

Análise das Síndromes com Dismorfismo em Otorrinolaringologia

Mónica Chiappe de Miscione

Introdução

Habitualmente, atendemos no consultório de ORL pediátrica, pacientes que apresentam patologias usuais, embora exista um número reduzido de consultas por patologias infrequentes, entre elas se encontram as síndromes com dismorfismos ou dismórficas.

As dismorfias, das quais se conhece pouco, existem como anomalias ocorridas durante o desenvolvimento embriológico.

Este conceito provavelmente será atualizado no futuro com o melhor conhecimento do genoma humano.

Na atualidade a divulgação Otorrinolaringológica Pediátrica a respeito desses temas é muito pobre ou se encontra reduzida ao campo da genética. Por isso os especialistas podem contribuir pouco na análise destas doenças.

Assim, algumas delas são denominadas genericamente como síndromes reconhecidas, ou seja, uma série de sinais e sintomas que existem em um mesmo tempo e definem clinicamente um estado de doença congênita e outras são registradas diretamente como patologias “da criança mal formada”.

Mas além das estatísticas daqueles otorrinolaringologistas que trabalham em hospitais pediátricos de referência, a realidade mostra que a maior porcentagem da população infantil do consultório ambulatorial é normal e que a normalidade possui mais variáveis que a anormalidade.³³

Objetivos e formas de apresentação

Temos que conhecer como se apresenta uma anomalia que afeta o campo do desenvolvimento.

Uma disgenesia é um defeito morfológico de um órgão, de uma parte dele ou de uma parte maior do corpo que aparece devido a um processo intrinsecamente anormal do desenvolvimento.^{12, 33}

Para isto deve existir alguma interferência ou alteração no desenvolvimento de certos componentes de transferência de informação no estado embrionário, encarregados de controlar e coordenar o processo de evolução de alguma estrutura complexa do organismo.³³

Os biólogos que estudam exclusivamente a evolução normal da mórula nas primeiras 48 horas, acreditam que as dismorfias seriam malformações primárias.³³

Estas podem ser genéticas, cromossômicas ou embriopatias multifatoriais.³³

As embriopatias multifatoriais envolvem todas aquelas estruturas que aparentemente não dependem exclusivamente da informação genética.^{12, 33} Portanto, as alterações dos componentes do cromossoma ou de um gene poderiam ser registradas com maior precisão.

Em nossos pacientes devem-se registrar três alternativas:

- observar clinicamente uma criança onde um órgão não se formou (disgenesias ou agenesias);
- observar clinicamente uma criança onde o desenvolvimento foi incompleto (palato fissurado, lábio leporino);
- observar clinicamente uma criança onde o desenvolvimento não ocorreu de forma natural (mucopolissacaridose ou alguma das displasias esqueléticas).

A última opção é estatisticamente a que se apresenta com maiores probabilidades na indicação do tratamento.

Existem também as malformações secundárias.

Assim como as primárias têm uma interferência no campo do desenvolvimento intrínseco, as secundárias possuem uma interferência extrínseca conhecida:

- Influência do Rx, radiações, talidomida, álcool, e tóxicos, vírus: rubéola, AIDS, Coxsackie, etc.³³

Sem dúvida, a medicina na primeira metade do século XX foi dominada pela física. Na segunda metade do século, a maior tendência foi química: descobrimento do RNA, DNA, vírus, genes.

É possível que a tendência nesta primeira década do século XXI seja imunogenética. Na atualidade existem terapias gênicas para patologias que envolvem o campo da otorrinolaringologia pediátrica e estão sob controle de protocolos de investigação clínica.¹

Um importante aporte ao conhecimento foi dado pela engenharia de cultura de tecidos. Profissionais da Universidade de Massachusetts Eye and Ear, integrado por Ronald Eavey publicaram estudos sobre o cultura de cartilagem para reimplante do pavilhão auricular.¹

Investigaram a influência dos fatores de crescimento sobre o tecido elástico cartilaginoso humano pediátrico.

Estes são:

- fatores de crescimento fibroblástico básico (basic-FGF) e,
- fator de crescimento transformador beta (TGF- β).

