

Síndrome de Treacher Collins. Reporte de un caso

(Treacher Collins syndrome. A case report)

Hilda Gabriela León Suazo,* Adriana Saucedo Reyes**

RESUMEN

El síndrome de Treacher Collins, es un desorden genético caracterizado por deformidades craneofaciales. Es causado por la mutación de un gen del cromosoma 5q. Se conoce este gen como TCOF 1 en el locus 32 y 33.1 y la proteína que codifica al gen se le llama «tleacle», se cree que ésta ayuda en la etapa de embriogénesis en el desarrollo del primero y segundo arco faríngeo. Tiene un patrón de herencia autosómico-dominante. La incidencia es de 1 en 25,000-50,000 recién nacidos vivos. Según lo reportado hasta ahora en el síndrome de Treacher Collins no es común la presencia de hipertrichosis, conexión anómala de venas pulmonares, agenesia renal izquierda e hipoplasia renal derecha, defectos presentes en el paciente que se describen aquí.

Palabras clave: Síndrome de Treacher Collins, malformaciones craneofaciales, «tleacle».

SUMMARY

The Treacher Collins syndrome is a rare genetic disorder characterized by craniofacial deformities due to a mutation in a gene located in the chromosome 5q. It is known by the gene affected as TCOF 1 in the locus 32 and 33.1. The protein that codifies this gene is called «tleacle». As a result of this defect the first and second pharyngeal arch fail during development. This disorder is inherited with an autosomal-dominant pattern. Prevalence is in the range 1 per 25,000 to 1 per 50,000 live births. According to reports in the medical literature, in this syndrome it is not common the presence of hypertrichosis, the anomalous connection of pulmonary veins, the renal agenesis and the hypoplasia renal as it was found in the patient here presented. It is the importance of this case.

Key words: Treacher Collins syndrome, craniofacial deformities, «tleacle».

El síndrome de Treacher Collins es un desorden genético caracterizado por deformidades craneofaciales, causado por una mutación del cromosoma 5q32 y 33.1^{3,8,9} que involucrando sobre todo al exón 24,^{5,10} con herencia autosómica-dominante, relacionada con la terminación prematura del codón y metilación del pre-rRNA, alterándose la función de la RNA polimerasa I, en la subunidad 28 del rRNA.^{2,13,14} El gen afectado «TCOF 1»¹⁻¹⁵ tiene señales de localización nuclear y nucleolar^{11,12} para la fosfoproteína que codifica el «tleacle»^{8,11,12} ayuda la embriogénesis de las estructuras faciales y craneales, con

proliferación, migración y apoptosis aumentada en las células de la cresta neural¹⁵ entre las semanas 8.5-9.5 de gestación alterando el neuroepitelio craneal.² Caracterizado por polimalformaciones como labio-paladar hendido, ausencia o malformación de los pabellones auriculares y de los conductos auditivos, pérdida conductiva de la audición, hipoplasia malar, maxilar, y anomalías en las uniones temporomandibulares y región orbitocigomática, presencia de coloboma en párpados, e inclinación de las fisuras palpebrales.¹⁻¹⁵ La mayoría tienen un desarrollo e inteligencia normal.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de sexo masculino con los siguientes antecedentes: hijo de una mujer de 32 años de edad que negó los siguientes factores: tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías; el niño era producto de la tercera gestación, nacido por cesárea por desproporción cefalo-

* Médico Pediatra.

** Residente de Pediatría.

Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE.

Este artículo también puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp/>

pélvica. Los hermanos nacidos de gestaciones anteriores aparentemente sanos.

Durante la gestación, la madre tuvo control prenatal; recibió sulfato ferroso y ácido fólico y en el tercer trimestre se le detectó diabetes gestacional que fue controlada mediante una dieta de 1,700 kcal y adecuado control. Negó la ingesta de fármacos.

Al nacer el niño se obtuvo por cesárea debido a polihidramnios y ameritó maniobras básicas de reanimación, Apgar de 8/9, y la edad de gestación estimada por Capurro fue de 39 semanas.

Somatometría: Peso de 2,600 kg, talla 50 cm y perímetro cefálico 35 cm, torácico de 31 cm y abdominal 27 cm; segmento superior 26 cm, segmento inferior 24 cm, y pie 7 cm.



