



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE MARSHALL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:
ADRIANA PONZANELLI VILLEGAS

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. BEATRIZ ALDAPE BARRIOS
ASESORA DE TESIS
DRA. MARÍA. DE LA LUZ ARENAS SORDO

Alonso
VoBo

MÉXICO, D.F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco a:

La Dra. Beatriz Aldape Barrios, no sólo por haberme enseñado las cosas que ella sabe, sino por haberme enseñado a buscar lo que quiero saber.

A la Dra. María de la Luz Arenas por su gran ayuda y apoyo profesional en la realización de este trabajo.

A la familia Villegas por la ayuda que me brindaron todos estos años.

A la familia Esponda Aguilar por hacer que camine hacia el lado correcto en mi carrera.

A el Dr. Robert J.Gorlin porque siempre estuvo atento a mi llamado y resolvió mis dudas durante la realización de este trabajo.

Al Dr. Alfredo Aguirre por su colaboración para obtener la información.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a todos mis maestros.

Dedico esta tesis a mi madre por haberme dejado la mejor herencia "mi educación".

Al Dr. Víctor Esponda Gaxiola mi maestro

A la Dra. Lourdes Aguilar Laurents por su gran apoyo

A Cristinita por aguantarme y aceptarme como su herma

A Eduardo por ser siempre un amigo incondicional

A mi abuelita, tía Lupita, Jacqueline, tios y familia

A Joaquín Huici

A Pedro, Poncho Pineda, Nili, Claudia, Jéssica, Daniela,

Aurea,Rebeca, Armando,Fernando,Laura.

Al Dr. Carlos Espinoza

A todos mis maestros y todas las personas que me apoyaron.

ÍNDICE

Introducción	5
Capitulo I. Antecedentes históricos	6
Generalidades	11
Características mas frecuentes del síndrome	11
Características evidentes	11
Otras características	12
Embriología	13
Formación del paladar primario, región frontonasal y nariz	17
Reporte de casos	19
Caso 1	19
Caso 2	21
Estudio Fotográfico Caso 1	23
Estudio Fotográfico Caso 2	25
Estudio Radiológico Caso 1y2	27
Conclusiones	29
Glosario	32
Bibliografía	35

INTRODUCCIÓN

El campo de la genética en México ha sido muy olvidado por los dentistas, desgraciadamente es un tema de poco interés en nuestra área a pesar de que su estudio es básico para comprender la vida, pues en ella se proyecta el inicio, el desarrollo, lo normal y patológico de cualquier ser vivo.

Es la obligación del odontólogo estar preparado para poder diagnosticar cualquier anomalía que se presente en general en la cabeza, el cuello y no tener una visión miope concentrándose sólo en la cavidad oral. Es en este punto donde radica la importancia de conocer los síndromes que afectan las áreas cercanas a tratar, además en muchos de ellos encontramos patologías orales.

En este trabajo presento 2 casos clínicos con Síndrome de Marshall, anomalía de la que se han reportado muy pocos casos en la literatura. Hablaré de los antecedentes históricos de este padecimiento, sus características, y la confusión que existe al relacionarlo con otros síndromes. El objetivo principal es mostrarlo como una entidad aislada, es decir sin relación con otras enfermedades (parecidas) tomando como base que no existen estudios científicos que hagan constar lo contrario.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el año de 1958, Don Marshall, en Kamalazoo, Michigan escribió un artículo llamado "reporte de una familia con anomalías oculares y defectos auditivos", en el cual presentó siete individuos parientes entre sí pertenecientes a tres generaciones, los cuales seguían un patrón uniforme de características patológicas, mostrando anomalías congénitas y cataratas juveniles, como se puede ver en la figura.1.

Estos pacientes presentaban un cuadro clínico con miopía, fluido vítreo, desprendimientos de retina en presencia de cristalinos luxados, defectos auditivos y una deformación en la nariz, Marshall sugirió que se trataba de una clase de displasia ectodérmica anhidrótica hereditaria (DEAH), tal vez en un grado patológico menor, o mejor dicho una DEAH incompleta, esta idea surgió de la similitud en la forma de la nariz entre los pacientes presentados por Marshall y los que padecían DEAH, tomando como base que los defectos presentados provenían del ectodermo (anomalías en la evolución y estructuras accesorias) como son los epitelios externos del cuerpo, epitelio oral, el esmalte de los dientes, nervios, el cristalino del ojo incluyendo la retina y el mecanismo del oído interno. (13).



