inferior surge como lámina que conforma la concha nasal. Los senos paranasales surgen como invaginaciones del epitelio nasal en el espesor de los huesos frontales, maxilares, y los huesos etmoides y esfenoides.^{14,15,16}

La boca queda formada por el estomodeo y la parte anterior de la faringe. En la cavidad bucal encontramos las siguientes estructuras con revestimiento del ectodermo:

1. Paladar duro
2. Mejillas
3. Glándulas parótidas
4. Labios
5. Encías
6. Esmalte de los dientes

Las estructuras que poseen revestimiento del endodermo son:

1. Paladar blando
2. Lengua
3. Piso de la boca
4. Parénquima de las glándulas submaxilares y sublinguales

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

La cresta gingival aparece de la misma manera, en el lado interno de los labios. Esta cresta se ubica en el límite de ectodermo, estomodeo y endodermo de la faringe primitiva.^{16,17}

Durante la cuarta semana los esbozos linguales están formados por las dos protuberancias linguales laterales y el tubérculo impar (originado del 1er arco faríngeo). La eminencia hipobranquial o cópula se desarrolla del segundo, tercero y cuarto arco faríngeo.

La inervación e la lengua es la siguiente:

- Parte anterior. Nervio trigémino
- Parte posterior: Nervio glossofaríngeo y nervio vago
- Botones gustativos: nervio facial en la porción anterior, nervios glossofaríngeo y vago en la parte posterior.

La lengua se encuentra 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 será reabsorbida para quedar únicamente con el frenillo como vestigio. ^{13,14,15,16}

1.3 Clasificación de anomalías craneofaciales

Las anomalías craneofaciales son definidas como un conjunto de diversas malformaciones presentes en el desarrollo de los huesos faciales y de la cabeza.

El término médico de anomalías significa “irregularidad” o “diferente de lo normal”. Estas anomalías se encuentran presentes desde el nacimiento (congénitas), pueden ser leves o moderadas y requieren intervención quirúrgica. ^{12, 13}

A lo largo de la historia las malformaciones craneofaciales han interesado a diversas personalidades, quienes han registrado sus observaciones acerca de ellas en sus obras: Hipócrates fue el primero en realizar la primera descripción de malformaciones craneales, asociándose a la sutura involucrada, por su parte Oribasio de Pérgamo, médico particular de Juliano El Apóstata, reportó malformaciones craneales asociadas a deformidades palatinas.

En 1800, Samuel Sommering describió el crecimiento y función de las suturas craneales, 30 años después Otto observó que el cierre prematuro de las suturas, impedía un crecimiento apropiado del cráneo, compensado éste a expensas de las suturas no afectadas.

El médico Rudolf Virchow, introdujo el término de craneosinostosis, definido como una malformación caracterizada por la fusión prematura de una o más suturas craneales, mientras que algunos años después Thomson, realiza estudios de audición en sujetos con malformaciones de oído externo en 1846. Berry describió colobomas, en el parpado inferior en 1889.

En el año 1900, el cirujano y oftalmólogo inglés Edward Treacher Collins reportó a dos pacientes con malformaciones oculares y defectos de los huesos malares, en una reunión de la Sociedad Londinense de Oftalmología, más tarde Franceschetti, Zwahlen y Klein, publicaron una extensa revisión de manifestaciones clínicas en individuos con malformaciones previamente descritas por Collins, asociándose a un síndrome, al que llamaron disostosis mandibulofacial o Síndrome de Treacher Collins. Sin embargo, en diversas regiones europeas es conocido como Síndrome de Franceschetti-Klein.

A partir del siglo XX se realizan avances en el manejo de estos pacientes, y se da origen a las primeras clasificaciones médicas, incluyendo las malformaciones de labio y paladar.

En 1973, en el Segundo Congreso Internacional de Fisura Palatina, realizado en Copenhague, en ese lugar y fecha Paul Tessier, padre de la cirugía craneofacial moderna, creó un sistema de clasificación para describir planos anatómicos a lo largo de los cuales se presentan las hendiduras faciales o fisuras faciales. ^{12,13,18}

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

1. Fisuras faciales/ Encefalocelos/Disostosis
2. Atrofia/Hipoplasia
3. Neoplasias
4. Craneosinostosis
5. Inclasificables

1.3.1 Fisura facial

Las fisuras faciales son las anomalías más frecuentes en las anomalías craneofaciales, la más común es aquella que se presenta paralela al filtrum y puede no comprometer el paladar, conocida también como fisura labio palatina.

En 1976, Tessier describió una clasificación con base anatómica, donde le asignó un número correspondiente a cada malformación en base a su ubicación en relación a línea media sagital. (Figura 8 y 9).

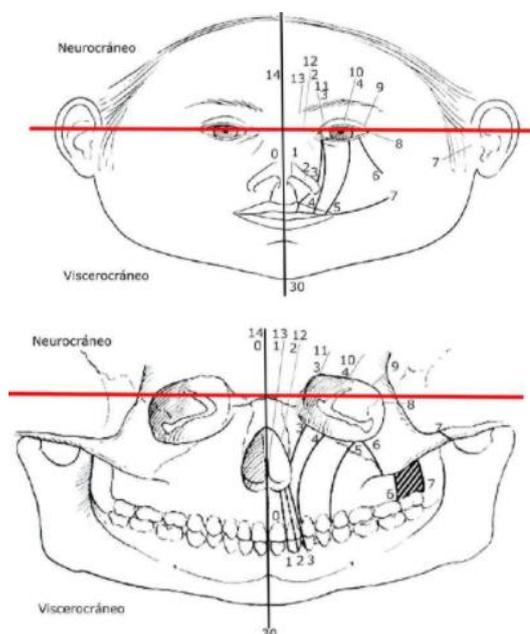


Figura 8. Esquema representativo de las fisuras faciales de Tessier en los tejidos blandos, delimitando las regiones neurocráneo y viscerocráneo.

Figura 9. Clasificación de fisuras faciales por Paul Tessier. Los números del 0 al 7 se encuentran bajo la órbita (fisuras faciales) medial a lateral, el número 8 se encuentra en la porción lateral de la órbita. Los números del 9 al 14 están superiores a la órbita de lateral a medial (fisuras craneales).

Figura tomada de: Vila Morales D. Clasificación de las Alteraciones cefalogénicas desde una visión integradora craneomaxilofacial [Internet]. scielo.sld.cu. 2013 [citado 4 mazo 2021].