Demonstraram em seus trabalhos que o basic-FGF tem uma enorme possibilidade tanto in vitro como in vivo, de produzir cartilagem auricular humana na população pediátrica, sob processo de bioengenharia. Este se elaboraria a partir de uma pequena amostra de um doador, em curto período e com qualidade similar à cartilagem elástica humana.¹

Ministérios de Saúde Pública restritos como nos EEUU, possuem uma atitude de aceitação com respeito a esses métodos de cultura de cartilagem, devido a ser um processo criado a partir das próprias células do paciente.

Esta é só uma das linhas de investigação. Na atualidade em vários centros do mundo são estudados outros fatores de crescimento.

Outra linha de investigação básica se desenvolveu no departamento de bioengenharia e biociência de Houston, Texas (USA). Foi sintetizado um polímero biológico chamado POLY (ácido fumarínico).

Este polímero durante os primeiros dias in vitro, aumenta sua viscosidade e faz uma rede com efeito “trepadeira” para a neoformação óssea. Colocado posteriormente em uma solução de continuidade óssea, permite que as células do

estroma ósseo se incluem dentro da trepadeira de ácido fumarínico e mineralize e corticalize formando novo osso.

Em muitos casos pode ser necessário construir um “fantasma” para permitir formas adequadas, como na ressecção de tumores do malar.

Nessa instância se realiza uma camada externa com polímero de açúcares que atua somente como molde para permitir implante no espaço ósseo ou cartilaginoso. No processo de reconstrução da articulação têmporo-maxilar é necessário usar a imagem especular da outra articulação para obter a forma desejada.³⁰

Esses são vários dos exemplos utilizados para a terapêutica das displasias e das disgenesias. Aparentemente esta tendência estaria se impondo nesta primeira década do século XXI e possui estreito vínculo com a cirurgia de reconstrução, com as técnicas minimamente invasivas e com as possibilidades de usar navegadores cirúrgicos.³⁰

Nesses momentos é de suma importância que o médico não desconheça esses avanços, assim como não deve desconhecer que nem tudo o que é possível de realizar vale a pena.

É provável, que do total de novos conhecimentos, a maior porcentagem tenha vigência até que surja o próximo.

A informação via Internet viaja a tal velocidade em difusão e em quantidade, que atualmente é o mesmo médico, o encarregado de obtê-la e proporcioná-la a seus pacientes.

Síndromes com patologia otorrinolaringológica

Nas síndromes dismórficas é necessário realizar um exame clínico preciso, pensando na existência dos mesmos. Deverão documentar-se historicamente com Rx , fotografias, estudos de imagem e se deverão descartar outras alterações congênicas coexistentes.³³

A seguir, descreveremos algumas das síndromes que formam parte desta categoria.

Síndrome Artrogrifótica ou Contratura Múltipla Congênita: 3, 7, 9, 18, 28, 34, 35, 45

Incluem-se dentro das alterações neuromusculares.

É uma patologia caracterizada por paralisia intrauterina com rigidez músculo-articular, presente desde a vigésima semana de gestação.

Etiologia: possibilidade de virose intrauterina.

Genética: autossômica dominante. Só 10% é recessivo familiar na forma clínica miogênica (tendência a perpetuar-se na família).

O diagnóstico é realizado por estudo histoquímico do músculo.

Existem mais de 100 formas clínicas diferentes.

Caracterizam-se por apresentar: 3, 7, 9

- > rigidez perinatal que cede progressivamente com o desenvolvimento;
- > dismorfismo e paralisia facial;
- > físsura palatina;
- > arcada palatina pronunciada;
- > rigidez da articulação têmporo-maxilar;
- > alterações da abertura bucal;
- > hipotrofia dos músculos faciais;

- micrognatia;
- disfagia;
- dificuldade respiratória (20% causa de morte);
- pneumonite aspirativa;
- alto risco de hipertermia maligna com anestésicos inalatórios que produzem a lise do músculo estriado. O tratamento farmacológico desta patologia se estabelece com Dantrolene (Dantrium);³²
- Laringe e traquéia normal;
- epiglotite em forma de omega;
- reflexo de sucção débil;
- disfunção esofágica.

Diagnóstico

- clínico
- genético
- endoscópico
- por imagens- tomografia axial computadorizada.

Tratamento^{8, 9, 18}

- prognóstico reservado à evolução clínica
- controle de hipertermia anestésica cirúrgica
- fisioterapia permanente
- fonoterapia
- correção cirúrgica de alterações anatômicas compensatórias.