Figura 1 Reporte de una familia con anomalías oculares y defectos auditivos, por Marshall 1951

Marshall mostró un esquema del árbol genealógico de las tres generaciones de esta familia (*figura no 2*) remarcando que las personas afectadas tenían un padre afecta-



Figura 3 Cuatro casos reportados por C.G.Keith, Dobbs, Shaw y Cottrall en el hospital para niños en Londres en 1972.



Figura 4 Caso reportado por Elizabeth Ruppert, en 1970 de un hombre y su hija de 18 meses

Hans Zellweger, y varios publicaron un artículo llamado "el síndrome de Marshall, reporte de una nueva familia" estudiado en la universidad de Iowa en el cual presentaron 4 casos con este patrón patológico y lo marcaron como un nuevo síndrome.. (*figura no. 5*) (24)



Figura 5 Familia con síndrome Marshall reportada por Hans Zellweger

GENERALIDADES

Características más frecuentes del síndrome

El Síndrome de Marshall es un desorden genético que afecta al tejido conjuntivo, donde las áreas comúnmente dañadas son los ojos, cartilagos y estructuras orofaciales (boca y cara), pero la enfermedad tiene características estomatognáticas precisas que permiten identificar al Síndrome de Marshall sin el riesgo de confundirlo con otros síndromes.(15)

Características evidentes

Las personas afectadas presentan una apariencia facial de cara de plato causada por el desarrollo erróneo del hueso etmoides, que también provoca que la fosa craneal anterior sea corta.

La nariz presenta, sin excepción, el puente nasal deprimido ocasionando que la sección media de la cara se vea muy plana, la nariz sea cortita, respingada y en algunos casos el espacio para respirar sea muy pequeño. La miopía es el problema mas común en el síndrome, cuando es severa, provoca problemas graves en los ojos, como desprendimiento de retina y cataratas. Clínicamente se observa proptosis ocular e hipertelorbitismo (rx hipertelorbitismo).

Estos pacientes presentan desde la infancia pérdida auditiva la cual es progresiva hasta llegar a la edad adulta en la que usualmente se detiene.

Otras características

Eventualmente los pacientes presentan los huesos frontales sobresalientes, mandíbula pequeña, ausencia de los huesos de la nariz, paladar hendido, y algunas alteraciones dentales.

En algunos casos, los pacientes presentan repentinamente madurez de las cataratas lo que provoca glaucoma y esto hace imprescindible la cirugía.(4)

Las articulaciones podrían presentar hiperextensibilidad y artritis, así como algunos cambios oseos, pero estas alteraciones se dan en un grado casi insignificante. (16)

EMBRIOLOGÍA

El desarrollo de la cara y la cavidad bucal en el ser humano es muy similar a la de todos los embriones de los vertebrados. El proceso de desarrollo incluye migraciones celulares, interacciones, crecimiento diferencial y diferenciación. Todo esto nos conduce a estructuras de maduración progresiva.

El desarrollo del individuo, así como de sus tejidos faciales inicia en la fecundación del oocito, seguido por una serie de divisiones celulares que dan origen a una masa celular llamada mórula por su forma de mora (*figura 6*).



Figura 6 Mórula

Cuando las mitosis ininterrumpidas hacen que se agrande la mórula, se produce en su interior una cavidad central hueca y se forma el blastocisto, en el cual, se desarrolla una pared interna que forma al embrión y otra externa llamada trofoblasto, que posteriormente contribuirá a la formación de la placenta, implantándose en la pared del útero. (*figura 7*).

En este momento, en el trofoblasto se forman protru-
siones que se fijan en el endometrio hasta conformar dos
capas: el citotrofoblasto interno y el sincitiotrofoblasto o
vellosidad externa. Ambas penetran en el endometrio, re-
cibiendo su nutrición de la pared materna. Durante esta
etapa, ya se han diferenciado las dos cavidades, siendo
una de ellas la cavidad amniótica.