Las fisuras comúnmente tienen componentes craneales y faciales. Cuando se localizan medialmente al foramen infraorbitario hay una mayor afectación a tejidos blandos y una mayor afectación ósea cuando se encuentran lateralmente a este punto de referencia.^{18,19,20}

Fisura 0: hendidura caracterizada por la ausencia de tabique premaxilar y nasal con labio leporino medio.

Fisura 3: o fisura oro-naso-ocular esta hendidura se produce en la unión del maxilar embrionario y la prominencia nasal. La hendidura del labio está presente como defecto entre los incisivos, caninos y laterales, típicamente la hendidura abarca la base alar y la región intermedia del canto.

En casos severos, la hendidura puede entrar a la órbita medial del punctum.

Fisura 6: presencia de coloboma en el parpado inferior y ausencia o deficiencia de pestañas, del tercio medial del mismo parpado.

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

Fisura 8: cuadro clínico con ausencia del borde orbitario lateral produciendo una fisura palpebral antimongoloide. Las fisuras del 6 al 8 se presentan con mayor frecuencia en individuos con microsomia facial y Síndrome de Treacher Collins.

Figura 10: alteración o anomalía en la hendidura que abarca desde el hueso frontal hasta cerca del tercio medio de la órbita y el párpado.

Figura 14: o displasia frontonasal, en esta hendidura la raíz suele estar bífida. Las encefaloceles de línea media pueden estar presentes, así como el telecanthus. Sin embargo, la excesiva distancia entre las órbitas puede ser resultado de la inserción anormal de los tendones cantales; las cuencas están excesivamente separadas (hipertelorbitismo).^{10,11,12}

1.3.2 Encefalocele

El encefalocele es una enfermedad rara del desarrollo humano, que normalmente se produce durante la cuarta semana de gestación, este defecto impide el adecuado cierre en el tubo neural y afecta al cerebro dando lugar a una situación extrema como anencefalia (falta de partes del encéfalo o del mismo en su totalidad), si éste se localiza en la columna vertebral provoca espina bífida.

El encefalocele se caracteriza por herniación o protrusión de parte del encéfalo, del líquido cefalorraquídeo o de tejido neural así, como de las meninges hacia el exterior. El saco herniario puede estar cubierto por una capa de piel y cabellos o por una delgada capa meníngea.

Si se protruyen las meninges se denomina meningocele craneal, pero si se protruye el ventrículo se denomina meningohidroencefalocele. (Imagen 10).^{9,10,11}



Imagen 10. Recién nacida donde se observa encefalocele.

Imagen tomada de: Muñoz Cabas D, Hernández G. Encefalocele occipital y reparación quirúrgica: presentación de un caso clínico [Internet]. Medigraphic.com. 2012 [citado 4 marzo 2021].

1.3.3 Disostosis

La disostosis se puede subdividir en dos tipos:

1. Disostosis Mandibulofacial: presenta únicamente defectos craneofaciales con manifestaciones como: nacimiento con hipoplasia maxilar, cigomática y mandibular, también paladar hendido y/o defectos del oído. Ejemplo: Síndrome de Treacher Collins.
2. Disostosis acrofacial: presenta las mismas características que la disostosis mandibulofacial, con la diferencia que hay defectos en las extremidades. Ejemplos: Síndrome de Miller, Síndrome de Nager.^{10,21}

1.3.4 Atrofia hemifacial

Es una enfermedad progresiva de la adolescencia o juventud. Comienza en la zona paramedial de la cara con atrofia del tejido subcutáneo graso, las manifestaciones clínicas son: caída de las pestañas, calvicie anterior y puede existir atrofia ipsilateral de la lengua. Los músculos faciales pierden tamaño, pero conservan su función. Los huesos y cartílagos faciales están poco desarrollados (depende de la edad en la que aparece la

enfermedad). Recordemos que los huesos de la cara no alcanzan el 90% de su tamaño sino hasta los 12-13 años; por lo que, si la enfermedad comienza en la primera infancia, provocará lesiones óseas más importantes.¹⁰

1.3.5 Neoplasia/hiperplasia

Tumores considerados dentro de las anomalías craneofaciales:

- a) Displasia fibrosa ósea o enfermedad de Jaffe-Lichtenstein: es una enfermedad congénita rara benigna de los huesos, resultado de una mutación post-cigótica en el gen GNAS, activador de la proteína Gsa. El hueso normal se ve reemplazado por tejido de aspecto fibroso.
- b) Neurofibromatosis: es un trastorno genético del sistema nervioso, afectando el crecimiento y formación de las células provocando un crecimiento de tumores en los nervios, generalmente los tumores son benignos, pero a veces pueden sufrir transformación maligna.¹⁰

1.3.6 Craneosinostosis

Es la producción de un crecimiento y desarrollo anormal del cráneo, ocasionado por el cierre precoz de una o más suturas craneales. Este concepto agrupa varios tipos según la suturas afectadas y malformaciones asociadas.

La Ley de Virchow, nos ayudara a comprender el cierre prematuro de las suturas, alterando el crecimiento óseo.

Este crecimiento óseo normalmente surge de manera perpendicular a dicha sutura, cuando se cierra precozmente una sutura, el crecimiento se produce de forma compensatoria ocasionando alteración en el volumen o en la morfología del cráneo y de la cara^{10,20,21}. (Figura 11).

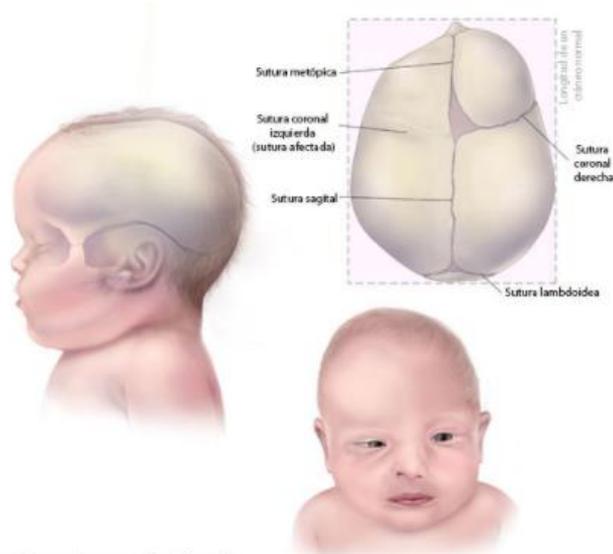


Figura 11. Imagen de craneosinostosis coronal unilateral.

Figura tomada de: Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol.* 2007;110:369-377.