Osteogênese Imperfeita^{4, 8, 10}

É um defeito congênito do desenvolvimento da fibra colágena, existindo alteração do tecido conjuntivo associado a anormalidades metabólicas severas.

Incidência: 1 de cada 25000 nascido vivos.

Etiologia: a nível molecular parece existir um defeito quantitativo na produção do pró-colágeno tipo 1 como resultado da diminuição da síntese de uma das cadeias fundamentais.

Genética: é autossômica dominante, com variável expressividade e penetrância incompleta. Pode corresponder a uma mutação recente que não tenha memória genética. O paciente afetado por osteogênese imperfeita possui a probabilidade de transmitir à descendência em 50% devido à dominância.

De acordo com o exposto, os pais que não possuem a doença não deveriam preocupar-se com a recorrência da mesma.

Tem sido identificados 2 genes para a osteogênese imperfeita:^{4, 10}

- terminação 1a 1 no cromossoma 17q
- terminação 2 no cromossoma 7q

Alguns autores têm proposto uma relação entre a osteogênese imperfeita e a otosclerose por possível papel do gene terminação 1 na otosclerose. Embora, outros estudos histopatológicos sobre a platina do estribo, mostraram diferenças significativas em ambos casos, não confirmando o antes aqui exposto.^{10, 46, 47}

Apresenta-se em quatro formas clínicas, sendo a mais freqüente a do tipo 1.

Do ponto de vista clínico e genético, a forma clínica tipo 1 e 4, são dominantes (a 4 tem menor fragilidade óssea com ou sem dentinogênese).

O tipo 3 é recessivo como o tipo 2, porém com escleróticas azuis e audição normal. O tipo 2 é letal no período neonatal.

Manifestações clínicas ^{10, 31}

- hipoacusia condutiva, mista ou neurossensorial (rara de ser observada na criança)
- zumbido (mais freqüente no adulto jovem)
- alterações na discriminação da palavra - dificuldade para falar por telefone e para ouvir em lugares ruidosos
- tórax curto e em tonel
- fragilidade óssea
- dentiogênese imperfeita (hiperplasia da polpa com translucidez dos dentes, coloração amarelada, erupção tardia dos dentes e facilidade para cáries)
- escleróticas azuis, estatura baixa
- hiper mobilidade articular e ligamentosa.

Diagnóstico

- clínico
- genético
- fonoaudiológico

Tratamentos

- cuidados paliativos perinatais
- “prótese” ou “aparelho” auditivo (aparelho de amplificação sonora individual)
- fonoterapia
- fisioterapia
- tratamento cirúrgico das alterações
- tratamento clínico com pamidronato. Este tratamento é realizado sob protocolo nos tipos severos de osteogênese imperfeita, de forma endovenosa, por um período suficiente de tempo para obter um impacto favorável sobre a fragilidade óssea, necessitando internação do paciente com contínuo controle clínico.

Neurofibromatose

É uma facomatose (grupo de doenças de origem hereditária) caracterizada por deformações congênitas em várias partes do corpo (especialmente no sistema nervoso central). 11, 21.

Possui 2 formas de apresentação:

- doença tipo 1 (NF1) - Doença de Von Recklighausen;
- doença tipo 2 (NF2).

Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)

A NF1 é uma das alterações genéticas mais freqüentes no ser humano ^{5, 6, 8, 11, 14, 19, 21, 27, 35, 39, 44}

Incidência: 1 de cada 4000 nascidos vivos.

Genética: é uma doença autossômica dominante, com alta penetrância, porém de variável expressividade.

É causada por defeito do gene NF1 (fator de desenvolvimento do nervo)

localizado no cromossoma 17q.^{11,2, 8, 11, 21, 27}

A NF1 inicia-se com manifestações clínicas desde o primeiro ano de vida. Apresenta-se com maior frequência que a NF2. Envolve a via aérea, pele, sistema nervoso e sistema osteoarticular.

