

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (UFS)

THALES EMANUEL COSTA MATOS

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS: RELATO DE UM CASO

Aracaju
2014

THALES EMANUEL COSTA MATOS

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS: RELATO DE UM CASO

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Bruno Lassmar Bueno Valadares

Aracaju
2014

THALES EMANUEL COSTA MATOS

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS: RELATO DE UM CASO

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Aprovada em ___/___/___

Orientador: Prof. Bruno Lassmar Bueno Valadares

Autor: Thales Emanuel Costa Matos

BANCA EXAMINADORA

Aracaju
2014

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGIA	5
4. REVISÃO DE LITERATURA	6
INTRODUÇÃO	6
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	6
FISIOPATOLOGIA	9
ETIOLOGIA	9
DIAGNÓSTICO	11
TRATAMENTO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
ARTIGO	18
FOLHA DE ROSTO	18
RESUMO	19
ABSTRACT	20
INTRODUÇÃO	21
RELATO DE CASO	22
DISCUSSÃO	24
REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Treacher Collins (STC) é classicamente um distúrbio de transmissão autossômica dominante; entretanto aproximadamente 60% dos casos de STC ocorrem por mutações novas. É caracterizada por anomalias craniofaciais de ampla variação clínica, com incidência aproximada de 1:40.000 a 1:70.000 casos por nascidos vivos (AKRE et al., 2012; SILVA et al., 2008). Em 1996, descobriu-se que características da STC estavam primariamente associadas a mutações no gene *TCOF1*, localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q32-33.1) (TREACHER COLLINS SYNDROME COLLABORATIVE GROUP, 1996). Pode ser encontrada na literatura pelos sinônimos Síndrome de Treacher Collins-Franceschetti, Síndrome de Berry e Síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein, entre outras denominações (ANDRADE et al., 2005; KATSANIS; JABS, 2012).

A STC teve seus componentes essenciais descritos primeiramente em 1900, por E. Treacher Collins, apesar de Thomson ter sido o primeiro a referenciar esta síndrome no ano de 1846 (ANDRADE et al., 2005). Possui características clínicas particulares bem descritas, com espectro muito variável de apresentações fenotípicas, e seus portadores usualmente não demonstram qualquer forma de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou retardo mental. Pode ser identificada por atributos diversos, como hipoplasia de mandíbula e de osso zigomático, coloboma de pálpebra inferior, ausência ou rarefação dos cílios das pálpebras inferiores, anormalidades da orelha externa e baixa implantação de cabelo na região ao nível das bochechas (CHANG; STEINBACHER, 2012; KATSANIS; JABS, 2012).

Devido à malformação dos ossículos da orelha interna (incluindo ausência, hipoplasia ou anquilose) e hipoplasia das cavidades da orelha média, cerca de metade dos portadores da síndrome pode apresentar perda auditiva de condução, enquanto as estruturas da orelha interna tendem a ser normais. A estenose ou atresia coanal (uni ou bilateral), juntamente com as fissuras palatinas, são exemplos de outros tipos de anormalidades menos frequentes (CHANG; STEINBACHER, 2012; KATSANIS; JABS, 2012; SILVA et al, 2008). Tais alterações fenotípicas devem-se, provavelmente, a uma malformação congênita que atinge o primeiro e o segundo arcos branquiais, bilateralmente, durante a embriogênese. Até o momento, não foi possível identificar predileção de acometimento relacionada a gênero ou raça (ANDRADE et al., 2005).

As alterações anatômicas diagnosticadas quando do nascimento tendem a ser estáveis e não progredir com o passar dos anos. Os pacientes portadores da STC podem evoluir com

grave dificuldade respiratória oriunda das malformações faciais apresentadas, podendo complicar com resfriados e infecções, principalmente em crianças. É também comum a concomitância das síndromes de deformidade craniofacial com a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Outras malformações repercutidas em regiões distintas do corpo podem acontecer, como cardiopatia congênita e criptorquidia (AKRE et al., 2012; SILVA et al., 2008).

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Relatar um caso de Síndrome de Treacher Collins em Aracaju/SE.

Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Treacher Collins.
- Relatar um caso de Síndrome de Treacher Collins em Aracaju/SE, correlacionando com os dados existentes na literatura referentes à própria síndrome.
- Sugerir um fluxograma de conduta a partir da suspeita diagnóstica da Síndrome de Treacher Collins.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado com base na análise de um caso de Síndrome de Treacher Collins (STC) em Aracaju/SE. O presente estudo teve seus dados coletados do prontuário do paciente e de informações fornecidas pelos seus responsáveis legais mediante entrevista, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por parte dos participantes da pesquisa, respeitando a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Realizou-se uma revisão completa das principais publicações sobre STC disponíveis na literatura, incluindo as maiores casuísticas até o momento.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, com CAAE de número 26397014.0.0000.5546.

4. REVISÃO DE LITERATURA

INTRODUÇÃO

Malformações congênitas podem surgir em aproximadamente 1% de todos os nascidos vivos, sendo elas visivelmente percebidas em maior ou menor grau. Desse grupo, cerca de um terço demonstra algum tipo de anormalidade craniofacial, que ganha importância em se tratando da significativa mortalidade que gera, além do prejuízo global na saúde biopsicossocial do indivíduo e dos custos motivados pelos cuidados com esses pacientes. Até o momento, já foram descritas mais de 700 tipos distintos de síndromes craniofaciais (GORLIN; 2001; TRAINOR; ANDREWS, 2013).

A Síndrome de Treacher Collins (STC, OMIM 154500) faz parte do grupo clínica e geneticamente heterogêneo de alterações do desenvolvimento craniofacial. É um distúrbio de transmissão autossômica dominante, porém 60% de todos os casos de STC ocorrem por novas mutações genéticas. É caracterizada por anomalias craniofaciais de ampla variação clínica, com incidência aproximada de 1:40.000 a 1:70.000 casos por nascidos vivos. Apesar de rara, é a desordem mais frequente do grupo das disostoses mandibulofaciais (AKRE et al., 2012; SILVA et al., 2008; VINCENT et al., 2014). Até o momento, não foi possível identificar predileção de acometimento relacionada a gênero ou raça. Pode ser encontrada na literatura pelos sinônimos Síndrome de Treacher Collins-Franceschetti, Síndrome de Berry e Síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein, entre outras denominações (ANDRADE et al., 2005; KATSANIS; JABS, 2012). A STC teve seus componentes essenciais descritos primeiramente em 1900, por E. Treacher Collins, apesar de Thomson ter sido o primeiro a referenciar esta síndrome no ano de 1846 (ANDRADE et al., 2005).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A STC possui características clínicas particulares bem descritas. Apresenta um espectro muito variável de apresentações fenotípicas, e seus portadores usualmente não demonstram qualquer forma de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou retardo mental. Pode ser identificada por atributos diversos, como hipoplasia de mandíbula e osso zigomático, coloboma de pálpebra inferior, ausência ou rarefação dos cílios das pálpebras inferiores, anormalidades da orelha externa e deslocamento de cabelo da região pré-auricular