Existe una clasificación creada por David y Poswillo que se divide en dos grupos:

1. No sindromáticas o simples:

- Escafocefalia: cierre precoz y exclusivo de la sutura sagital (separa huesos parietales), el cráneo crece paralelamente a la sutura cerrada e imposibilita el crecimiento transversal. Resultado: cabeza alargada en sentido anteroposterior.¹⁰ (Figura 12).

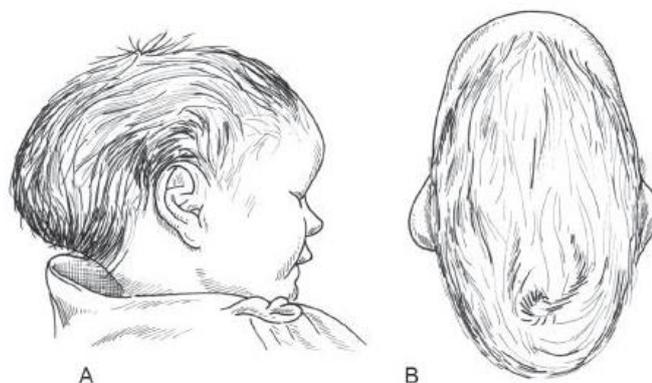


Figura 12. Escafocefalia. 39

- Braquicefalia: cierre precoz y bilateral de la sutura coronal, constituido por dos componentes:
 1. Fronto-temporal: cráneo corto y ancho.
 2. Etmoido-esfenoidal: exoftalmo, hipertelorismo, retrusión del tercio medio facial. (Figura 13).

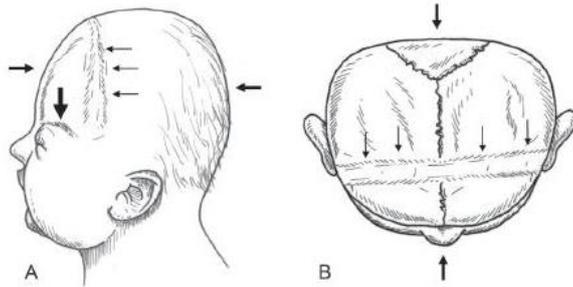


Figura 13. Braquicefalia.

- Trigonocefalia: cierre prematuro de la sutura frontal o metópica. Frente estrecha y prominente en su línea media con forma triangular y se aprecia hipotelorismo.
- Oxicefalia: cierre precoz de todas las suturas del cráneo, cierre prematuro de fontanelas. Esto crea un cráneo pequeño y cuyo diagnóstico diferencial se plantea como microcefalia.
- Plagiocefalia: cierre prematuro limitado a solo una sutura coronal. La deformidad que presenta es asimétrica con aplanamiento del lado afectado e hipoplasia de la órbita correspondiente.¹⁰ (Figura 14).

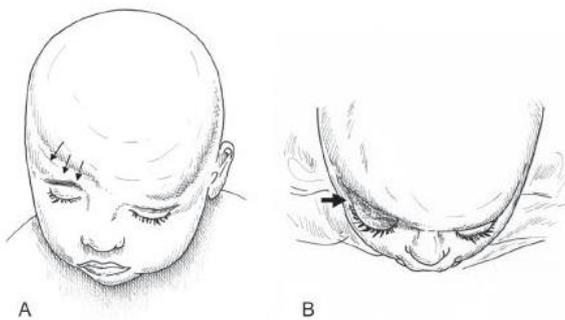


Figura 14. Plagiocefalia coronal derecha. A) Cuando se ve al paciente de frente discretamente por arriba, se aprecia la órbita jalada hacia atrás y hacia adentro (flechas); el reborde casi inexistente

en la parte externa, tiene una inclinación posterior y hacia abajo, la frente esta aplanada y con tracción caudal. B) Desde arriba se nota de forma clara el exorbitismo del ojo del lado enfermo (flecha).

Figura tomada de: Chico Ponce de León F. Craneoestenosis. I. Bases biológicas y análisis de las craneoestenosis no sindromáticas [Internet]. Scielo.org.mx. 2011 [citado 7 febrero 2021].

2. Sindromáticas o complejas, se presentan en las enfermedades de:

- Crouzon
- Apert
- Carpenter
- Chotzen
- Pfeiffer

A través de las últimas dos décadas, finales del Siglo XX y principios del Siglo XXI, las novedosas técnicas de la biología molecular nos han brindado la oportunidad de conocer la complejidad de la morfogénesis craneofacial, para así lograr identificar el papel de varios genes implicados en el desarrollo óseo. En la actualidad existe la posibilidad de realizar diagnósticos oportunos, abordajes multidisciplinarios adecuados, y un mejor conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades.

9,10,20,21

CAPÍTULO 2 SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

2.1 Definición

Es una malformación craneofacial congénita rara, discapacitante e incurable que afecta a dos de cada 100,000 nacimientos. Su causa es una mutación genética del cromosoma 5, que es uno de los que influye en el desarrollo facial. Es un gen dominante que afecta a mujeres y hombres.

Su nombre se debe al cirujano y oftalmólogo inglés Edward Treacher Collins (1862-1932), quien describió sus características esenciales en el año de 1900.¹³

2.1.1 Características físicas

Este síndrome afecta a las personas desde su nacimiento, caracterizándose por la presencia de paladar hendido, labio fisurado, ausencia de pabellones auriculares y malformaciones en los huesos de la cara, como los pómulos y la mandíbula, así como también problemas en la visión y el lenguaje, así también en la respiración y la deglución. Dependiendo la severidad de la malformación, pueden ser corregidas con cirugía. En casos gravemente afectados puede causar la muerte perinatal debido a una vía aérea comprometida.^{13,22}

2.2. Epidemiología

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

En México, según el informe del Consejo Nacional de Población (CONAPO) en 2006, las enfermedades congénitas han aumentado a partir de 1997 y desde entonces ocupan el segundo lugar de las causas de muerte en niños de 1-4 años, la tercera en niños de 5-14 años; y como causa de morbilidad general ocupa el número 20.⁵

El síndrome de Treacher Collins afecta por igual a hombres y mujeres. La prevalencia se estima que esta entre 1 a 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.⁵

La prevalencia de este síndrome, con una nueva mutación, sin antecedentes es de un 60% de los casos, sin embargo, si uno de los padres está afectado por el síndrome existe una probabilidad del 50% de riesgo de transmitir el gen a su hijo.