Manifestações clínicas^{11, 15, 26, 38, 39, 40, 44, 48}

- manchas cutâneas café com leite
- hipoacusia neurossensorial
- neurinoma do acústico, que é freqüentemente unilateral e aparece só em 5% dos pacientes afetados³⁵
- alargamento bilateral dos condutos auditivos internos
- alta incidência de tumores: gliomas do nervo óptico, que podem levar à cegueira
- nódulos de Lisch na íris durante a puberdade
- atraso no desenvolvimento da aprendizagem e retardo motor
- nódulos subcutâneos múltiplos (principalmente axilares)
- gigantismos craniais e distais (por alterações na informação do nervo periférico).

Neurofibromatose Tipo 2 (NF2)^{11, 20, 29}

- menor frequência de apresentação que a NF1
- as manifestações clínicas não são sempre precoces
- envolve o sistema neuro-otológico (com comprometimento do nervo no conduto auditivo interno)
- apresenta comprometimento visceral.

Genética: doença autossômica dominante com alta penetrância porém com variável expressividade. É causada pela mutação de um tumor supressor gênico no cromossoma 22q12.2.^{11, 20}

Manifestações clínicas^{11, 29, 44}

- hipoacusia neurossensorial sem recrutamento
- em 95% dos casos os neurinomas do acústico são bilaterais e assintomáticos até o adulto jovem. Por isso deve-se realizar controles clínicos periódicos desde a infância
- zumbido
- múltiplas manchas café com leite pequenas
- hepatoesplenomegalia.

Tratamento

- Todos os programas de tratamento se encontram dirigidos para melhorar a qualidade de vida do portador da doença.
- Cirúrgico: a morbimortalidade pode estar associada ao tratamento cirúrgico de grandes e médios tumores, e não a presença única do neurinoma do acústico.
- “Prótese” ou “aparelho” auditivo (aparelho de amplificação sonora individual).
- Tratamento multidisciplinar da patologia coexistente.

Síndrome de Treacher Collins

É conhecida, também, como disostose mandibulofacial

Possui uma ampla variabilidade na apresentação, que faz com que tenha diferentes formas clínicas. Isto leva a possíveis erros diagnósticos.^{13, 42}

Etiologia. É uma doença autossômica dominante com quase 100% de penetrância e alta variabilidade na expressão. Em cada família existe similitude. Em 60% dos casos aproximadamente representam mutações recentes. A identificação da mutação no gene TCOF1 foi estudada em 5 diferentes famílias.¹³

Manifestações clínicas ⁴²

Com maior frequência de apresentação:

- fendas palpebrais antimongolóides;
- hipoplasia malar e mandibular;
- coloboma palpebral inferior;
- malformação dos pavilhões auriculares;
- defeito do conduto auditivo externo;
- hipoacusia condutiva;
- fissura palatina.

Com menor frequência:

- atresia de coanas;
- ausência de glândula parótida;
- microftalmia;
- fistulas cegas e apêndices cutâneos entre a orelha e o ângulo da boca.

O crescimento dos ossos faciais durante a infância proporciona uma melhor harmonia facial, podendo completar-se com cirurgia plástica.

Diferentes autores chegaram à conclusão que as características da face desta síndrome é produto da relação entre a base do crânio anormal, o dismorfismo da mandíbula e as anomalias do complexo malar-maxilar. ¹³

Tratamento ^{13, 42}

- a maioria dos pacientes tem inteligência normal, por tanto, requerem um diagnóstico precoce da sua surdez e um tratamento adequado;
- cirúrgico: 1. cirurgia cosmética e funcional
2. correção das alterações com aparelhos externos

Anomalia de Robin: (Síndrome de Pierre Robin)

Denomina-se Síndrome de Pierre Robin. Atualmente é conhecida só como anomalia, pois não preenche os critérios de uma síndrome.

A anomalia de Robin pode ser classificada como uma forma isolada (não sindrômica) em 20% dos casos e 80% restantes associada com outras síndromes (sindrômica). ^{11, 25, 42}

Incidência: 1 de cada 8500 nascidos vivos ¹

Etiologia A anomalia de Robin se observa mais frequentemente em indivíduos sem outra alteração, cujo prognóstico é bom, se sobrevivem a um período inicial da vida, condicionado pela obstrução respiratória.

Com menor frequência a anomalia de Robin pode estar incluída dentro de uma síndrome de defeitos múltiplos, por exemplo a Síndrome da Trissomia 8.