Figura 1. Fotografía. Alteraciones craneofaciales características. Hipoplasia de pabellón auricular. Fisura palpebral inclinada. Hipoplasia maxilar.



Figura 2. Alteraciones craneofaciales características. Fisura palpebral inclinada. Hipoplasia maxilar.

A la exploración física se le encontró facies dismórfica, activo, reactivo, con hipertriosis, microcefalia, fontanela anterior normotensa, agenesia del conducto auditivo externo bilateral e hipoplasia bilateral del pabellón auricular (Figura 1), hipertelorismo, microoftalmia izquierda, fisura palpebral inclinada (Figuras 1 y 2), paladar hendido unilateral (Figura 3) incluyendo el duro y blando hipoplasia maxilar (Figura 1). Cuello sin alteraciones, tórax simétrico, campos pulmonares con adecuada entrada y salida de aire, ruidos cardiacos rítmicos de buen tono e



Figura 3. Alteraciones craneofaciales características. Paladar hendido blando y duro.



Figura 4. Hipotrofia muscular de miembro inferior izquierdo.

intensidad, soplo holosistólico grado I, el abdomen peristalsis presente, blando, depresible, no doloroso, sin presencia aparentemente de visceromegalias; caderas



Figura 5. Radiografía toracoabdominal: imagen de conexión anómala de venas pulmonares.

normales, en las extremidades con el miembro inferior derecho hipotrófico (*Figura 4*) el resto de la exploración sin alteraciones. Durante su estancia en el Servicio se le hicieron los siguientes estudios: radiografía toracoabdominal con imagen de conexión anómala de venas pulmonares (*Figura 5*). Tomografía craneal: microoftalmia izquierda (*Figura 6*) y atrofia ventricular bilateral (*Figura 7*); la tomografía abdominal mostró agenesia renal izquierda e hipoplasia renal derecha (*Figura 8*). Al cuarto día de vida extrauterina falleció por deterioro hemodinámico con falla orgánica múltiple.

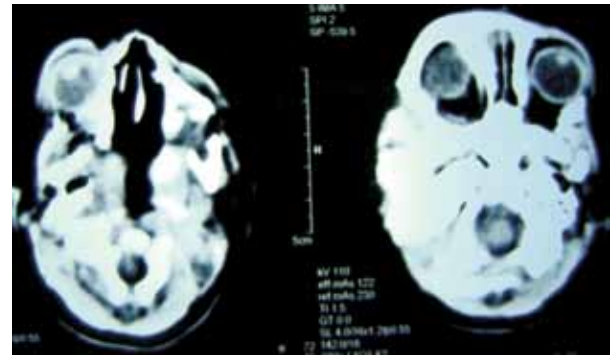


Figura 6. Tomografía craneal: microoftalmia izquierda.