Existe una alta tasa de mortalidad en estos casos ya que presentan graves problemas respiratorios desde los primeros días de nacimiento. Estas anomalías contribuyen a la dificultad respiratoria o dificultad de alimentación (deglución) que incluyen el estrechamiento u obstrucción de las vías respiratorias nasales (estenosis o atresia de coanas).⁵

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 macizo óseo y de los cartílagos de la cabeza y cara. 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.¹³

El desarrollo craneofacial fetal es una compleja serie de eventos que ocurre entre la tercer y octava semana de gestación. Durante las etapas iniciales se forman cinco procesos faciales:

- Uno frontal
- Dos maxilares
- Dos mandibulares

Dichos procesos se fusionan en la sexta semana de gestación para formar el rostro humano.

Las células de la cresta neural de la zona craneal y vagal dan lugar al ectomesenquima 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. ^{22,23}

La teoría clásica establece que la alteración genética (fisura) ocurre cuando el proceso de fusión se interrumpe. Sin embargo, otras teorías sugieren que la patogénesis está relacionada con el infarto de vasos sanguíneos primordiales, bandas amnióticas, falla de ciertas zonas de desarrollo de la cara, errores en la migración celular, penetración y diferenciación de las mismas.

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 huesos del cráneo y cara, formando hendiduras que generalmente afectan la apertura bucal,

malformación de diversas porciones del oído externo y otras estructuras que se van formando en el mismo tiempo de su desarrollo embriológico.¹³

El síndrome de Treacher Collins puede ser resultado de una penetración mesodérmica insuficiente, que afecta el grosor del tejido blando y conduce a aplasia o hipoplasia maxilar y cigomática.²³

CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías craneofaciales del Síndrome de Treacher Collins tienden a interferir en el desarrollo del complejo cigomático, los pómulos, las mandíbulas, el paladar y la cavidad bucal, lo que puede provocar dificultades respiratorias. De igual manera existen malformaciones oculares como inclinación hacia abajo de la apertura entre los párpados superiores e inferiores, así como también anomalías de las estructuras del oído externo y medio, pudiendo provocar inclusive, la pérdida de la audición.

Ocasionalmente como parte de la afección, se encuentran anomalías cerebrales y conductuales como la microcefalia y el retraso psicomotor. Los síntomas y características pueden variar de una persona a otra. Algunas personas pueden estar tan afectadas como para no ser diagnosticadas y otras pueden desarrollar complicaciones que ponen en riesgo su vida. (Imagen 15).^{23,24}

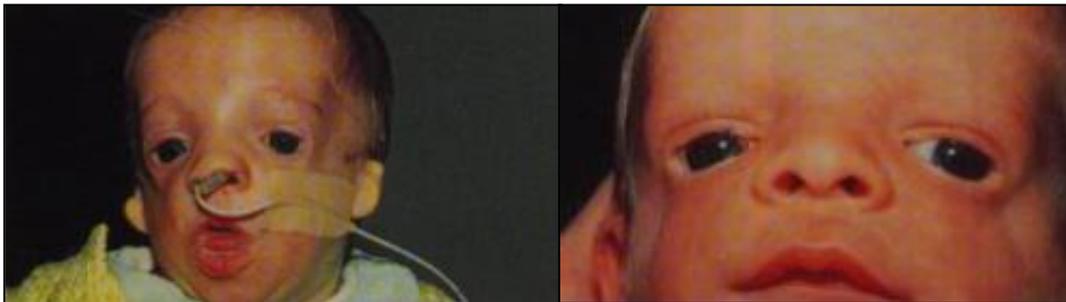


Imagen 15. Menor presenta fisuras palpebrales hacia abajo, coloboma de los párpados inferiores, hipoplasia mandibular, malformación simétrica del oído.

Imagen tomada de: Baraitser M, Winter R. Color atlas of congenital malformation syndromes: Baraitser, Michael.

3.1 Cráneo y cara

Las anomalías del Síndrome de Treacher Collins son simétricas, casi idénticas en ambos lados de la cara. Los pacientes exhiben pómulos subdesarrollados (hipoplásicos) o ausentes, causando que la cara se vea plana o hundida. El hueso de la mandíbula presenta hipoplasia mandibular, ocasionando que la barbilla y la mandíbula se vean más pequeñas de lo normal, a esto se le da el nombre de micrognatia. También se puede presentar subdesarrollo de la garganta (hipoplasia faríngea).^{21,23,24}

Todo lo anterior contribuye a problemas de alimentación (al masticar y deglutir) y o dificultades para respirar durante la primera infancia. La cara presenta un perfil convexo con mentón y mandíbula retrusivas, que está asociado con maloclusión de clase II (sobremordida).^{21,23,24}

El cráneo es dolicocefalo en la gran mayoría de casos y la calvicie es una de las características más frecuentes. Las malformaciones cráneo-orbitocigomáticas incluyen un aumento de valores de protrusión del globo, protrusión de la pared medial y disminución de la longitud de la pared orbitaria lateral.^{7,21,23,24}

El cuerpo del hueso cigomático puede estar ausente, pero es más común que se presente con un aspecto contundente y subdesarrollado, en algunos casos con ausencia completa y sin fusión con los arcos cigomáticos. Los procesos cigomáticos en el hueso frontal y los músculos pterigoideos presentan una marcada hipoplasia, mientras que la porción mastoidea del hueso temporal no está neumatizada y frecuentemente se encuentra esclerótica. El cóndilo mandibular puede presentar una hipoplasia. Los senos paranasales son usualmente pequeños o están completamente ausentes. Aunado a lo anterior, se presenta una reducción de la funcionalidad libre del espacio de la porción nasal, oral y laríngea. (Imagen 16).^{11,13,23,24}



Imagen 16. Menor presenta fisuras palpebrales hacia abajo, coloboma de los párpados inferiores, hipoplasia mandibular, malformación simétrica del oído.

Imagen tomada de: Baraitser M, Winter R. Color atlas of congenital malformation syndromes : Baraitser, Michael.

3.2 Ojos

El síntoma ocular más común es una inclinación hacia abajo de la apertura entre los párpados superior e inferior (fisuras palpebrales).

Los párpados superiores se presentan caídos al costado de las sienas. Esto da la impresión de que los ojos están ligeramente inclinados hacia abajo y fuera de la cara. Los párpados inferiores pueden ser huecos o presentar coloboma palpebral a veces ligeramente hendidos y a menudo carecen de pestañas. Un tercio de los niños con Síndrome de Treacher Collins presentan estrabismo (pérdida del tono muscular del globo ocular), también pueden presentar problemas de visión como miopía, hipermetropía o astigmatismo; mismos que deben identificarse y tratarse a una edad temprana, y conductos lagrimales estrechos (dacriostenosis).