Esta patologia também pode ser o resultado de uma constrição mecânica uterina precoce, de forma que o queixo se encontra oprimido, limitando seu crescimento antes do fechamento do palato. ^{11, 25}

Manifestações clínicas ^{12, 25, 43}

- micrognatia
- glossoptose
- fenda do palato mole
- o único defeito primário inicial poderia ser a hipoplasia da região mandibular antes das 9 primeiras semanas. Isto provoca a localização posterior da língua, impedindo o fechamento das cristas palatinas posteriores, devendo estas, sobrepassar a língua para chegar à linha média
- contorno circular da fissura palatina (forma de U) que difere da habitual forma em V invertida da maioria das fissuras palatinas
- obstrução respiratória podendo necessitar traqueostomia
- má alimentação
- se a insuficiência respiratória não é controlada, o paciente corre risco de desenvolver *cor pulmonale*.

Tratamentos ^{11, 25, 42}

- manter a via aérea permeabilizada e, se necessário, realizar traqueostomia
- controle da ingesta (registrar os aumentos de peso)
- existem autores que recomendam observar o crescimento das estruturas do palato enquanto continua desenvolvendo-se em direção à linha média, antes de efetuar o fechamento cirúrgico.

Síndrome de Goldenhar

(Com espectro óculo/aurículo/vertebral - microsomia hemifacial)

Esta síndrome é caracterizada por anomalias na morfogênese dos primeiro e segundo arcos branquiais, que podem estar acompanhados por alterações auriculares, vertebrais e oculares. Em 35% dos casos se acompanha de dermóide epibulbar, em 20% coloboma. Pode ter blefaroptose e fissuras palpebrais estreitas. Alterações da coluna cervical e da base do crânio (fusão vertebral em 35%). Também são frequentes alterações renais, como agenesia de rim, duplo ureter, etc. ^{23, 41}

Quando a síndrome se apresenta de forma unilateral, tem predomínio estatístico pelo lado direito.

Incidência: 1 de cada 3000 a 5000 nascidos vivos, com predomínio no sexo masculino (3:2)

Etiologia: desconhecida

Manifestações clínicas: geralmente são unilaterais e assimétricas. ^{23, 41}

Apresentação clínica habitual:

- hipoplasia da região malar, maxilar e/ou mandibular (especialmente ao nível do maxilar inferior e da articulação têmporo-maxilar);
- hipoplasia da musculatura facial;
- microtia;
- fistulas bucais;
- hipoacusia condutiva variável;
- secreção parotídea diminuída ou ausente;
- disfunção do véu palatino;
- anormalidades na função e/ou estrutura da língua;
- patologia vertebral especialmente cervical;
- coeficiente mental normal.

Apresentação clínica ocasional:

- patologia da orelha interna com hipoacusia neurosensorial;
- fenda palatina e labial;
- anormalidades laringeas.

Tratamentos ^{23, 41}

- cirurgia plástica das alterações
- tratamento precoce da hipoacusia.