para as bochechas (CHANG; STEINBACHER, 2012; KATSANIS; JABS, 2012). A hipoplasia da mandíbula com frequência está associada a oclusão insatisfatória das arcadas dentárias (TRAINOR; ANDREWS, 2013). Jones (2006) listou as principais características clínicas dos pacientes com STC de acordo com a frequência em que apareciam. Em ordem decrescente, as anomalias mais percebidas por esse autor foram: fissuras palpebrais inclinadas para baixo em disposição antimongoloide (89%); hipoplasia em região malar (81%); hipoplasia de mandíbula (78%); malformação dos pavilhões auditivos (77%); coloboma de pálpebra inferior (69%); ausência completa ou parcial das pestanas em pálpebra inferior (53%); surdez de condução (40%); dificuldades na visão (37%); defeitos acometendo o conduto auditivo externo (36%); incompetência de palato mole (32%); e projeção de cabelo do couro cabeludo para as regiões laterais das bochechas (26%). O atraso no desenvolvimento da fala percebido em alguns pacientes provavelmente está relacionado aos problemas auditivos, frequentes na STC (TEBER et al., 2004).

As referidas alterações habitualmente se apresentam de forma simétrica e são percebidas bilateralmente na face dos indivíduos acometidos. A variação fenotípica ocorre de tal forma que, ainda quando os casos de STC ocorrem dentro de uma mesma família, as anomalias podem acontecer nos mais diferentes níveis de intensidade. Por conta disso, pode-se encontrar casos em que a desordem não é sequer percebida ou diagnosticada – sugerindo que a prevalência da síndrome na população é possivelmente subestimada – ou casos mais graves que evoluíram com óbito ainda no período neonatal por complicações nas vias respiratórias. A grande flutuação nas características fenotípicas observada na STC muitas vezes traz bastantes dificuldades tanto para o diagnóstico quanto para o aconselhamento genético, especialmente quando da não ocorrência de outros afetados na família. (SPLENDORE, 2002).

As alterações anatômicas diagnosticadas quando do nascimento tendem a ser estáveis e não progredir com o passar dos anos. Os pacientes portadores da STC podem evoluir com grave dificuldade respiratória devida às malformações faciais apresentadas, podendo complicar com resfriados e infecções, principalmente em crianças. É também comum a concomitância das síndromes de deformidade craniofacial com a síndrome da apneia obstrutiva do sono, interferindo negativamente na qualidade de vida desses indivíduos. Em decorrência dessas particularidades, é recomendado o acompanhamento do paciente portador da síndrome por um profissional de saúde especializado, pois os problemas respiratórios podem cursar com redução da velocidade de crescimento em crianças ou até

mesmo quadros mais preocupantes. Outros achados clínicos associados podem ocorrer, como cardiopatia congênita e criptorquidia, além de hipoplasia de faringe, microftalmia, macro ou microstomia, dacriostenose (obstrução do canal lacrimal), coloboma de pálpebra superior, atresia coanal, ptose palpebral, estrabismo, pregas de pele entre a orelha externa e o ângulo da boca, ausência da glândula parótida, entre outros. O déficit intelectual, caracterizando retardo mental, está presente em apenas 5% dos indivíduos com STC (AKRE et al., 2012; GEIRDAL et al. 2013; JONES, 2006; MORALEDA-CIBRIÁN, 2014; SILVA et al., 2008).

Estudos radiográficos foram realizados em indivíduos com STC, revelando que os ossículos da orelha média encontravam-se irregulares ou até mesmo não podiam ser visualizados (STOVIN; LYON; CLEMMENS, 1960). Devida à malformação dos ossículos (incluindo ausência, hipoplasia ou anquilose) e hipoplasia das cavidades da orelha média, cerca de metade dos portadores da síndrome pode apresentar perda auditiva de condução, enquanto as estruturas da orelha interna tendem a ser normais; a surdez neurossensorial é um achado raro em portadores da apresentação clássica da síndrome. A estenose ou atresia coanal (uni ou bilateral), juntamente com as fissuras palatinas, são exemplos de outros tipos de anormalidades menos frequentes (CHANG; STEINBACHER, 2012; KATSANIS; JABS, 2012; PHELPS; POSWILLO; LLOYD, 1981; SILVA et al., 2008).

Teber et al., em 2004, desenvolveram uma classificação de gravidade de acometimento para os pacientes fenotipicamente compatíveis com a STC. Segundo estes autores, os pacientes podem ser divididos em 2 grupos – (1) levemente acometidos e (2) gravemente acometidos – após a aplicação de um escore de pontos para as características fenotípicas de cada paciente: as características principais adicionariam 2 pontos ao escore, enquanto as características acessórias acresceriam somente 1 ponto, totalizando no máximo 20 pontos para cada indivíduo. Os autores consideram principais os seguintes atributos: inclinação para baixo das fendas palpebrais, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia do complexo zigomático, hipoplasia de mandíbula e microtia. Já os atributos acessórios são: fissura palatina, atresia do conduto auditivo externo, surdez de condução, presença de traqueostomia (devido a dificuldade respiratória secundária à malformação das vias aéreas), estenose ou atresia de coanas, nodulações pré-auriculares, atraso do desenvolvimento motor e atraso no desenvolvimento da fala. Pacientes com escore de 0-10/20 são considerados suavemente acometidos, enquanto que os pacientes que pontuam 11/20 ou mais são os gravemente acometidos. Alguns pacientes não podem ter todas as suas características

avaliadas (por exemplo, avaliar atraso no desenvolvimento da fala em recém-nascidos), portanto apresentam pontuação máxima inferior a 20.