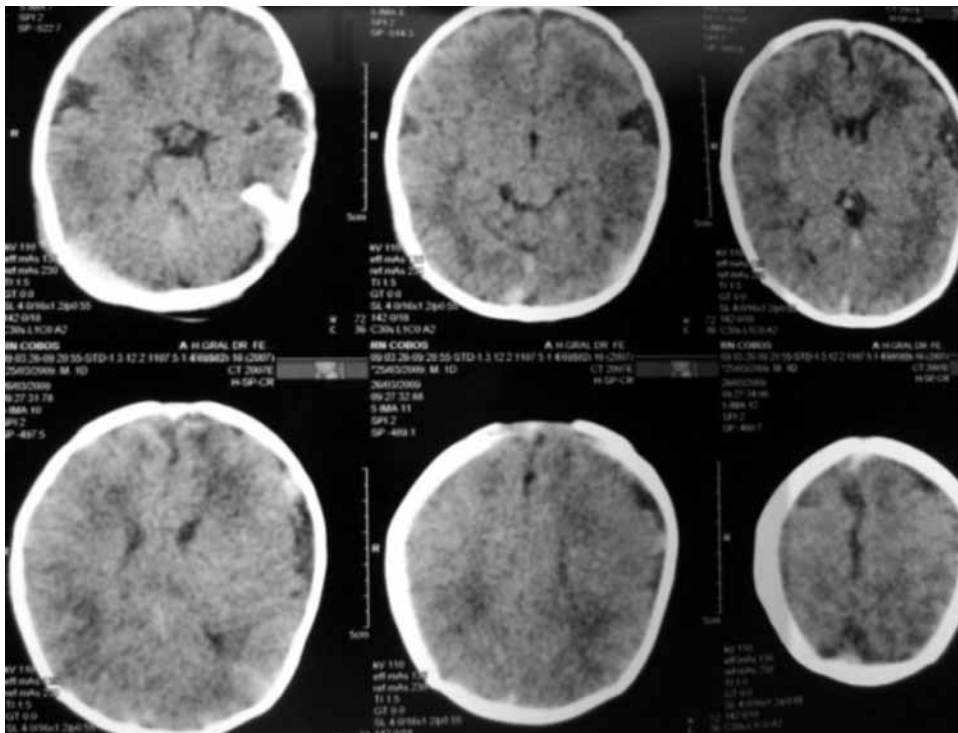


Figura 7. Tomografía craneal: atrofia ventricular bilateral.

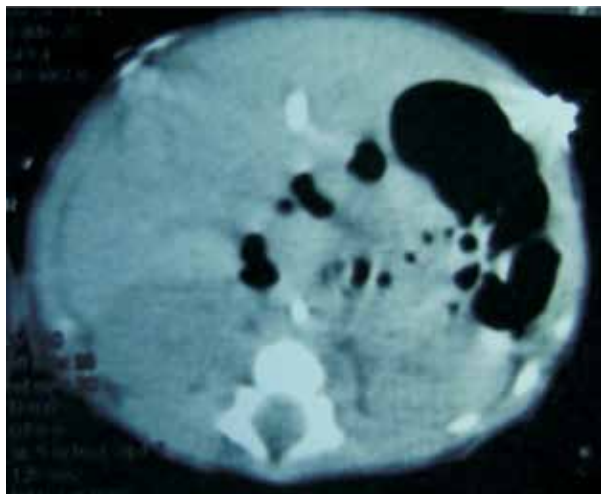


Figura 8. Tomografía abdominal: agenesia renal izquierda e hipoplasia renal derecha.

DISCUSIÓN

El síndrome de Treacher Collins en el caso analizado no sabemos si mostró un patrón de herencia autosómico-dominante, debido a que no se pudo realizar cariotipo para comprobarlo, lo cual correspondería con lo referido por la literatura revisada. Sin embargo, en nuestro caso de estudio, consideramos que pueda tratarse de mutación de novo, debido a que se observa una expresividad variable y a la falta de antecedentes familiares de dicho padecimiento. Splendore A, et al mencionan que una de las causas de la mutación podría ser edad materna o paterna avanzada; en el estudio que ellos realizaron la edad media paterna de sus pacientes estudiados era de 37.8 y materna de 26.4, en nuestro caso ambos padres superaban dicha edad promedio (38 y 32 años respectivamente). El síndrome de Treacher Collins es raro y en el 60% de los pacientes los antecedentes familiares son negativos. Consecuentemente, sólo en unos cuantos estudios de familias son viables. La detección radiológica de hipoplasia cigomática o aplasia jugó un papel importante de soporte. Después de explorar a nuestro paciente y solicitar los estudios paraclínicos, llegamos a la conclusión de que nuestro paciente padecía el síndrome de Treacher Collins, ya que contaba con malformaciones de pabellón auricular, inclinación de fisuras palpebrales, microoftalmia, labio paladar hendido. Según lo reportado en la bibliografía, en el síndrome de Treacher Collins no es común la presencia de hipertricosis, agenesia renal izquierda e hipoplasia renal derecha, y conexión anómala de venas pulmonares, a pesar de ello nuestro paciente lo presentaba. En el caso de estudio,