Referências bibliográficas

1. Arévalo C.A, Cao Y.,Eavey R.D,Vacanti M, Weng Y, Vacanti C.A.; Influence of growth Factors on Tissue-Engineered human Pediatric Elastic Cartilage. ASPO Meeting.(April 1999) Palm Desert. California USA.
2. Bess F.H, Josey a A.F, Glasscock M.E3d, Wilson L.K.; audiologic manifestation in bilateral acoustic tumors (von Recklinghausen's disease). J.Speech Hear Disord (1984) May; 49(2):177-82.
3. Canale T.S, Beaty J.H.; Operative Pediatric Orthopaedics: Arthrogryposis Multiplex Congenita.(1991) pag.731
- 4.Canale T.S, Beaty J.H.; Osteogenesis Imperfecta. Operative Pediatric Orthopaedics.(1991)pag.377; 580.
5. Canale T.S, Beaty J.H.; Neurofibromatosis. Operative Pediatric Orthopaedics.(1991). pag.344.
6. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R.; Neurofibromatosis type 1 growth charts. Am J Med Genet (1999)Dec3;87(4):317-23.
7. Cohen S.R, Isaacs H Jr.; Otolaryngological manifestations of arthrogryposis multiplex congenital. Ann Otol Rhino Laryngol (1976) Jul- Aug; 85(4 Pt 1):484-90.
8. Cummings Ch.W, Fredreickson J.M, Harker L.A, Krause Ch.J, Richardson M.A, Schmuller D.E, : Otolaryngology Head Neck Surgery: Brookhouse P.E, Kenneth M.G: General Sensorineural Hearing loss.(1998) Third edition.Vol V 504-510.
9. Cummings Ch.W, Fredreickson J.M, Harker L.A, Krause Ch.J, Richardson M.A, Schmuller D.E.;Otolaryngology Head Neck Surgery : Arthrogryposis multiplex congenital.(1998)third edition, Vol V, pag. 280.
10. Cummings Ch,W, Fredreickson J.M, Harker L.A, Krause Ch.J, Richardson M.A, Schmuller D.E.; Otolaryngology Head Neck Surgery: Autosomal Dominant Disorders: Osteogénesis Imperfect. (1998)third edition, Vol V,pags.512- 514.
11. Cummings Ch.W, Fredreickson J.M, Harker L.A, Krauser Ch.J,Richardson M.A, Schmuller D.E.; Otolaryngology Head Neck Surgery: Neurofibromatosis type 1 and Type 2. (1998) third edition , Vol V, 513- 514.
12. Cummings Ch.W, Fredreickson J.M, Harker L.A, Krauser Ch.J, Richardson M.A, Schmuller D.E.; Otolaryngology Head Neck Surgery: Robin Sequence (Pierre Robin Syndrome) (1998) third Edition, Vol V,53-54.
13. Cummings Ch.E, Fredreickson J.M,Harker L.A, Krauser Ch.J, Richardson M.A, Schmuller D.E.; Otolaryngology Head Neck Surgery: Mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins Syndrome) (1998) third edition, Vol V, 58-60.
14. Evans D.G, Birch J.M, Ramsden R.T.; Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. Arch Dis Child (1999)Dec;81(6):496-9.
15. Frank E, Brown B.M, Wilson D.F.; Asymptomatic fusiform aneurysm of the petrous carotid in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis.Surg. Neurol (1989)Jul;

32(1):75-8.

16. Glorieux F, Bishop N.J, Plotkin H, et al.: Cyclic administration of Pamidronate in children with severe Osteogenesis Imperfecta. *The New England Journal of Medicine*: (1998) Oct; 339(14):947-952.
17. Kongshaug NB, Meyer B, Kolmannskog S.: Neurofibromatosis type 1 in childhood. *Tidsskr Nor Laegeforen* (1999)Aug 10;119(18):2653-7.
18. Hodgson P, Weinberg S, Consky C.: arthrogryposis multiplex congenital of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1988),Mar;65(23) 289-91.
19. Holt G.R.: Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Otolaryngol Clin North Am* (1987), feb;20(1):179-93.
20. Hung G, Faudoa R, Baser M.E, Xue Z, Kluwe L, Slattery W, Brackman D, Lim D.: Neurofibromatosis 2 Phenotypes and Germline NF2 Mutations determined by an RNA Mismatch method and loss of Heterozygosity analysis in NF2 Schwannomas. *Cancer Genetic Cytogenet* (2000) Apr 15;118(2):167-168.
21. Janssens de Varebeke S, Van de Heyning P.H, Willems P, Koekelkoren E.: Place of the otorhinolaryngologist in the multidisciplinary approach to neurofibromatosis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* (1992);46(4):411-20.
22. Kassuye H, Kadowaki H, Yato S, Kubo O, Kagawa M, Kitamura K.: Forme fruste of Von Recklinghausen disease: unilateral association of an orbital neurofibroma, a trigeminal neurinoma, and an acoustic neurinoma. *Case Report. Neurosurgery* (1986)Feb;18(2):207-11.
23. Kenneth L. Jones: Atlas de malformaciones congénitas: Espectro Facial-auriculo-vertebral. Síndrome de Goldenhar(1991) IV edición:657-661.
24. Kenneth L. Jones: Atlas de Malformaciones congénitas: Síndrome de Treacher Collins. (1991). IV edición: 232-233.
25. Kenneth L. Jones: Atlas de malformaciones congénitas : Secuencia de Robin (Pierre Robin Síndrome).(1991) IV edición: 218-219.
26. Kitamura K, Senba T, Komatsuzaki A.: Bilateral internal auditory canal enlargement without acoustic nerve tumor in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis*(1989);2(1):47-52.
27. Kongshaug N, Meyer B, Kolmannskog S.: Neurofibromatosis type 1 in childhood. *Tidsskr Nor Laegeforen* (1999) Aug, 10;119(18):2653-7.
28. Laureano A.N, Rybak L.P.: Severe otolaryngology manifestation arthrogryposis multiplex congenital. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1990),Feb;99(2Pt 1):94-7.
29. Mathew G.D, Facer G.W, Suh K.W, Hoser O.W, O'Brien P.C.: Symptoms, findings, and Methods of diagnosis in patients with acoustic neuroma. *Laryngoscope*(1978), Dec;88(12):1893-903,1921.
30. Mikos A.: Conference: Guided Bone Regeneration Using Biodegradable Polymer Scaffolds. Tenth Annual Scientific Meeting, ASAMI North America, Disney's Contemporary Resort Lake Buena Vista, Florida USA. March 13-14, 2000.
31. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases-National Resource Center (ORBD-NRC) and the Osteogenesis Imperfecta Foundation.(home page),2000.
32. Oberoi G.S, Kaul H.L, Gill I.S, Batra R.K.: Anaesthesia in arthrogryposis multiplex congenital: case report. *Can J Anaesth*(1987),May;34(3 Pt1):288-90
33. Opitz J.M.; Qué debe saber un pediatra sobre anomalías del desarrollo. *Pediatrics in review* (1979),Vol, N° 9 Año 1:327-331.
34. Paugh D.R, Koopmann C.F. Jr, Babyak J.W.: Arthrogryposis multiplex congenital: otolaryngologic diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (1988),