FISIOPATOLOGIA

As alterações fenotípicas encontradas na STC (incluindo as mais e as menos frequentes) devem-se, provavelmente, a uma malformação congênita que atinge os primeiro e segundo arcos branquiais, bilateralmente, durante a embriogênese. Essas malformações são resultado de defeitos no crescimento de células da crista neural, mais especificamente entre a quinta e a oitava semanas de desenvolvimento embrionário. Algumas síndromes podem ser confundidas e, portanto, fazer parte do diagnóstico diferencial com a STC, justamente pelo fato de também acometerem as estruturas dos primeiros arcos branquiais no período embrionário. Alguns exemplos são a síndrome de Goldenhar (displasia óculo-aurículo-vertebral, OMIM 164210), síndrome de Nager (disostose acrofacial, OMIM 154400) e síndrome de Miller (disostose acrofacial pós-axial, OMIM 263750), que tem em comum sinais clínicos sobrepostos aos da STC, gerando dúvida em muitos casos. A associação de deformidades no pavilhão auditivo com fenda palatina, ou hipoplasia facial branda e micrognatia com hipoacusia, assim como outras síndromes do grupo das disostoses mandibulofaciais, são alterações fenotípicas que também entram no diagnóstico diferencial dessas condições (ANDRADE et al., 2005; DIXON et al., 2006; JONES et al., 2008; SPLENDORE et al., 2002; TEBER et al., 2004).

ETIOLOGIA

A ampliação do conhecimento sobre a etiologia das diferentes síndromes através de seu estudo genético é necessária para que se desenvolvam novas estratégias de tratamento e se aprimorem as abordagens clínicas e cirúrgicas no manejo das anormalidades craniofaciais. Os genes que sabidamente causam a Síndrome de Treacher Collins quando sofrem mutações são descritos como *TCOF1* (de Treacher Collins-Franceschetti, gene 1), *POLRIC* (de polimerase RNA I polipeptídeo C) e *POLRID* (de polimerase RNA I polipeptídeo D). A penetrância das mutações genéticas envolvendo a STC é caracteristicamente alta (KATSANIS; JABS, 2012; TRAINOR; ANDREWS, 2013).

Em 1996, o *Treacher Collins Syndrome Collaborative Group* revelou que as características da síndrome estavam primariamente associadas a mutações de caráter autossômico dominante no gene *TCOF1*. Sabemos hoje que as alterações nesse gene, localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q32-33.1), respondem por 71-93% dos quadros clínicos compatíveis com STC. Em torno de 8% dos acometidos, a modificação ocorre ou no gene *POLRIC* ou no gene *POLRID*, localizados respectivamente nos cromossomos 6 e 13. Existe uma porcentagem de indivíduos, no entanto, que apresenta alterações clínicas típicas da síndrome, sem evidenciar mutações nos genes *TCOF1*, *POLRIC* ou *POLRID* (DAUWERSE et al., 2011; KATSANIS; JABS, 2012; SILVA et al., 2008; TRAINOR; ANDREWS, 2013).

As mutações do gene *TCOF1* ocorrem em geral por deleção em sequências de DNA ou duplicação gênica, levando à haploinsuficiência do produto do gene. Este produto é uma proteína de baixa complexidade chamada *treacle*, a qual parece ser mais curta e instável nos portadores da síndrome. A haploinsuficiência da proteína *treacle* durante a fase de desenvolvimento embrionário é o mecanismo molecular provável que está presente na STC (MASOTTI et al., 2009).

Até o momento, existem mais de 200 mutações específicas documentadas que atingem o gene *TCOF1*, incluindo deleções (como já foi citado), inserções e alterações na estrutura genética do tipo *splicing*, *mis-sense* ou *nonsense* (a lista com a relação das mutações encontradas pode ser acessada no seguinte sítio: http://genoma.ib.usp.br/TCOF1_database/). As mutações do tipo deleção de 1 a 40 nucleotídeos são as mais frequentes. Dentre essas, há registro de deleções de 5 pares de bases no éxon 24 em 17% dos casos de STC (TRAINOR; ANDREWS, 2013).

Com relação às alterações no gene *POLRID*, sabe-se que há pelo menos 17 mutações que, ao atingi-lo, provocam o fenótipo típico da STC. De maneira semelhante ao que acontece com o *TCOF1*, a herança genética ocorre em caráter autossômico dominante (DAUWERSE et al., 2011).

O padrão de herança autossômica dominante é claro na maioria dos casos familiares de STC, como vistos nas mutações dos genes *TCOF1* e *POLRID*. Contudo, os estudos mais recentes evidenciaram que todas as 7 mutações do gene *POLRIC* que são compatíveis com a síndrome apresentam padrão de herança autossômico recessivo. Antes mesmo do estudo genético aprofundado do gene *POLRIC*, já existiam autores que sugeriam uma forma de transmissão autossômica recessiva (OMIM 248390), graças à ocorrência da

síndrome em casamentos consanguíneos e recorrência de casos na prole de pais não afetados – inclusive com duas descrições em famílias brasileiras (DAUWERSE et al., 2011; SPLENDRE, 2002).

A STC tipicamente não compromete o nível intelectual dos seus portadores. Existem outros distúrbios malformativos craniofaciais que aparentemente se confundem com a STC, porém cursam com importante déficit na capacidade mental dos acometidos. Pacientes que apresentam disostose mandibulofacial associada à microcefalia (OMIM 610536) tiveram mutações identificadas em estudos recentes. Essas mutações estão localizadas no gene *EFTUD2*, e caracterizam no indivíduo acometido alterações como microcefalia grave e progressiva, rebaixamento do nível intelectual, além de outras malformações orgânicas, tais quais atresia de coanas e pavilhão auricular, fenda palatina, atresia de esôfago e deformidades estruturais cardíacas. Todavia, mutações no mesmo gene (*EFTUD2*) também foram relatadas em pacientes nos quais a microcefalia não estava presente, sugerindo, portanto, que o *EFTUD2* poderia ser responsável tanto pela disostose mandibulofacial associada à microcefalia quanto por outras formas de disostose mandibulofacial descritas na literatura, como é o caso da STC (GORDON et al., 2012; LUQUETTI et al., 2012; VINCENT et al., 2014).

DIAGNÓSTICO

A STC pode ser diagnosticada ainda no período pré-natal, com a utilização da ultrassonografia para visualização das estruturas fetais. Porém é difícil a visualização adequada da anatomia facial antes da trigésima semana de gestação (CHANG; STEINBACHER, 2012). Há descrições de achados ultrassonográficos em casos de recorrência da anomalia acometendo fetos de mães que já tinham dado a luz, anteriormente, a uma criança portadora de STC. Alguns desses achados que sugerem a presença de um feto com a anomalia são o poli-hidrânio (aumento do volume de líquido amniótico), a ausência dos movimentos fetais de deglutição e o crescimento reduzido do diâmetro biparietal e da circunferência craniana, sendo indicadores para o diagnóstico no período pré-natal (MILLIGAN et al., 1994).