las alteraciones anatómicas limitaron desde un inicio la permeabilidad de las vías respiratorias constituyendo el primer factor agravante en la evolución de este recién nacido que conllevaron en su conjunto al desenlace fatal de la misma. No se pudo realizar TORCH, cariotipo, ni ecocardiograma, para estudiar enfermedad predisponente, confirmar la patología, o malformación cardíaca congénita, respectivamente, debido al deterioro hemodinámico. Debido a la decisión de los padres no se pudo realizar autopsia para corroborar malformaciones.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar que a pesar de que el síndrome de Treacher Collins es poco común, aunque en México no se conoce su prevalencia y no hay casos reportados en nuestro país con este defecto, por lo que es importante estar preparados para identificar los eventuales casos con esta enfermedad congénita y darles el manejo apropiado, pues el manejo debe ser multidisciplinario, tanto a la madre para brindarles apoyo psicológico, como a los niños requiere de múltiples intervenciones quirúrgicas, así como de manejo médico para su adecuada evolución.

Referencias

1. Splendore A, Wang JE, Têmis MF, Passos-Bueno MR. Parental origin of mutations in sporadic cases of Treacher Collins syndrome. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 718-22.
2. Dixon J, Jones NC, Sandell LL, Jayasinghe SM, Crane J, Rey IP et al. Tcof1/Tleale is required for neural crest cell formation and proliferation deficiencies that cause craniofacial abnormalities. *Proceed Nat Acad Sc* 2006; 103(36): 13403-8.
3. Gladwin JA, Dixon J, Loftus SK, Edwards S, Wasmuth JJ, Hennekam RCM et al. Treacher Collins syndrome may result from insertions, deletions or splicing mutations, which introduce a termination codon into the gene. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1533-8.
4. Tiffany JM. Oxford Dictionary of National Biography, Oxford University Press, London. 2004.
5. Marszałek B, Wojcicki P, Kobus K, Trzeciak WH. Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome. *J Appl Genet* 2002; 43(2): 223-33.
6. Posnick JC, Ruiz RL. Treacher Collins syndrome: current evaluation, treatment, and future directions. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(5): 434.
7. Edwards SJ, Gladwin AJ, Dixon MJ. The mutational spectrum in Treacher Collins syndrome reveals a predominance of mutations that create a premature-termination codon. *Am J Hum Genet* 1997; 60(3): 515-24.
8. Teber OA, Gillesen-Kaesbach G, Fischer S, Bohringer S, Albrecht B, Albert A et al. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(11): 879-90.
9. Dixon J, Read P, Donnai D, Colley A, Williamson R. The Gene for Treacher Collins syndrome maps to the long arm of chromosome 5. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 17-22.

10. Ellis P, Dawson M, Dixon MJ, Dixon J. Mutation testing in Treacher Collins syndrome. *J Orthod* 2002; 29: 293-7.
11. Wise C, Chang E, Paznekas W, Sharman M, Musy M, Ashley J et al. TCOF 1 gene encodes a putative nucleolar phosphoprotein that exhibits mutations in Treacher Collins Syndrome throughout its coding region. *Proceed Nat Acad Sc* 1997; 24: 3110-5.
12. Issac C, Marsh K, Paznekas W, Dixon J, Dixon MJ, Wang J et al. Characterization of the nucleolar gene product, treacle, in Treacher Collins Syndrome. *Molecular Biol Cell* 2000; 11: 3061-71.
13. Gonzales B, Henning D, So R, Dixon J, Dixon M, Valdez B. The Treacher Collins syndrome (TCOF 1) gene product is involved in pre-rRNA methylation. *Hum Mol Genet* 2005; 14(14): 2035-43.
14. Valdez B, Henning D, So R, Dixon J, Dixon MJ. The Treacher Collins syndrome (TCOF 1) gene product is involved in ribosomal DNA gene transcription by interacting with upstream binding factor. *Proceed Nat Acad Sc* 2004; 101(29): 10709-14.
15. Dixon J, Brakebusch C, Fässler R, Dixon MJ. Increased levels of apoptosis in the perfusion neural folds underlie the craniofacial disorder. Treacher Collins Syndrome. *Hum Mol Gen* 2000; 9(10): 1473-80.

Correspondencia:

Dra. Hilda Gabriela León Suazo.
Felipe Ángeles y Canarios S/N.
Col. Bellavista México, D.F.
Teléfono: 52725323
E-mail: hgleons@hotmail.com