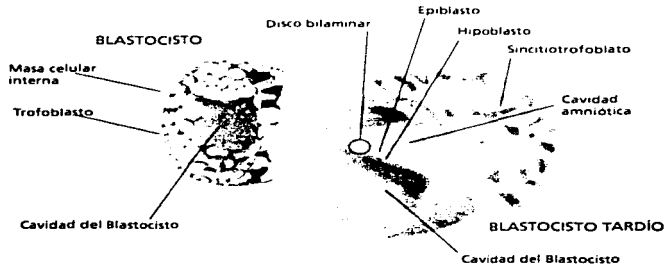


Figura 7 Blastocisto temprano y tardío

Posteriormente, en el proceso de la gastrulación, la
masa celular interna del disco bilaminar se separa en dos
capas: el epiblasto y el hipoblasto. Sólo el epiblasto forma
al embrión, dando lugar a la aparición de las tres capas
germinativas embrionarias: ectodermo, mesodermo y en-

dodermo, en las que se pueden distinguir tres tipos de células. Por su parte, el hipoblasto y otros tejidos celulares constituyen los tejidos de soporte, como lo es la placenta.

La siguiente etapa comprende la formación del disco trilaminar, constituido por las tres capas germinativas embrionarias. Este proceso es llamado gastrulación. Las células que forman la porción medial del epiblasto, también conocida como "surco primitivo", emigran sólo en el interior del propio hipoblasto, forman el endodermo y finalmente, las que permanecen en el epiblasto son las que darán origen al ectodermo (*figura 8*). (5)



Figura 8 Formación del disco trilaminar

La embriogénesis es la siguiente etapa, donde ocurre la diferenciación del neuroectodermo, formación del tubo neural, y separación de la cresta neural, aquí surge el celoma intraembrionario, cavidad que se desarrolla dentro del mesodermo. (*figura 9*)

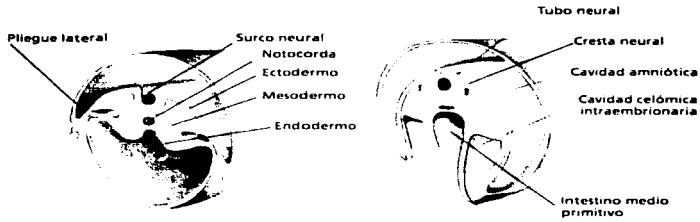


Figura 9 Plegamentos laterales y formación de la cavidad celómica

La organización básica del cuerpo se define como el plegamiento lateral del disco trilaminar, donde surge un plegue lateral en ambos lados del embrión y se expande la cavidad amniótica hacia la línea media ventral.



figura 10 Formación básica del cuerpo

Formación del paladar primario, región frontonasal y nariz

La región frontonasal se forma después de que las células de la cresta han llegado a su futuro lugar en la cara superior y media.

Las primeras estructuras evidentes son las plácodas olfatorias, las cuales, se reconocen como un engrosamiento ectodérmico aparentemente derivado del borde anterior de la placa neural. Los bordes laterales de las plácodas se enroscan hacia adelante promoviendo el desarrollo de la prominencia nasal lateral. Todo este movimiento morfológico y proliferación celular se dirige rápidamente hacia adelante para formar la prominencia nasal media, la cual en el inicio de su desarrollo, se encuentra situada aún más adelante.

Antes de que se lleve a cabo ese contacto, la prominencia maxilar ha crecido hacia adelante de su origen en el extremo proximal del primer arco visceral hundiéndose con la prominencia nasal lateral para hacer contacto temprano con la prominencia nasal media.

Después del desarrollo de la prominencia nasal media, las tres prominencias contribuyen a una separación inicial de la cavidad oral y fosita nasal.

Esta separación comúnmente es llamada paladar primario, formando éste el techo de la cavidad bucal primitiva así como la separación inicial de las cavidades bucal y

nasal. Los derivados del paladar primario formarán después porciones del labio superior maxilar superior y dientes incisivos superiores.(3)

Las láminas del paladar secundario se forman de excrecencias desarrolladas en las prominencias maxilares del primer arco visceral. Estas láminas crecen hacia abajo y al lado de la lengua. En esta etapa la lengua llena parcialmente las cavidades nasales. A la novena semana de gestación, las láminas se elevan y se unen una con otra sobre la lengua.