O diagnóstico feito após o nascimento é usualmente fundamentado no reconhecimento das alterações clínicas inerentes à própria condição sindrômica. Por sua vez, o diagnóstico pós-natal preciso deve ter como alicerce a análise do DNA do indivíduo

portador da STC. Portanto, o diagnóstico da síndrome pode ser de fato desafiador para o profissional, porque, apesar das malformações faciais típicas decorrentes dos problemas na embriogênese, a confirmação pelo estudo genético (mais frequentemente relacionada à pesquisa de mutações no gene *TCOF1*) nem sempre é obtida, já que há uma ampla gama de alterações genéticas que se apresentam com o fenótipo da condição em questão. Para fins de aconselhamento genético, sugere-se também a análise de DNA dos seus progenitores, com o intuito de pesquisar alterações hereditárias conhecidas. No caso de resultado positivo do teste para os pais, o profissional deve fazer a orientação ao casal, tendo em mente o caráter autossômico dominante que está presente na maior parte dos casos de transmissão hereditária da síndrome (JENSEN-STEED, 2011; KADAKIA et al., 2014; SILVA et al., 2008).

TRATAMENTO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento de base consiste em oferecer suporte clínico e manejo das complicações inerentes à síndrome (infecções, insuficiência respiratória, etc.). Apesar da etiologia genética, a apresentação fenotípica da STC e de outras anormalidades craniofaciais permite o estudo de técnicas de cirurgia que tem a intenção de ao menos reduzir as deformidades anatômicas existentes. A presença de côndilos da mandíbula significativamente menores em pacientes com STC, por exemplo, ocasiona funcionamento deficitário da articulação temporomandibular, levando à necessidade de reconstrução por meio de intervenção cirúrgica em alguns pacientes, por conta da importância funcional da região referida (TRAVIESO et al., 2013). Outra dificuldade encontra-se nas vias aéreas superiores, constantemente acometidas por obstrução nesses pacientes. Nesse caso, podem ser usadas desde técnicas mais conservadoras, como o suporte de via aérea por tubo nasofaríngeo, até opções de tratamento mais invasivas, tal qual a osteodistração mandibular, técnica cirúrgica que se mostrou promissora em estudos recentes com pacientes pediátricos (TAHIRI et al., 2014).

Além das evidentes anomalias anatômicas e fisiológicas, soma-se nos portadores da Síndrome de Treacher Collins o estigma social pelas graves deformidades faciais (SILVA et al., 2008). Um recente estudo realizado por Wu et al. (2012) preocupou-se com as reações das famílias que apresentam portadores da síndrome frente ao teste genético pré-natal para STC, através de entrevistas realizadas por telefone. A pesquisa revelou que, do grupo total de 31 participantes, 19 (65%) relataram que gostariam de fazer um teste genético pré-natal, mesmo

que o exame não pudesse prever o grau de gravidade que seria expresso pela condição. A presença de interesse nos testes genéticos foi associada com maior renda, maior cuidado em ter um filho com STC, menor religiosidade, menor preocupação com os procedimentos de teste genético, e a uma mutação de caráter *de novo*, sem acometimento familiar. Mais da metade relatou que aliviar a ansiedade com relação à síndrome e tomar atitudes quanto à decisão do aborto teriam grande influência na vontade de ter o teste genético da STC. Dez participantes (32%) relataram que levariam em consideração a possibilidade de interromper a gravidez após o recebimento de um resultado positivo no teste, o que foi menor entre indivíduos afetados e maior entre os participantes com filhos portadores da condição sindrômica.

Faz-se necessário o alerta aos profissionais de saúde para a ocorrência da STC que, embora seja pouco frequente, leva a graves consequências de cunho orgânico e social aos seus portadores, especialmente quando o diagnóstico é realizado tardiamente (ANDRADE et al., 2005; SILVA et al., 2008).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKRE, H. et al. Obstructive sleep apnea in Treacher Collins syndrome. *European Archives of Oto-Rhine-Laryngology*, v. 269, n. 1, p. 331-337, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249173/?tool=pubmed>>. Acesso em: 06 nov. 2013.

ANDRADE, E. C. et al. Síndrome de Treacher Collins com atresia coanal: relato de caso e revisão de suas características. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, São Paulo, v. 71, n. 1, p. 107-110, jan./fev. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rboto/v71n1/a21v71n1.pdf>>. Acesso em: 06 nov. 2013.

CHANG, C. C.; STEINBACHER, D. M. Treacher Collins Syndrome. *Seminars in Plastic Surgery*, v. 26, n. 2, p. 83-90, mai. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633935>>. Acesso em: 06 nov. 2013.

DAUWERSE, J. G. et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nature Genetics*, v. 43, n. 1, p. 20-22, jan. 2011.

Disponível em: <<http://www.nature.com/ng/journal/v43/n1/full/ng.724.html>>. Acesso em: 05 mai. 2014.

DIXON, J. et al. *Tcof1/Treacle* is required for neural crest cell formation and proliferation deficiencies that cause craniofacial abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 103, n. 36, p. 13403-13408, 5 set. 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1557391/#__ffn_sectitle>. Acesso em: 05 mai. 2014.

GEIRDAL, A. O. et al. Association between obstructive sleep apnea and health-related quality of life in individuals affected with Treacher Collins syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 270, n. 11, p. 2879-2884, 1 nov. 2013.

GORDON, C. T. et al. *EFTUD2* haploinsufficiency leads to syndromic oesophageal atresia. *Journal of Medical Genetics*, v. 49, n. 12, p. 737-746, dez. 2012.

GORLIN, R. J.; COHEN JUNIOR, M. M.; HENNEKAM, R. C. M. Mandibulofacial Dysostosis (Treacher Collins Syndrome, Franceschetti-Zwahlen-Klein Syndrome). In: GORLIN, R. J. *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford: Oxford University Press, 2001. p. 799-802.

JENSEN-STEED, G. Treacher Collins syndrome: a case review. *Advances in Neonatal Care*, v. 11, n. 6, p. 386-394, dez. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123469>>. Acesso em: 08 mai. 2014.

JONES, K. L. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. 954 p.

JONES, N. C. et al. Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nature Medicine*, v. 14, n. 2, p. 125-133, 3 fev. 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3093709/#__ffn_sectitle>. Acesso em: 05 mai. 2014.

KADAKIA, S. et al. Treacher Collins Syndrome: The genetics of a craniofacial disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 78, n. 6, p. 893-898, jun. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587614001384>>. Acesso em: 21 jun. 2014.