- Oct;16(1):45-53.
35. Per-lee J.H, Clairmont A.A.:Acoustic neuroma in von Recklinghausen's disease. South Med J(1976) Jul;69(7):844-7.
 36. Quinn C.M., Wigglesworth J.S, Heckmatt J,: Lethal arthrogryposis multiplex congenital: a pathological study of 21 cases.Histopathology (1991), Aug;19(2): 155-62.
 37. Rietner E.D., et all: Hearing patterns in Dominant Osteogenesis Imperfecta. Archives of Otolaryngology. (1980) 106:737-740)
 - 38.Rutkowski J.L, Wu K, Gutmann D.H, Boyer P.J, Legius E,: Genetic and cellular defects contributing to benign tumor formation in neurofibromatosis type 1. Hum Mol Genetic (2000), Apr12;9(7):1059-1066
 - 39.Sakai A, Suzuki K,: Von Recklinghausen's disease and its pathogenesis.Nippon Rinsho (1995)Nov;53(11)2688-90.
 - 40.Slattery W.H3rd, Brackmann D.E, Hitselberger W,: Hearing preservation in neurofibromatosis type 2-Am J Otol(1998)Sep:19(5):638.
 - 41.Smith D.W.: Atlas de Malformaciones somáticas en el niño: Síndrome de Goldenhar(1978).II edition, 136-137.
 - 42.Smith D.W.: Atlas de Malformaciones somáticas en el niño: Síndrome de Treacher Collins (1978).II edición, 134-135.
 - 43.Smith D.W.: Atlas de malformaciones somáticas en el niño: Anomalías de Robin (Síndrome de Pierre Robin).(1978). II edición ,130-131.
 - 44.Sobol S.E, Tewfik T.L, Ortenberg J,: Otolaryngologic manifestations of neurofibromatosis in children.J Otolaryngol (1997)Feb;26(1):13-9.
 45. Steinberg B, Nelson V.S, Feinber S.E, Calhoun C,: Incidence of maxillofacial involvement in arthrogryposis multiplex congenital. J. I.Oral Maxillofac Surg (1996), Aug;54(8):956-9.
 46. Stewart E.J.,O'Rilly B.: A Clinical and Audiological Investigation of Osteogenesis Imperfecta. (1989), Clinical Otolaryngology 14:509-514.
 47. Mckenna M. Kristiansen A,: COL1A1 gene expression in fibroblast from patient clinical otosclerosis. Association for Research in Otolaryngology.(Internet) Abstract number 5651, date Tuesday, Feb 22 2000.
 48. Wang P.Y, Kaufmann W.E, Koth C.W, Denckla M.B,Barker P.B,: Thalamic involvement in neurofibromatosis type 1: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Ann Neurol(2000) Apr;47(4):477-84.