La fusión de las láminas palatinas requiere alteraciones de los bordes del epitelio en la línea media. Tales alteraciones consisten en la suspensión de la división celular, en cuyo proceso parecen intervenir diferentes ciclos bioquímicos básicos que producen también la pérdida de algunas células del epitelio superficial y la conformación de sustancias superficiales extracelulares, particularmente, glucoproteínas que al parecer favorecen la adherencia entre los bordes de las crestas y el borde inferior del tabique nasal. El destino final de estas células epiteliales restantes es un tema que genera controversia. Algunas parecen morir y finalmente son fagocitadas. La mayor parte del paladar duro y todo el paladar blando se forman del paladar secundario.

Cualquier desarrollo anormal de estas formaciones celulares provoca alteraciones que dan origen a malformaciones físicas.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

El presente caso de estudio fue evaluado en el Instituto Nacional para la Rehabilitación de Niños Ciegos y Débiles Visuales de la Ciudad de México y se refiere a un niño de 9 años, nacido el 7 de diciembre de 1987.

El informante de este caso fue su padre natural: un comerciante de 32 años de edad, originario de Tijuana, Baja California, con escolaridad de primer año de preparatoria, quien al nacer presentó una deformidad del puente nasal y ojos muy grandes, lo que fue diagnosticado posteriormente como Síndrome de Marshall. La madre originaria de México, D.F., tiene 25 años de edad, su ocupación es la prostitución y su escolaridad de primer año de secundaria. Presentó un embarazo de curso normal y nacimiento por medio de cesárea debido a posición fetal inadecuada. Ella señala que el niño lloró inmediatamente al nacer y su peso fue de 2,900 gr. Ella está sana y actualmente no vive con su hijo. Se ha reportado que el abuelo paterno falleció por problemas cardíacos. El resto de tíos, sobrinos y abuelos no presentaron datos patológicos.

Padecimiento congénito, detectado al nacer por parte de la abuela paterna, quien le notó los ojos muy grandes.

Presentó glaucoma a los 3 años de edad, debido a que sufrió un traumatismo que le desprendió la retina y hubo necesidad de operarlo del ojo derecho.

También presentó paladar hendido y se le realizó cirugía de la mucosa del paladar. (*figura 13*) Al hacer pruebas auditivas, se encontró que padece hipoacusia.

El niño habla con dificultad a causa del paladar hendido, pero su desarrollo psicomotor se reporta normal.

Características

Talla: 110 cm. Peso: 21.8 Kg.

Cráneo normocéfalo amplio, cabello bien implantado y grueso, cara redonda con puente nasal deprimido, ojos con proptosis ocular importante e hipertelorismo, hipoplasia media facial, nariz pequeña, boca con cierre de paladar hendido, que alcanzó buen funcionamiento tras la cirugía, en los ojos se aprecia megalocórnea, el ojo izquierdo no percibe luz y en el derecho se aprecia una opacidad central, aunque sí percibe luz. No se encontraron alteraciones en la formación dentaria (*figura 14*). Existe rinolalia e hipoacusia; cuello sin datos patológicos, sistema cardiopulmonar normal, abdomen sin datos patológicos, extremidades bien conformadas, aunque los dedos de las manos se notan cuadrados.

Diagnóstico: Síndrome de Marshall

Etiología: Autosómico dominante, vía paterna. (*véase dinaje en la figura 11, pp. x*)

Caso 2

Se refiere a una niña de 5 años de edad nacida en México, D.F. el 21 de agosto de 1991.

Es hermana del caso No.1 e hija de los mismos padres. El padre y el hermano presentan Síndrome de Marshall. La niña tuvo un nacimiento sin complicaciones que fue atendido en el medio particular. Su peso al nacer fue de 3 kg y midió 49 cm.