KATSANIS, S. H.; JABS, E. W. Treacher Collins Syndrome. In: PAGON, R. A. et al. (Eds.). *Gene Reviews [Internet]*, Seattle: 1993-2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1532/>>. Acesso em: 06 nov. 2013.

LUQUETTI, D. V. et al. “Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly” Caused by *EFTUD2* Mutations: Expanding the Phenotype. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 161, n. 1, p. 108-133, 1 jan. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535578/#__ffn_sectitle>. Acesso em: 05 mai. 2014.

MASOTTI, C. et al. Reduced transcription of *TCOF1* in adult cells of Treacher Collins syndrome patients. *BMC Medical Genetics*, v. 10, p. 136, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/136>>. Acesso em: 06 nov. 2013.

MILLIGAN, D. A. et al. Recurrence of Treacher Collins' syndrome with sonographic findings. *Military medicine*, v. 159, n. 3, p. 250-252, mar. 1994.

MORALEDA-CIBRIÁN, M. et al. Symptoms of sleep disordered breathing in children with craniofacial malformations. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 10, n. 3, p. 307-312, 15 mar. 2014.

PHELPS, P. D.; POSWILLO, D.; LLOYD, G. A. The ear deformities in mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome). *Clinical otolaryngology and allied sciences*, v. 6, n. 1, p. 15-28, fev. 1981.

SILVA, D. L. da et al. Síndrome de Treacher Collins: Revisão de Literatura. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 116-121, 2008.

SPLENDORE, A. *Estudo molecular do gene TCOF1 em pacientes portadores da síndrome de Treacher Collins*. São Paulo: 2002.

STOVIN, J. J.; LYON, J. A.; CLEMMENS, R. L. Mandibulofacial Dysostosis. *Radiology*, v. 74, p. 225-31, fev. 1960.

TAHIRI, Y. et al. The Effectiveness of Mandibular Distraction in Improving Airway Obstruction in the Pediatric Population. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 133, n. 3, p. 352-359, mar. 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2014/03000/The_Effectiveness_of_Mandibular_Distraction_in.38.aspx>. Acesso em: 08 mai. 2014.

TEBER, Ö. A. et al. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. *European Journal of Human Genetics*, v. 12, n. 11, p. 879-90, set. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/ejhg/journal/v12/n11/full/5201260a.html>>. Acesso em: 05 mai. 2014.

THE TREACHER COLLINS SYNDROME COLLABORATIVE GROUP. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nature Genetics*, v. 12, n. 2, p. 130-136, fev. 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8563749>>. Acesso em: 08 mai. 2014.

TRAINOR, P. A.; ANDREWS, B. T. Facial Dysostoses: Etiology, Pathogenesis and Management. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, v. 163, p. 283-294, 4 out. 2013.

TRAVIESO, R. et al. A range of condylar hypoplasia exists in Treacher Collins syndrome. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, v. 71, n. 2, p. 393-397, fev. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766383>>. Acesso em: 08 mai. 2014.

VINCENT, M. et al. Large deletions encompassing the *TCOF1* and *CAMK2A* genes are responsible for Treacher Collins syndrome with intellectual disability. *European Journal of*

Human Genetics, v. 22, n. 1, p. 52-56, jan. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/ejhg/journal/v22/n1/full/ejhg201398a.html>>. Acesso em: 05 mai. 2014.

WU, R. L. et al. Attitudes toward prenatal genetic testing for Treacher Collins syndrome among affected individuals and families. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 158, n. 7, p. 1556-1567, jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22628272>>. Acesso em: 08 mai. 2014.

Síndrome de Treacher Collins: relato de um caso.**Treacher Collins Syndrome: a case report.****Thales Emanuel Costa Matos¹****Emerson Santana Santos²****Bruno Lassmar Bueno Valadares³**

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju/SE.
2. Médico geneticista da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (SE), professor do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Campus de Lagarto/SE
3. Professor da Área de Genética do Departamento de Biologia da Universidade Federal de Sergipe.

Endereço para correspondência:

Bruno Lassmar Bueno Valadares.

Instituição: Universidade Federal de Sergipe.

Endereço: Avenida Marechal Rondon, sem número.

E-mail: brunovaladares@uol.com.br.

Conflito de interesses: nada a declarar.

RESUMO

OBJETIVO: Relatar um caso de Síndrome de Treacher Collins ocorrido em uma unidade de terapia intensiva neonatal de uma maternidade de alto risco, correlacionando com os dados existentes na literatura referentes à própria síndrome. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 11 meses de idade, apresentava ao nascimento fendas palpebrais com inclinação oblíqua para baixo (“antimongoloide”), hipoplasia malar e mandibular, malformação bilateral do pavilhão auditivo e defeitos anatômicos acometendo bilateralmente os condutos auditivos externos, caracterizando clinicamente a síndrome de Treacher Collins. Evoluiu com infecções respiratórias e necessitou de ventilação mecânica durante sua internação. A paciente não apresentava recorrência familiar da síndrome. **CONCLUSÃO:** Os achados deste relato de caso são concordantes com os dados da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: disostose mandibulofacial, síndrome de Treacher Collins, anormalidades craniofaciais.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To report a case of Treacher Collins syndrome occurred in a neonatal intensive care unit in a high-risk maternity, comparing with the existent literature about this syndrome. **CASE DESCRIPTION:** Female patient, 11 months old, presenting at birth bilateral downward slanting palpebral fissures (“antimongoloid slanting”), malar and mandibular hypoplasia bilateral malformation of the ear and anatomical defects affecting bilaterally the external auditory canal, clinically characterizing the Treacher Collins syndrome. The patient have got respiratory infections and required mechanical ventilation during hospitalization. There was no family history of the syndrome. **CONCLUSION:** The findings of this report are in agreement with literature data.

KEYWORDS: mandibulofacial dysostosis, Treacher Collins syndrome, craniofacial abnormalities.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Treacher Collins (STC) é classicamente um distúrbio de transmissão autossômica dominante; entretanto cerca de 60% dos casos de STC ocorrem por mutações novas. É caracterizada por anomalias craniofaciais de ampla variação clínica, com incidência aproximada de 1:40.000 a 1:70.000 casos por nascidos vivos^{1,2}. Em 1996, descobriu-se que características da síndrome estavam primariamente associadas a mutações de caráter autossômico dominante no gene *TCOF1*, localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q32-33.1)³. Pode ser encontrada na literatura pelos sinônimos Síndrome de Treacher Collins-Franceschetti, Síndrome de Berry e Síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein, entre outras denominações^{4,5}.