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 estos no contengan la humedad que producen las lágrimas, y como consecuencia los ojos se sequen. (Imagen 17). ^{7,10,11}



Imagen 17. Imagen que nos muestra una de las características del Síndrome de Treacher Collins, con ptosis palpebral y alteraciones oculares.

Imagen tomada de: Collins C, MUNDO E, S.L.U. U. Cinco sentidos por el síndrome de Treacher Collins - El síndrome de Treacher Collin... | Salud | EL MUNDO [Internet]. ELMUNDO. 2021 [cited 10 April 2021].

3.3 Oídos

En cuatro de cada cinco personas afectadas con este síndrome, el pabellón auricular puede presentar alguna imperfección como microtia o anotia. Los canales auditivos pueden ser muy estrechos o estar ausentes. Las alteraciones también pueden afectar los huesecillos del oído medio (el martillo, el yunque y el estribo), causando un déficit auditivo. (Imagen 18).



Imagen 18. Menor síndrome de Treacher Collins.

Imagen tomada de: Pictures T. Treacher Collins Syndrome Pictures | Medical Pictures and Images - (2021 Updated) [Internet]. Emedicalpictures.com. 2021 [cited 14 April 2021].

3.3.1 Sordera

Alrededor del 30 al 50% de las personas con disostosis mandibulofacial tienen alteraciones auditivas. La sordera debe detectarse al nacer, sin embargo, es difícil de identificar en los niños pequeños; puede manifestarse como la falta de reacción a ciertos estímulos o el retraso en

el aprendizaje del habla. Tiene importantes consecuencias para el desarrollo del lenguaje y las posibilidades de comunicación con los demás. Son considerados como pacientes de alto riesgo para tener una hipoacusia, por lo que debe realizarse sistemáticamente un tamizaje auditivo desde el primer día de su nacimiento y tratarse tempranamente con auxiliares auditivos o implantes cocleares.

La pérdida de audición se debe a alteraciones del oído externo o medio, pero el oído interno, así como el nervio auditivo y las regiones del cerebro que permiten recibir los sonidos no presentan alteración. ^{17,20,22,24}

3.4 Nariz y alteración en la respiración

Debido a las anomalías de la cara, las vías respiratorias superiores (narinas, fosas nasales, coanas) son estrechas. Además, la apertura de la boca es limitada y el pequeño tamaño de la mandíbula provoca glosoptosis. Todo esto contribuye a una obstrucción al paso del aire durante la respiración.

Las dificultades respiratorias son especialmente importantes en los recién nacidos, sobre todo cuando duermen y se acuestan boca arriba. Pueden manifestarse como ronquidos, apnea o hipo apnea. También interfiere con la alimentación, evitando que el niño coma adecuadamente.

A veces la dificultad para respirar no es muy aparente y solo ocurre cuando el niño duerme, razón por la cual, en caso de duda, se debe realizar una polisomnografía.

En algunos niños, las coanas son muy estrechas (estenosis) o, excepcionalmente, cerradas (atresia de coanas). Esta alteración se detecta desde el nacimiento cuando la pequeña sonda que ha pasado a las fosas nasales de los recién nacidos se topa con un obstáculo, lo que indica la necesidad de asistencia respiratoria de urgencia y

posteriormente resolver quirúrgicamente la estenosis o la atresia de coanas.

El diagnóstico definitivo se realiza con una tomografía computarizada, donde se observa la obstrucción coanal bilateral, y es confirmado por medio de una nasofibroscopia.

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 intubación endotraqueal o bien una traqueostomía.^{11,22,23,24}

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. El déficit en el desarrollo del habla puede ocurrir debido a la pérdida de la audición, el paladar hendido o las dificultades para producir sonidos debido a la distorsión estructural.²⁴

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

Se recomienda a los familiares que asistan a terapia psicológica, ya que en ocasiones sufren de depresión o baja autoestima, con las consecuencias de una mala o nula socialización y aceptación.^{7,8,28}

3.6 Deglución

Los pacientes afectados con Síndrome de Treacher Collins presentan subdesarrollo de la mandíbula inferior (hipoplasia mandibular) y/o pequeñez anormal de la mandíbula (micrognatia) que contribuyen a problemas de alimentación y/o dificultades respiratorias (insuficiencia respiratoria) durante la primera infancia.

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

Existe también inconvenientes en la deglución, la alimentación del niño se obstaculiza, por ello, en casos graves se requiere el empleo de una sonda gástrica para la nutrición suplementaria. ^{11,13,24}

3.7 Manifestaciones bucales

Como ya se ha mencionado, el Síndrome de Treacher Collins presenta factores como micrognatismo y a veces microretrognatismo e hipoplasia de las estructuras óseas con limitación de la apertura bucal y del proceso masticatorio, debido a la malformación de la articulación temporomandibular. También puede presentarse agnesia dental, los dientes pueden superponerse o estar en mal posición.

Uno de cada tres pacientes también presenta alteraciones en el paladar, que puede ser demasiado profundo o hendido, y/o el paladar blando se puede fisurar (hendidura velar o palatovelar).

Las anomalías dentales aparecen en el 60% de los sujetos afectados, entre ellas está la agenesia que parece afectar más a las mujeres que a los hombres, diastemas, opacidades de esmalte en especial en dentición permanente de incisivos, premolares y molares, hipoplasia de esmalte, teniendo los dientes un color blanco cremoso. También se puede tener

microdoncia, rotaciones, principalmente en incisivos y premolares y una posición ectópica de los dientes. ^{10,11,13,24}

El 33% de estos niños tienen agenesia dental lo cual afecta principalmente:

- Maxilar: los segundos premolares, incisivos laterales y caninos.
- Mandíbula: segundos premolares

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

Frecuentemente se presenta mordida abierta esquelética, distalización de la mandíbula “perfil de pájaro”, erupción ectópica de los primeros molares superiores, mal oclusión e hipoplasia mandibular con una concavidad única en el borde inferior de la mandíbula, que se puede ver bien en la radiografía cefalométrica. El síndrome de Treacher Collins se caracteriza con mayor frecuencia por una dimensión vertical posterior corta y mordida abierta anterior. (Imagen 19). ^{20, 25, 26}



Imagen 19. Paciente con síndrome de Treacher Collins sin cánula de traqueotomía y en periodo de contención tras distracción mandibular.

Imagen tomada de: Martínez Plaza A, Fernández Valadés R. Cambios en la Dimension de la Vía Aérea en pacientes con secuencias de Pierre-Robin asociada a síndromes malformativos tras distracción mandibular [Internet]. Scielo.isciii.es. 2015 [citado 23 enero 2021].

CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO

4.1 Diagnóstico prenatal

Existen diferentes tipos de pruebas para realizar el diagnóstico prenatal y se dividen en invasivas y no invasivas. Entre las no invasivas encontramos el ultrasonido o ecografía que brinda mejor claridad en la imagen. (Imagen 20).



Imagen 20. Ultrasonido de un feto de 20 semanas de gestación que presenta micrognatia. Imagen tomada de: [Internet]. Radnet.bidmc.harvard.edu. 2009 [citado 30 enero 2021].

La ecografía fetal, usa ondas de sonido reflejadas para crear una imagen de un feto en desarrollo, mientras que el ultrasonido 3D ha tenido mayor sensibilidad que el ultrasonido convencional. El uso del ultrasonido 3D nos ofrece una imagen más clara.^{22,27}

Las técnicas diagnósticas prenatales invasivas deben ser realizadas bajo un estricto control de esterilidad, por ejemplo, cuando se extrae líquido del saco amniótico. Estas técnicas deben realizarse en cierto momento de la etapa de gestación para aumentar las posibilidades de un resultado y al mismo tiempo disminuir el riesgo de aborto con ayuda de estudio ecográfico.

Para realizar estudios cromosómicos, suelen ser más recomendables la biopsia coriónica y amniocentesis.^{22,27,28}

1. Biopsia de corion

Es la obtención de vellosidades procedentes del área coriónica de la placenta en desarrollo, ya que estas vellosidades son un excelente material para efectuar estudios moleculares de ADN y determinaciones enzimáticas. Se realiza bajo control ecográfico ya sea transcervical o transabdominal, mediante catéter o una pinza adecuada a la edad gestacional. La edad gestacional optima se efectúa entre la 11-12 semanas de gestación.

2. Amniocentesis

Es la extracción de líquido amniótico mediante una punción transabdominal bajo control ecográfico. Para fines de diagnóstico cromosómico este estudio se realiza entre las 14-20 semanas de gestación.

3. Obtención de sangre fetal o funiculocentesis

Es la obtención de sangre fetal mediante punción directa de los vasos foliculares bajo control ecográfico. Esta prueba se puede realizar a partir de la semana 20 de gestación.

4. Embriofetoscopia

Consiste en la visualización directa del embrión a través de un endoscopio o fetoscopio, permitiendo detectar malformaciones congénitas y enfermedades hereditarias.^{22,27,28}

4.2 Auxiliares de diagnóstico

4.2.1 Imagenología

Existen diferentes técnicas imagenológicas para ayudarnos a establecer un diagnóstico que nos ayude a aclarar las anomalías y evaluar las consecuencias en la respiración, audición y visión. Estos exámenes son:

- Tomografías computarizadas
- Resonancia magnética (IRM)

4.2.2 Polisomnografía

Este examen busca trastornos respiratorios (apneas o hipo apneas) que ocurren durante el sueño. Para realizar este examen, el individuo pasa la noche en un centro especializado con la finalidad de filmarlo colocando unos sensores en su cabeza, pecho y dedos para registrar su ritmo cardiaco, sus movimientos respiratorios, concentración de oxígeno en su sangre y su actividad cerebral. ^{25,26}

4.2.3 Exámenes de oído y audición

La otoscopia es la técnica para explorar las estructuras del oído medio, conocer si hay un proceso de inflamación o detectar si existe alguna enfermedad. El examen del pabellón y el área alrededor de la oreja a simple vista puede mostrar alteración de la misma, estrechamiento o cierre del canal auditivo externo.

Las otoemisiones acústicas (OEA) son sonidos emitidos por la cóclea como resultado de la actividad de las células ciliadas del órgano de Corti, que se dirigen hacia el exterior a través del oído medio, pudiendo ser detectadas en el conducto auditivo externo. Este estudio se realiza colocando una pequeña sonda en el canal externo del oído y emitiendo un sonido que sirve de estimulación y registra las vibraciones producidas en respuesta. Si el sensor detecta vibraciones significa que el oído funciona

bien; por otro lado, si no se detectan vibraciones, como en los pacientes con Síndrome de Treacher Collins, se deben realizar más pruebas.

La medición de potenciales evocados auditivos (PEA) nos permite estudiar la actividad eléctrica del cerebro en respuesta a una señal sonora de intensidad creciente. Se emiten sonidos cortos en los auriculares y la reacción cerebral es grabada por medio de electrodos fijados en la parte superior del cráneo y lóbulos de las orejas.^{9,10,25,26,28}

4.2.4 Pruebas de audiometría

Estos exámenes nos permiten determinar el umbral de audición. Hay dos tipos de pruebas:

1. Pruebas de audiometría tonal donde se envían sonidos de frecuencia variable más o menos agudos y de intensidad creciente.
2. Pruebas de audiometría de voz en las que un dispositivo emite diferentes palabras en diferentes intensidades y el paciente tiene que repetir las, para así poder determinar a qué intensidad la persona puede entender el habla y evaluar el impacto social de la sordera.^{29,30}

4.2.5 Evaluación de la visión

El médico evalúa la capacidad visual de cada ojo utilizando métodos apropiados para la edad, además el estudio de motilidad ocular, la fijación y la visión binocular permite detectar y evaluar estrabismo.^{29,30}

4.3 Diagnóstico diferencial

El síndrome de Treacher Collins puede confundirse con otras enfermedades, el diagnóstico diferencial incluye los síndromes de Nager y de Miller, así como el Síndrome de Goldenhar en su forma bilateral y ligeramente asimétrica.³¹

4.3.1 Síndrome de Goldenhar

Las alteraciones de la cara, los ojos, coloboma del párpado superior y las orejas no afectan bilateralmente la cara (compromiso bilateral asimétrico o unilateral) e incluye además anomalías de las vértebras.^{17,26} (Imagen 21).



Imagen 21. Paciente con síndrome de Goldenhar y apéndices periauriculares.

Imagen tomada de: Guevara Valmaña O, Nahas Combina L. Síndrome de Goldenhar: protocolo de manejo quirúrgico en un centro de referencia [Internet]. Medigraphic.com. 2018.

4.3.2 Síndrome de Nager y Miller

Son dos enfermedades genéticas que causan anomalías faciales bilaterales y simétricas, así como del oído, mismas que pueden parecerse a las que se manifiestan en el Síndrome de Treacher Collins, sin embargo, en este síndrome se encuentran alteraciones de las

extremidades que lo diferencia del Síndrome de Treacher Collins.^{31,32,33}
(Imagen 22).