Presenta las características fenotípicas del Síndrome de Marshall, tiene la cara redonda, ojos muy prominentes con presencia de glaucoma, pliegue epicanto bilateral, puente nasal muy aplanado, nariz muy pequeña con narinas antevertidas, fusión de dos dientes inferiores, central y lateral derecho. No existe paladar hendido, orejas sin datos patológicos, al parecer oye bien. Asimismo, presenta cuello corto con buena movilidad, sistema cardiopulmonar normal, abdomen sin datos patológicos; en las extremidades existe encurvamiento de antebrazos y muñecas anchas. El resto de su cuerpo se reporta sin datos patológicos.

Diagnóstico: Síndrome de Marshall

Etiología: Autosómico dominante, vía paterna. (véase *dinaje en la figura 11, en la página siguiente*).

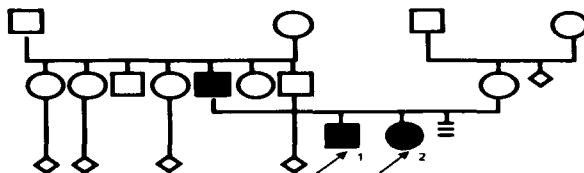


Figura 11 Árbol genealógico de dos generaciones de los casos 1 y 2.

ESTUDIO FOTOGRÁFICO

CASO 1



Figura 12 Vista frontal. Nótese la cara redonda, hipertelorismo y proptosis ocular



Figura 13 Vista lateral. Obsérvese el puente nasal deprimido, craneo normocéfalo amplio, cabello bien implantado e hipoplasia media facial.



Figura 14 Detalle de úvula bifida resultado de la cirugía del paladar hendido

Figura 15 Sin alteraciones en la formación dentaria



ESTUDIO FOTOGRAFICO

CASO 2



Figura 16 Vista frontal. Se observa hipertelorismo, proptosis ocular, cabello bien implantado y narinas antevertidas.



Figura 17 Vista lateral. Se observan orejas sin datos patológicos, puente nasal deprimido y cuello corto.



Figura 18 En esta toma se aprecia proptosis ocular y el puente nasal plano.

Figura 19 Se observa fusión de dos dientes inferiores: central y lateral derecho.



ESTUDIO RADIOLÓGICO CASOS 1 Y 2

A continuación se presenta el estudio radiológico de los casos 1 y 2. Se muestran los huesos nasales deprimidos, y la fosa craneal anterior corta.

1. Radiografías laterales de craneo



Figura 18 Caso 1



Figura 19 Caso 2

2. Radiografía panorámica



Figura 20 Caso 1. Se observan las denticiones infantil y de adulto sin datos patológicos



Figura 21 Caso 2 Se observa fusión de dos dientes: central y lateral derecho.

CONCLUSIONES

Durante muchos años, el Síndrome de Marshall ha sido un tema sumamente controvertido, debido a la incertidumbre para identificarlo como una nueva entidad, una displasia ectodérmica, o bien, relacionarlo con otros síndromes. Como describe Víctor McKusic, "Hasta ahora, lo que se sabe es que se trata de un desorden genético, reflejado en el tejido conjuntivo, transmitido como un gen dominante con expresividad variable".(14)

La idea inicial de que este síndrome y la displasia ectodérmica anhidrótica hereditaria (DEAH) pudieran ser una misma patología, se debió a que la mayoría de los pacientes con DEAH tienen una deformidad nasal externa, que consiste en el acortamiento de la nariz y el puente nasal plano, y además su maxilar no se desarrolla completamente. Esto produce una reducción en la dimensión vertical, lo que clínicamente se manifiesta como cara cóncava deformada "cara de plato" o "cara de bull dog" (13).

Si en 1970 Elizabeth Ruppert dudaba que el síndrome de Marshall fuera una manifestación incompleta de D.E.A.H, (2) actualmente se tiene la certeza de que a pesar de sus similitudes estas entidades patológicas son completamente distintas.(18)

A diferencia de los pacientes con Síndrome de Marshall, los que padecen DEAH presentan las siguientes características: El cabello es escaso y esparcido, o bien, pueden estar exentos de él. también carecen de dientes o tienen solo algunos cónicos y malformados. En casos severos, los infantes con este padecimiento usan dentaduras postizas. La piel es suave, ligeramente húmeda, femenina y arrugada alrededor de los párpados y la boca. Presentan algún tipo de retraso mental y rara vez, aparecen problemas auditivos. El tipo anhidrico es raro. Hay muy pocos casos reportados en la literatura, de los cuales, solo el 12 por ciento son mujeres.(13)