A STC teve seus componentes essenciais descritos primeiramente em 1900, por E. Treacher Collins, apesar de Thomson ter sido o primeiro a referenciar esta síndrome no ano de 1846⁴. A STC possui características clínicas particulares bem descritas. Apresenta um espectro muito variável de apresentações fenotípicas, e seus portadores usualmente não demonstram qualquer forma de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou retardo mental. Pode ser identificada por atributos diversos, como hipoplasia de mandíbula e de osso zigomático, coloboma de pálpebra inferior, ausência ou rarefação dos cílios das pálpebras inferiores, anormalidades da orelha externa e deslocamento de cabelo da região pré-auricular para as bochechas^{5,6}.

Devido à malformação dos ossículos (incluindo ausência, hipoplasia ou anquilose) e hipoplasia das cavidades da orelha média, cerca de metade dos portadores da síndrome pode apresentar perda auditiva de condução, enquanto as estruturas da orelha interna tendem a ser normais. A estenose ou atresia coanal (uni ou bilateral), juntamente com as fissuras palatinas, são exemplos de outros tipos de anormalidades menos frequentes^{2,5,6}. Tais alterações

fenotípicas devem-se, provavelmente, a uma malformação congênita que atinge os primeiro e segundo arcos branquiais, bilateralmente, durante a embriogênese. Até o momento, não foi possível identificar predileção de acometimento relacionada a gênero ou raça⁴.

As alterações anatômicas diagnosticadas quando do nascimento tendem a ser estáveis e não progredir com o passar dos anos. Os pacientes portadores da STC podem evoluir com grave dificuldade respiratória oriunda das malformações faciais apresentadas, estando sujeitos a complicar com resfriados e infecções, principalmente em crianças. É também comum a concomitância das síndromes de deformidade craniofacial com a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Outras malformações repercutidas em regiões distintas do corpo podem acontecer, como cardiopatia congênita e criptorquidia^{1,2}.

RELATO DE CASO

L. L. S. J., lactente do sexo feminino, 11 meses. Nasceu na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes em Aracaju/SE por parto cesariano, pré-termo (36 semanas e seis dias de gestação), adequada para a idade gestacional (AIG), apresentando massa corpórea de 2.245 gramas, comprimento de 45 centímetros, perímetro cefálico (PC) de 33,5cm e perímetro torácico (PT) de 28,5cm. Foi descrito que não houve sofrimento fetal durante o parto e que o líquido amniótico estava claro. Os valores de Apgar do primeiro e quinto minuto foram, respectivamente, iguais a oito e nove. Ainda na sala de parto foram observados na recém-nascida (RN) dismorfismo facial, malformações nas orelhas, dificuldade respiratória leve e foi levantada a suspeita de atresia de esôfago, já que não houve sucesso na tentativa de passagem da sonda pelo esôfago da RN. Não foram necessárias manobras de reanimação neonatal e o exame neurológico da criança estava normal. A RN foi admitida na Unidade de Terapia Intensiva neonatal (UTIn) logo após o nascimento, onde pôde ser melhor avaliada.

Apresentava características sindrômicas como fendas palpebrais com inclinação oblíqua para baixo (“antimongoloide”), hipoplasia malar e mandibular, malformação bilateral do pavilhão auditivo, e defeitos anatômicos acometendo bilateralmente os condutos auditivos externos, recebendo o diagnóstico clínico de Síndrome de Treacher Collins com 48 horas de vida. No momento do diagnóstico, foi recomendada a avaliação auditiva e oftalmológica, assim como posterior investigação para mutação do gene *TCOF1*.

No segundo dia de vida foi realizada a esofagoplastia para correção da atresia esofágica. A RN necessitou da realização de gastrostomia *a posteriori*. O estudo do aparelho cardiovascular revelou presença de persistência do canal arterial (PCA) – abordada cirurgicamente durante o segundo mês de vida da RN – e miocardiopatia hipertrófica. A criança evoluiu com numerosos casos de infecção respiratória durante a internação e necessitou de ventilação pulmonar mecânica por mais de 60 dias; além disso, foram requisitadas várias intervenções com CPAP (*continuous positive airway pressure*) nasal e capacete (halo) para suplementação de oxigênio, devido à dificuldade respiratória.

A genitora da criança, 20 anos, G1P1A0 (um parto para uma gravidez, sem abortos), refere ter realizado cinco exames de pré-natal durante o período de gestação. Ela nega tabagismo, etilismo, uso de medicamentos ou drogas ilícitas durante a gravidez, assim como exposição à radiação ionizante nesse período. Não houve desenvolvimento de diabetes gestacional ou hipertensão na gravidez. Não há grau de parentesco entre os pais da RN, bem como não há história familiar de malformações semelhantes, segundo informações colhidas. Ultrassonografias morfológicas do terceiro trimestre revelaram polidrâmnio e estômago de dimensões reduzidas.

A criança recebeu alta da UTIn após 10 meses de internação. Foi encaminhada para o alojamento conjunto da mesma instituição, onde permaneceu por duas semanas com sua mãe, a qual foi instruída durante esse tempo para lidar com as particularidades da lactente. A alta

hospitalar ocorreu aos 11 meses de idade da criança, com orientação para acompanhamento ambulatorial. A paciente alimentava-se por via de gastrostomia e ainda apresentava crises de cianose, estando a genitora educada sobre a suplementação de oxigênio e demais aspectos da condição da lactente.

DISCUSSÃO

Tem-se o relato de uma criança do sexo feminino diagnosticada precocemente com Síndrome de Treacher Collins. Até o momento, sabe-se que não foi possível identificar predileção de acometimento da STC relacionada a gênero ou raça⁴. A suspeita diagnóstica acontece com o reconhecimento dos principais estigmas da síndrome. Jones⁷ listou as principais características clínicas dos pacientes com STC de acordo com a frequência em que apareciam. Em ordem decrescente, as anomalias mais percebidas por esse autor foram: fissuras palpebrais inclinadas para baixo em disposição antimongoloide (89%); hipoplasia em região malar (81%); hipoplasia de mandíbula (78%); malformação dos pavilhões auditivos (77%); coloboma de pálpebra inferior (69%); ausência completa ou parcial das pestanas em pálpebra inferior (53%); surdez de condução (40%); dificuldades na visão (37%); defeitos acometendo o conduto auditivo externo (36%); incompetência de palato mole (32%); e projeção de cabelo do couro cabeludo para as regiões laterais das bochechas (26%). A bilateralidade e simetria dos achados é característica importante da STC⁸. O atraso no desenvolvimento da fala percebido em alguns pacientes provavelmente está relacionado aos problemas auditivos, frequentes na STC⁹. A lactente cujo caso foi relatado apresentava ao nascimento as quatro características mais comuns segundo Jones⁷, além dos defeitos acometendo o conduto auditivo externo.