Imagen 22. Fotografía frontal de un menor con Síndrome de Nager, presenta alteraciones craneofaciales semejantes a las de Síndrome de Treacher Collins, exceptuando por las extremidades.

Imagen tomada de: Barnett I. Síndrome de Nager [Internet]. Positiveexposure.org. 2013 [citado 24 enero 2021].

4.4 Pronóstico

El pronóstico varía en función de la gravedad con que se presenta el Síndrome de Treacher Collins. En los casos más graves los neonatos nacen con dificultad para respirar, por lo que es mortal si no hay un equipo especializado en ese momento para tratar la dificultad respiratoria del neonato. El diagnóstico temprano es esencial para tener oportunamente el equipo y opciones de tratamiento para los pacientes que nazcan con esa patología.

Cuando la afección es leve y existe un buen tratamiento adecuado para corregir las malformaciones los pacientes tienen un progreso significativo, junto con el equipo de especialistas y una buena red de apoyo familiar. La atención de estimulación temprana y fisioterapia los ayuda para desarrollar un mejor desarrollo intelectual, físico y mental al igual que ayudan a mejorar su calidad de vida. Es aconsejable que las personas

que presentan este síndrome y sus familiares cercanos lleven un tratamiento psicológico, ya que la mayoría llega a presentar depresión y episodio de baja autoestima debido a su aspecto físico.

Existen asociaciones especiales que financian las cirugías más importantes de los pacientes que las necesitan, ya que las familias son de bajos recursos económicos. La prevención solo se puede realizar mediante asesoramiento genético y un diagnóstico prenatal oportuno.^{31,32,33}

4.5 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 con la finalidad de ayudar al paciente y a su familia para afrontar su situación relacionada con la enfermedad por medio de información clara para comprender los aspectos médicos. El asesoramiento genético debe ofrecer al paciente y a su familia un diagnóstico claro, el curso probable de la enfermedad y manejo posible, explicar la forma en que la herencia contribuye en la enfermedad y el riesgo hereditario, así como también es útil para decidir el curso de acción apropiado para tratar el síndrome.²⁵

4.6 Alternativas de tratamiento y rehabilitación

Actualmente no existe una cura para el síndrome de Treacher Collins, pero existen tratamientos que pueden controlar sus manifestaciones. En caso de dificultades respiratorias se deben tomar medidas para facilitar la respiración y la alimentación, lo que puede requerir que los neonatos permanezcan hospitalizados semanas o incluso meses. Posteriormente, ciertas alteraciones de la cara, los párpados, las orejas o el paladar pueden corregirse mediante cirugía maxilofacial, cirugía plástica o cirugía otorrinolaringológica. El tratamiento puede requerir los esfuerzos coordinados de un equipo de especialistas: pediatras,

otorrinolaringólogos, cirujanos maxilofaciales, odontopediatras, ortodoncistas, cirujanos plásticos, oftalmólogos, psicólogos, así como otros profesionales de la salud pueden planificar sistemática y exhaustivamente el tratamiento y rehabilitaciones.

Algunos ejemplos más específicos de los especialistas que pueden intervenir en otro manejo son:

- Neurocirujano (cerebro y cráneo)
- Otorrinolaringólogo (problemas de oído, nariz y garganta)
- Audiólogo (capacidad auditiva)
- Oftalmólogo (problemas oculares como coloboma, estrabismo y microftalmia)
- Cirujano plástico/craneofacial (estructuras de la cabeza y cara)
- Cirujano dentista y maxilofacial (dientes y boca)
- Ortodontista (alineación dental)
- Foniatra (problemas del habla)
- Psicólogo (autoestima e interacción social del niño)
- Psiquiatra (depresión y manejo familiar)
- Genetista (entender el riesgo de que su descendencia pueda presentar ese síndrome)
- Trabajo social (canalización a diferentes instituciones)^{13,18,26}

En algunos pacientes puede ser necesaria la reconstrucción quirúrgica de malformaciones craneofaciales. La cirugía puede realizarse para reparar el paladar hendido, reconstruir la mandíbula, o reparar otros huesos en el cráneo (como los huesos malares o el complejo cigomático).

Los procedimientos quirúrgicos realizados y la edad en la que se realiza la cirugía, dependen de la gravedad de las malformaciones. Por ejemplo, diferentes anomalías pueden ser intervenidas quirúrgicamente a diferentes edades:

- Paladar hendido (1-2 años de edad)
- Reconstrucción cigomática y orbitaria (5-7 años)
- Reconstrucción del oído externo e interno (6 años)
- Alargamiento o reconstrucción del hueso mandibular (distracción mandibular) puede variar desde recién nacido hasta la adolescencia, dependiendo el grado y 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 realizar la traqueostomía para mantener una vía aérea libre. Si existe dificultad para comer puede realizarse una gastrostomía.

Se pueden requerir múltiples cirugías para tratar las diversas anomalías craneofaciales potencialmente asociadas con el Síndrome de Treacher Collins. 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 los audífonos anclados en los huesos (BAHA) pueden ser suficientes en lugar de cirugía en la mayoría de los pacientes. Los audífonos anclados en el hueso transmiten el sonido directamente a través del hueso hacia el oído externo por razones estéticas.

En personas con disostosis mandibulofacial que exhiben anormalidades oculares y discapacidad visual asociada, pueden usar lentes correctivos, entes de contacto, cirugía y/u otras técnicas de apoyo para ayudar a mejorar la visión en algunos casos. ^{28,29,32,33}

4.6.1 Atención bucodental

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. Estos pacientes a menudo requieren cirugía ortognática con distracción maxilar anterior y extrusión maxilar, abriendo así la vía aérea nasofaríngea posterior, así como tratamiento quirúrgico de la mandíbula o del maxilar, posiblemente sea necesario realizar extracciones, con mayor frecuencia los premolares, para corregir el apiñamiento dental y la normalización de la inclinación de los incisivos; en la preparación para la reposición estética de los maxilares y así restaurar la oclusión y la altura facial. Se presentan mejores resultados cuando se realiza en combinación con un tratamiento de ortodoncia.

El cirujano dentista debe programar limpiezas dentales con regularidad para evitar caries, ya que estos pacientes presentan displasia o aplasia de las glándulas salivales mayores, lo que provoca xerostomía. Se requiere de una revisión cada 3 meses para fluoroterapia con objetivo preventivo ya que la hipoplasia del esmalte, aunada a diversos factores, contribuye a la acumulación de placa dentobacteriana debido a los posibles problemas en órganos como el corazón, probablemente sea necesario suministrar antibióticos profilácticos para reducir el riesgo de desarrollo de una endocarditis infecciosa.