Otro debate que ha perdurado durante mucho tiempo y que sigue vigente en la actualidad es la fuerte relación que le han dado algunos autores al síndrome de Marshall con el síndrome de Stickler publicándolos como si fueran el mismo síndrome.(1)

Esto se debe a que los dos síndromes son desordenes genéticos del tejido conectivo, lo cual produce que en ambas enfermedades las áreas afectadas sean las articulaciones y estructuras orofaciales, presentando signos característicos como proptosis ocular, nariz pequeña con una depresión en el puente nasal, narinas entreveradas, mandíbula y boca pequeña y paladar arqueado. No obstante, entre una y otra enfermedad existen ciertas diferencias.

En el síndrome de Marshall se presenta con mayor frecuencia los problemas de miopía, y cataratas, y con menor frecuencia desprendimiento de retina, hiperextensibilidad, artritis, osteoartritis y paladar hendido, los cuales son mucho mas severos en el síndrome de Stickler. Además en el síndrome de Stickler, la sordera puede ser tan severa como del 100 por ciento o tan mínima como del 20, mientras que en el de Marshall, avanza progresivamente hasta llegar a la edad adulta, en la que se detiene el desarrollo de la sordera, dejando a estos pacientes con 50% de su capacidad auditiva en promedio.

No existe un tratamiento medico para ninguno de los dos síndromes, solo métodos preventivos que se pueden efectuar con base en la identificación del problema, por ejemplo con estudios en la edad infantil en relación a la sordera, para que no se desarrolle tanto, o la posibilidad de corregir las miopías a temprana edad, y tratamiento para cataratas, desprendimiento de retina o paladar hendido.(16)

Con base en las manifestaciones descritas y en virtud de que no existen pruebas genéticas que aseguren que los síndromes de Stickler y Marshall sean la misma patología, considero que se trata de síndromes diferentes, cuyos estudios se deben esclarecer para afirmar o negar que ambas enfermedades provienen del mismo gen.(1)

GLOSARIO

Autosómico dominante: gen que se expresa en una sólo dosis.

Ectodermo (gr. *ektos* fuera; *dermos* piel, es decir, piel externa) o capa germinativa externa. El ectodermo completa la formación de las tres capas germinativas y está constituido por las células que permanecen en el epiblasto. Del ectodermo derivan tejidos como la epidermis (pelo y uñas) y el sistema nervioso central. Cuando las células del mesénquima han migrado y se han vascularizado tras la formación de las "prominencias faciales", comienzan los periodos del desarrollo facial. Los paladares primarios son producto del crecimiento y la fusión de las prominencias faciales.(5)

Endodermo (gr. *endon*, interior) o capa germinativa interna. El extremo anterior (rostral) de la línea primitiva forma la capa germinativa inferior llamada endodermo. Dentro de esta capa se encuentran incluidas las placas medias notocondrales y precordales. Del endodermo se originarán las membranas que revisten las vías respiratorias, digestivas y sus glándulas acompañantes, como son el hígado, páncreas y epitelio de la vejiga.

Endometrio: membrana mucosa de la cavidad uterina.

Etmoides: Hueso criboso o esponjoso pequeño impar y

simétrico encajado en la escotadura etmoidal.

Fenotipo: conjunto de propiedades manifiestas de un organismo.

Glaucoma: enfermedad del ojo así denominada por el color verdoso que toma la pupila caracterizada por el aumento de la presión intraocular, dureza del globo del ojo, atrofia de la papila óptica y ceguera.

Hipertelorismo: separación excesiva entre las órbitas de los ojos debida a una deformidad craneal.

Mesodermo: (gr. mesos, que está en el medio) o capa germinativa intermedia. Del epiblasto migran células mesodérmicas prospectivas para formar la capa germinal media, también denominada mesodermo. La banda intermedia de células mesodérmicas, la notocorda, que se extiende por toda la longitud del embrión induce la formación de la placa neural dentro del ectodermo suprayacente. Además de lo anterior, la notocorda parece ser responsable del desarrollo del plan de organización de la cabeza. El mesodermo produce tejidos importantes, incluida la notocorda, alrededor de la cual, se desarrollan vértebras, tejido conectivo, músculos, riñones y gónadas.