Os pacientes portadores da STC podem evoluir com grave dificuldade respiratória devida às malformações faciais apresentadas, podendo complicar com resfriados e infecções, principalmente em crianças. É também comum a concomitância das síndromes de deformidade craniofacial com a síndrome da apneia obstrutiva do sono, interferindo negativamente na qualidade de vida desses indivíduos. Em decorrência dessas particularidades, é recomendado o acompanhamento do paciente portador da síndrome por um profissional de saúde especializado, pois os problemas respiratórios podem cursar com redução da velocidade de crescimento em crianças ou até mesmo quadros mais preocupantes. Outros achados clínicos associados podem ocorrer, como cardiopatia congênita e criptorquidia, além de hipoplasia de faringe, microftalmia, macro ou microstomia, dacriostenose (obstrução do canal lacrimal), coloboma de pálpebra superior, atresia coanal, ptose palpebral, estrabismo, pregas de pele entre a orelha externa e o ângulo da boca, ausência da glândula parótida, entre outros. O déficit intelectual, caracterizando retardo mental, está presente em apenas 5% dos indivíduos com STC^{1,2,7,10,11}. Durante sua internação na UTIn, a criança abordada apresentou dificuldade respiratória evidente (necessitando de ventilação pulmonar mecânica e suplementação de oxigênio), e numerosos episódios de infecção respiratória, exatamente como descritos na literatura. Os achados de miocardiopatia hipertrófica e persistência do canal arterial (PCA) – ambas cardiopatias congênicas – também são deformidades já previamente registradas e fazem parte do conjunto de características associadas à STC.

O achado de atresia esofágica em casos de disostose mandibulofacial foi recentemente estudado e relacionado a mutações no gene *EFTUD2*. Esse gene poderia ser responsável tanto pela disostose mandibulofacial associada à microcefalia quanto por outras formas de disostose mandibulofacial descritas na literatura, como é o caso da STC^{12,13,14}.

O diagnóstico feito após o nascimento é usualmente fundamentado no reconhecimento das alterações clínicas inerentes à própria condição sindrômica. Algumas síndromes podem ser confundidas e, portanto, fazer parte do diagnóstico diferencial com a STC, justamente pelo fato de também acometerem as estruturas dos primeiros arcos branquiais no período embrionário. Alguns exemplos são a síndrome de Goldenhar (displasia óculo-aurículo-vertebral), síndrome de Nager (disostose acrofacial,) e síndrome de Miller (disostose acrofacial pós-axial), que tem em comum sinais clínicos sobrepostos aos da STC, gerando dúvida em muitos casos^{4,7,8,15,16}. O diagnóstico pós-natal preciso da STC deve ter como alicerce a análise do DNA do indivíduo portador da STC. Portanto, o diagnóstico da síndrome pode ser de fato desafiador para o profissional, porque, apesar das malformações faciais típicas decorrentes dos problemas na embriogênese, a confirmação pelo estudo genético (mais frequentemente relacionada à pesquisa de mutações no gene *TCOF1*) nem sempre é obtida, já que há uma ampla gama de alterações genéticas que se apresentam com o fenótipo da condição em questão. Para fins de aconselhamento genético, sugere-se também a análise de DNA dos seus progenitores, com o intuito de pesquisar alterações hereditárias conhecidas. No caso de resultado positivo do teste para os pais, o profissional deve fazer a orientação ao casal, tendo em mente o caráter autossômico dominante que está presente na maior parte dos casos de transmissão hereditária da síndrome^{2,17,18}. A investigação genética da criança sobre a qual o relato discorre e dos seus genitores não havia sido feita até o término desta redação. É importante lembrar que mesmo o resultado negativo na pesquisa de mutações no *TCOF1*, não exclui o diagnóstico de STC. Sabemos hoje que as alterações nesse gene, localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q32-33.1), respondem por 71-93% dos quadros clínicos compatíveis com STC. Em torno de 8% dos acometidos, a modificação ocorre ou no gene *POLRIC* ou no gene *POLRID*, localizados respectivamente nos cromossomos 6 e 13. Existe uma porcentagem de indivíduos, no entanto, que apresenta alterações clínicas típicas

da síndrome, sem evidenciar mutações nos genes *TCOF1*, *POLRIC* ou *POLRID*^{2,5,19,20}. A STC pode ser diagnosticada ainda no período pré-natal, com a utilização da ultrassonografia para visualização das estruturas fetais. Porém é difícil a visualização adequada da anatomia facial antes da trigésima semana de gestação⁶. Há descrições de achados ultrassonográficos em casos de recorrência da anomalia acometendo fetos de mães que já tinham dado a luz, anteriormente, a uma criança portadora de STC. Alguns desses achados que sugerem a presença de um feto com a anomalia são o poli-hidrânio (aumento do volume de líquido amniótico), a ausência dos movimentos fetais de deglutição e o crescimento reduzido do diâmetro biparietal e da circunferência craniana, sendo indicadores para o diagnóstico no período pré-natal²¹. No caso apresentado, há uma descrição ultrassonográfica pré-natal de poli-hidrânio, o qual é um achado esperado em gestações de crianças com STC. Todavia, o reconhecimento do poli-hidrânio isoladamente é demasiado inespecífico para caracterizar a síndrome.

Não há referência de recorrência familiar da síndrome no caso exposto. No entanto, sabe-se que há ampla variação na apresentação clínica, mesmo entre familiares, e por causa disso o diagnóstico pode, em algumas ocasiões, passar despercebido¹. A grande flutuação nas características fenotípicas observada na STC muitas vezes traz bastantes dificuldades tanto para o diagnóstico quanto para o aconselhamento genético, especialmente quando da não ocorrência de outros afetados na família⁸.

O tratamento de base consiste em oferecer suporte clínico e manejo das complicações inerentes à síndrome (infecções, insuficiência respiratória, etc.). Apesar da etiologia genética, a apresentação fenotípica da STC e de outras anormalidades craniofaciais permite o estudo de técnicas de cirurgia que tem a intenção de ao menos reduzir as deformidades anatômicas existentes²². A osteodistração mandibular, por exemplo, mostrou-se uma técnica promissora em estudos recentes com pacientes pediátricos²³.