Para la atención dental en el sillón se recomienda utilizar la posición de Fowler intermedia, en la que el paciente se encuentra sentado y parcialmente reclinado con las rodillas recogidas debido a su estado comprometido de vía aéreas. ^{21,24,27,28}

Conclusiones

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

Recapitulando, el manejo de los pacientes con síndrome de Treacher Collins es un manejo multidisciplinario, donde intervienen una gama de especialistas, la intercomunicación es fundamental, ya que esto mejorará sustancialmente la calidad de vida de los pequeños que sufren esta enfermedad.

El conocer la infraestructura de atención médica y odontológica en nuestro entorno es muy importante, ya que si somos a primera instancia dental a la que se acerca el paciente debemos saber cómo canalizar al mismo, a las diferentes instituciones de salud, casi siempre al tercer nivel de atención médica, en el caso específico de la ciudad de México, contamos con instituciones como el Hospital Infantil “Doctor Federico Gómez”, así como el Instituto Nacional de Pediatría, ambos de la Secretaría de Salud, también el Hospital General “Doctor Manuel Gea González” y el Hospital Pediátrico de Peralbillo, entre otros; en cuanto al apoyo perinatal contamos con el Instituto Nacional de Perinatología y el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Si fuese el caso y sean derecho habiente del seguro social o de los trabajadores del estado, pueden ser referidos mediante sus unidades de medicina familiar correspondientes al Centro Médico Nacional Siglo XXI del I.M.S.S. o el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del I.S.S.S.T.E. respectivamente, y así obtener un más adecuado tratamiento y rehabilitación tanto funcional como estético, sin olvidar el aspecto psicológico y emocional del paciente y la familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson Genética en Medicina. 5ª ed. Masson, S.A. 2005.
2. Salamanca F. Citogénica humana: fundamentos y aplicaciones clínicas. Editorial Médica Panamericana 1993.
3. Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic factors and orofacial clefting. Semin Orthod 2008; 14; pp. 103-14.
4. 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.
5. Solari AJ. Genética Humana, Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana 2004.
6. Sandler TW, Langman J. embriología médica. 13ª edición. España: Wolters Kluwer; 2018.
7. Mittman DL, Rodman OG. Mandibulofacial Dysostosis (Treacher Collins Syndrome): a case report. J of the National Medical association; 84 (12)
8. Cruz M, Bosch J. Atlas de Síndromes Pediátricos. ESPAXS, 1998.
9. Regezi JA, Sciubba J. Patología Bucal. 2ª ed. Interamericana McGraw Hill 1995
10. Carlson BM. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 5ª edición. España: Elsevier Saunders; 2014.
11. Flores V. embriología Humana. Bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo. España: Editorial Médica Panamericana; 2015.
12. 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.
13. Sorolla J. anomalías craneofaciales. Rev. Med. Clin. Condes. 2010; pp. 21 (1) 5-15.

14. 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.
15. Wulfsburgh EA. Treacher Collins Syndrome. In: NORD Guide to Rare Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 262-273.
16. Jablonski S. Dictionary of Syndromes & Eponymic Diseases. 2th. Ed. Malabar, Florida. Kneeger Publishing Company 1991
17. Cerezo A. Bases cromosómicas de las alteraciones genéticas humanas. Química Clínica 2007; pp. 26 (4) 224-228.
18. Edwards SJ, Fowlie A, Cust MP, Liu DTY, Young ID, Dixon MJ. Prenatal diagnosis in Treacher Collins Syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. J Med Geneet 1996; 33: 603-606.
19. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. McGraw Hill Interamericana. 2001
20. Dixon MJ, Haan E, Baker E, David D, McKenzie N, Williamson R, Mulley J, Farrall M, Callen D. Association of Treacher Collins Syndrome and Translocation: Exclusion of the Locus from These Candidate Regions. Am. J. hum. Geneet. 1991; 48: 274-280.
21. Mollinedo Patzi M, Quisbert IJ. Síndrome de Trecaher Collins. Revista de Actualización Clínica. 2014; pp. 46 (1): 2437-2441
22. Cohen J, Ghenzzi F, Gongalves L. Prenatal sonographic diagnosis of Treacher Collins Syndrome: a case and review of the literatura. Am. J. PENNATOL 1995;12.
23. Gorlin RJ, Cohen M, Hennekam RC. Syndromes of the Head and Neck. 4ª edición. Canadá: Oxford University Press; 2001.
24. Marszalk B Wojcicki P, Kobus K, Trzeciak WH. Clinical features, treatment and Genetic background of Treacher Collins Syndrome. J Appl Genet. 2002; pp. 43 (2).
25. 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.
26. Posnick J, Ruiz R. Treacher Collins Syndrome: Current Evaluation, Treatment, and Future Directions. Cleft Palate Craniofacial Journal, September 2000;37 (5).
 27. Pinto Escalante D, Ceballos Quintal J. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. Rev Biomed. 2001; 12 (3); pp. 186-195.
 28. Da Silva G, Costa B, Ribeiro M. Prevalence of dental anomalies, ectopic eruption and associated oral malformations in subjects with Treacher Collins Syndrome. Orl Surg, Orl Med. OrlPat, Orl Rad and End. 2006; 101 (5).
 29. Posnick J, Ruiz R. Treacher Collins Syndrome: Current Evaluation, Treatment, and Future Directions. Cleft Palate Craniofacial Journal, September 2000;37 (5).
 30. Pron G, Glloway Ch, Armstrong D, Posnick J. Ear Malformation and Hearins Loss in Patients with Treacher Collins Syndrome. Cleft Palate- Craneofacial J, 1993;30 (1).
 31. Ollveira A, Lairte LM, Clamponi AL, Guimaraes AS, García L. Rdiological Findings and Dynamic aspects of Stomatognathic Structures in Treacher Collins Syndrome: Clinical Report. Cleft Palate Craniofacial Journal. 2007;44 (6)
 32. Magalhaes M, Barbosa C, Ruffeil C, Gusmao M. Clinical and imaging correlations of Treacher Collins Syndrome: Report of two cases. Orl Surg, Orl Med. OrlPat, Orl Rad and End. 2006; 103 (6)
 33. Molina F, Ferrer TF. Los grandes síndromes craneofaciales. Su tratamiento con distracción ósea. Gac. Méd Méx 2005; 141 (5)