Miopia: defecto de refracción del ojo, en el que los rayos luminosos procedentes de objetos situados a distancia forman el foco antes de llegar a la retina.

Pliegue epicanto: pliegue de la piel que algunas veces cubre el ángulo interno del ojo.

Proptosis: exoftalmia.

Síndrome: serie de síntomas y signos que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado determinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayme, S., Preus, M. *The Marshall and Stickler syndromes: objective rejection of lumping*. J. Med. Genet. 21:34-38, 1984 relacionar los síndromes Marshall y Stickler
2. Boyd, William. *Introducción al estudio de las enfermedades*. Primera edición .1990. Editorial Limusa. Capítulo 12 Enfermedades Hereditarias.
3. SN Baskar *Histología y Embriología Bucal de Orban* pp. 1-12
4. Cor W.R.J. Cremers *Deafnes, myopia, cataract and saddle nose*. pp. 307
5. David H. Cormack *Histología de Ham*. Novena edición 1988. Editorial Harla. pp. 160
6. Fryer, A.E. et. al. 1990 *Exclusion of col2a1 as a candidate gene in a family whith Wagner Stickler syndrome*. J Med Genet, 2:91-3
7. Gardner. *Principios de Genética*. Quinta edición México .1991. Editorial Limusa. Grupo Noriega Editores
8. Geneser. *Histología*. Editorial Panamericana 2a. edición pp.105
9. Gorlin-Goltz. *Síndromes de Cabeza y Cuello*. Tercera edición 1990. New York Oxford. Oxford University Press.

10. Jones, K.L. 1988 *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia; Saunders
11. Keith, C.G. et al; *Abnormal facies, myopia, and short stature*. Arch. Ldis Child. 47:787,1972.
12. Kohji A. Matsui (1995)
E-mail anatomy@www.med.hiroshima-u.ac.jp
13. Marshall, D.:*Ectodermal dysplasia. report of a kindred with ocular abnormalities and hearing defect*. Am. J. Ophthalmol. 45:143,1958
14. Mc.Kusic Victor A. *Mendelian inheritance in man*. Eleventh edition De. Jonhs Hopkins 1994 Volume 1 pag 154780 Baltimore and London.
15. Miller Stephen. *Enfermedades de los ojos, de Parsons* Ed. Interamericana decimosexta edicion 1980
16. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) *Hereditary Hearing Impairment Resource Registry (HHIRR)*.-8-Jan-96.
WWW URL:<http://www.boystown.org/hhirr/>
17. O'Donnell, J.J. et al:Generalizad osseous abnormalities in the Marshall syndrome. In *Gergsma, D.* (ed.):*Cytogenetics, Environment and Malformation Syndromes. Birth Defects:Orig. Art. Ser.*, vol XII, no.5 New York: Alan R. Liss, Inc, for The National Foundation-March of Dimes, 1976, p. 299.
18. Ruppert, E.S. et al: *Hereditary hearing loss with saddle nose and myopia*. Arch Otolaryngol. 92:95, 1970.

19. Sánchez-Monge Enrique Y Nicolás Jouve. *Genética*. Segunda edición. Ediciones Omega, S.A. Barcelona 1989
20. Stratton, R.F., Lee, B., Ramirez, F.: *Marshall Syndrome*. Am.J.Med. Genet. 41:35-38, 1991. MEDLINE UID; 92059168
21. Susuki, Griffiths, Miller, Lewontin. *Genética*. Cuarta edición 1989. Editorial Interamericana pp. 217, 397-398.
22. Temple, I.K. 1989. *Stickler's Syndrome*. J med Genet, 26:119126.
23. Villanueva Díaz G. *Introducción a la oftalmología*. 2a edición De. Salvat 1988 2a edición 1a reimpresión.
24. Zellwer, H. et al: *The Marshall syndrome: Report of a new family*. J.Pediatr. 84:868, 1974.
25. Zollner, *Otorrinolaringología* Ed. Salvat 1a. edición 5a. reimpresión.