Com base na literatura revisada e na experiência adquirida com o caso, sugere-se que, ao reconhecer as características fenotípicas da STC, o profissional de saúde realize o exame físico completo do indivíduo, assim como solicite exames de imagem para investigar malformações de outros sistemas (por exemplo, um ecocardiograma para avaliar malformações cardíacas). As avaliações auditiva e oftalmológica também são de importância diagnóstica. Sugere-se que seja feita a pesquisa de mutações no gene *TCOF1* na criança e em seus genitores, se possível, para confirmação diagnóstica da síndrome. O aconselhamento genético para os pais deve ser realizado quando necessário. O profissional deve ter em mente que o resultado negativo do teste referido não exclui o diagnóstico de STC.

Faz-se necessário o alerta aos profissionais de saúde para a ocorrência da STC que, embora seja pouco frequente, leva a graves consequências de cunho orgânico e social aos seus portadores, especialmente quando o diagnóstico é realizado tardiamente^{2,4}.

REFERÊNCIAS

1. Akre H, Overland B, Asten P, Skogedal N, Heimdal K. Obstructive sleep apnea in Treacher Collins syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;269(1):331-337.
2. Da Silva DL, Palheta FX Neto, Carneiro SG, Souza KL, Souza SS, Palheta AC. Síndrome de Treacher Collins: revisão de literatura. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2008 Fev;12(1):116-121.
3. Treacher Collins Syndrome Collaborative Group. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nat Genet*. 1996 Fev;12(2):130-136.
4. Andrade EC, S. Júnior V, Didoni AL, Freitas PZ, Carneiro AF, Yoshimoto FR. Síndrome de Treacher Collins com atresia coanal: relato de caso e revisão de suas características. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2005 Fev;71(1):107-110.
5. Katsanis SH, Jabs EW. Treacher Collins Syndrome. 2004 Jul 20 [Updated 2012 Aug 30]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1532/>
6. Chang CC, Steinbacher DM. Treacher Collins Syndrome. *Semin Plast Surg*. 2012 Mai;26(2):83-90.
7. Jones KL. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
8. Splendore A. Estudo molecular do gene TCOF1 em pacientes portadores da síndrome de Treacher Collins. São Paulo. Tese [Doutorado em Biologia/Genética] – Universidade de São Paulo; 2002.
9. Teber OA, Gillessen-Kaesbach G, Fischer S, Böhringer S, Albrecht B, Albert A, Arslan-Kirchner M, Haan E, Hagedorn-Greiwe M, Hammans C, Henn W, Hinkel GK, König R,

- Kunstmann E, Kunze J, Neumann LM, Prott EC, Rauch A, Rott HD, Seidel H, Spranger S, Sprengel M, Zoll B, Lohmann DR, Wieczorek D. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. *Eur J Hum Genet.* 2004 Sep 01;12(11):879-90.
10. Geirdal AO, Overland B, Heimdal K, Storhaug K, Asten P, Akre H. Association between obstructive sleep apnea and health-related quality of life in individuals affected with Treacher Collins syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Nov 1;270(11):2879-2884.
 11. Moraleda-Cibrián M, Edwards SP, Kasten SJ, Berger M, Buchman, SR, O'Brien LM. Symptoms of sleep disordered breathing in children with craniofacial malformations. *J Clin Sleep Med.* 2014 Mar 15;10(3):307-12.
 12. Gordon CT, Petit F, Oufadem M, Decaestecker C, Jourdain AS, Andrieux J, Malan V, Alessandri JL, Baujat G, Baumann C, Boute-Benejean O, Caumes R, Delobel B, Dieterich K, Gaillard D, Gonzales M, Lacombe D, Escande F, Manouvrier-Hanu S, Marlin S, Mathieu-Dramard M, Mehta SG, Simonic I, Munnich A, Vekemans M, Porchet N, de Pontual L, Sarnacki S, Attie-Bitach T, Lyonnet S, Holder-Espinasse M, Amiel J. EFTUD2 haploinsufficiency leads to syndromic oesophageal atresia. *J Med Genet.* 2012 Dec;49(12):737-46.
 13. Luquetti DV, Hing AV, Rieder MJ, Nickerson DA, Turner EH, Smith J, Park S, Cunningham ML. "Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly" Caused by EFTUD2 Mutations: Expanding the Phenotype. *Am J Med Genet A.* 2013 Jan 1;161(1):108-133.
 14. Vincent M, Collet C, Verloes A, Lambert L, Herlin C, Blanchet C, Sanchez E, Drunat S, Vigneron J, Laplanche JL, Puechberty J, Sarda P, Geneviève D. Large deletions encompassing the TCOF1 and CAMK2A genes are responsible for Treacher Collins syndrome with intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jan;22(1):52-56.

15. Dixon J, Jones NC, Sandell LL, Jayasinghe SM, Crane J, Rey JP, Dixon MJ, Trainor PA. Tcof1/Treacle is required for neural crest cell formation and proliferation deficiencies that cause craniofacial abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 6;103(36):13403-13408.
16. Jones NC, Lynn ML, Gaudenz K, Sakai D, Aoto K, Rey JP, Glynn EF, Ellington L, Du C, Dixon J, Dixon MJ, Trainor PA. Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nat Med*. 2008 Feb 3;14(2):125-133.
17. Jensen-Steed G. Treacher Collins syndrome: a case review. *Adv Neonatal Care*. 2011 Dec;11(6):389-94.
18. Kadakia S, Helman SN, Badhey AK, Saman M, Ducic Y. Treacher Collins syndrome: the genetics of a craniofacial disease. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2014 Jun;78(6):893-898.
19. Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, Ruivenkamp CA, van Haeringen A, Hoefsloot LH, Peters DJ, Boers AC, Daumer-Haas C, Maiwald R, Zweier C, Kerr B, Cobo AM, Toral JF, Hoogeboom AJ, Lohmann DR, Hehr U, Dixon MJ, Breuning MH, Wieczorek D. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):20-22.
20. Trainor PA, Andrews BT. Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2013 Oct 04;163C:283-294.
21. Milligan DA, Harlass FE, Duff P, Kopelman JN. Recurrence of Treacher Collins's syndrome with sonographic findings. *Mil Med*. 1994 Mar;159(3):250.
22. Travieso R, Chang CC, Turner JS, Beckett J, Wong K, Teng E, Steinbacher DM. A range of condylar hypoplasia exists in Treacher Collins syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Feb;71(2):393-7.

23. Tahiri Y, Viezel-Mathieu A, Aldekhayel S, Lee J, Gilardino M. The effectiveness of mandibular distraction in improving airway obstruction in the pediatric population. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar;133(3):352-359.