

Analisis de los Síndromes Dismórficos en Otorrinolaringología

Mónica Chiappe de Miscione

Introducción

Por lo habitual, nosotros atendemos en el consultorio de ORL pediátrica, pacientes que presentan patologías frecuentes. Sin embargo, hay un número reducido de consultas por patologías no frecuentes; entre ellas se encuentran los síndromes dismórficos.

Las dismorfias, de las cuales no es extenso lo que se conoce, existen como anomalías ocurridas durante el desarrollo embriológico.

Este concepto probablemente sea actualizado a la luz de los conocimientos futuros acerca del genoma humano.

En la actualidad la divulgación Otorrinolaringológica Pediátrica respecto de estos temas es muy pobre o se encuentra reducida al campo de la genética y no es mucho aquello que podemos aportar los especialistas en el análisis de estas enfermedades. Tanto es así, que a algunas de éstas las denominamos genéricamente como síndromes reconocidos o sea, una serie de signos y síntomas que existen en un mismo tiempo y definen clínicamente un estado de enfermedad congénita y otras son registradas directamente como patologías “del niño raro”.

Más allá de las estadísticas de aquellos otorrinolaringólogos pediátricos que trabajamos en hospitales pediátricos de referencia, la realidad muestra que el mayor porcentaje de la población infantil del consultorio externo es normal y que la normalidad posee muchísimas más variables que la anormalidad.³³

Objetivos y formas de presentación

Por lo tanto, se ha de tener en cuenta la forma de presentación de una anomalía que afecte el campo del desarrollo.

Sin duda una disgenesia es un defecto morfológico de un órgano, parte de él o de una parte más grande del cuerpo que aparece a causa de un proceso intrínsecamente anormal del desarrollo.^{12, 33}

Para ello debió existir alguna interferencia o alteración en el desarrollo de cierto o ciertos componentes de transferencia de información en el estado embrionario, encargados de controlar y coordinar el proceso de evolución de alguna estructura compleja del organismo.³³

Aquellos biólogos que estudian exclusivamente la evolución normal de la mórula de las primeras 48 horas hablan que las dismorfias serían malformaciones primarias.³³

Éstas pueden ser genéticas, cromosómicas o embriopatías multifactoriales.³³

Las embriopatías multifactoriales involucran a todas aquellas estructuras que aparentemente no dependen exclusivamente de la información genética.^{12, 33} En tanto, las alteraciones de los componentes del cromosoma o de un gen podrían ser registradas con mayor precisión.

En nuestros pacientes se deben registrar tres alternativas:

- Observar clínicamente un niño en donde un órgano no se formó (disgenesias o agenesias)
- Observar clínicamente un niño en donde el desarrollo fue incompleto (paladar hendido, labio leporino)
- Observar clínicamente un niño en donde el desarrollo no fue natural (mucopolisacaridosis o algunas de las displasias esqueléticas)

La última opción es la que, estadísticamente, presenta las mayores probabilidades en la indicación de tratamientos.

Existen también las malformaciones secundarias.

Así como las primarias tienen una interferencia en el campo del desarrollo intrínseco, las secundarias poseen una interferencia extrínseca conocida:

- influencia de los Rx, radiaciones, talidomida, alcohol, y tóxicos, virus rubéola, SIDA, coxsackie.etc.³³

Sin duda la medicina en la primera mitad del siglo XX fue dominada por la física. En la segunda mitad la mayor tendencia fue química: hallazgo del ARN, ADN, virus, genes.

Es posible que la tendencia en esta primera década del Siglo XXI sea inmunogenética.

En la actualidad existen terapias génicas para patologías que involucran el campo de la otorrinolaringología pediátrica y estén bajo control de protocolos de investigación clínica.¹

Un importante aporte al conocimiento fue dado por la ingeniería del cultivo de tejidos. Profesionales de la Universidad de Massachusetts Eye and Ear, integrado por el Dr. Ronald Eavey publicaron estudios acerca del cultivo de cartílago para reemplazo de pabellón auricular.¹

Investigaron la influencia de los factores del crecimiento sobre el tejido elástico cartilaginoso humano pediátrico.

Éstos son:

- factor de crecimiento fibroblástico básico (basic-FGF) y
- factor de crecimiento transformador beta (TGF-b)

Demostaron en sus trabajos que el basic-FGF tiene una enorme posibilidad tanto in vitro como in vivo, para producir cartílago auricular humano pediátrico bajo proceso de bioingeniería. Éste se elaboraría a partir de una pequeña muestra de un donante, en corto período de tiempo y con calidad similar al cartílago elástico humano.¹

Ministerios de Salud Pública tan estrictos como el de los EEUU, posee una actitud de aceptación con respecto a estos métodos de cultivo de cartílago, debido a que es un proceso generado a partir de las propias células del paciente.¹

Esta es solo una de las líneas de investigación. En la actualidad varios centros del mundo se encuentran estudiando otros factores de crecimiento.

Otra vertiente de investigación básica se desarrolló en el departamento de bioingeniería y biociencia de Huston, Texas (USA). Allí fue sintetizado un polímero biológico llamado POLY (ácido fumarínico).

Este polímero durante los primeros días de colocado in vitro, aumenta su viscosidad y hace una malla con efecto enredadera para la neoformación ósea. Colocado posteriormente en una solución de continuidad ósea, permite que las células del estroma óseo se incluya dentro de la enredadera del ácido fumarínico y mineralice y corticalice formando nuevo hueso.

En muchos casos puede ser necesario construir un “fantasma” para permitir formas adecuadas, como en la resección de tumores del malar.

En esa instancia se realiza una capa externa con polímero de azúcares que actúa solo como molde que permita el implante en el espacio óseo o cartilaginoso.

En el proceso de reconstrucción de la articulación temporo maxilar es necesario utilizar la imagen especular de la otra articulación para obtener la forma deseada.³⁰

Estos son varios de los ejemplos utilizados para la terapéutica de las displasias y las disgenesias. En apariencia esta tendencia estaría imponiéndose en esta primera década del siglo XXI y posee estrecho vínculo con la cirugía de reconstrucción, las técnicas mínimamente invasivas y las posibilidades de utilizar navegadores quirúrgicos.³⁰

En estos momentos es de suma importancia que el médico no desconozca estos avances, así como no debe desconocer que no todo lo posible vale la pena que sea realizado.

Es muy probable, que del total de nuevos conocimientos, el mayor porcentaje tenga vigencia hasta que surja el próximo.

La información vía Internet viaja a tal velocidad en difusión y en cantidad, que actualmente es el mismo médico, el encargado de tamizar la proporcionada por sus propios pacientes.

Síndromes con patología otorrinolaringológica

En los síndromes dismórficos es necesario realizar un examen clínico preciso, pensando en la existencia de los mismos. Deberá documentarse históricamente con Rx y fotografías y estudios de imágenes y se deberá descartar otras alteraciones congénitas coexistentes.³³

A continuación se desarrollarán algunos de los síndromes que forman parte de esta categoría.

Síndrome Artrogrifótico o Contractura Múltiple Congénita ^{3, 7, 9, 18, 28, 34, 45}

Se incluye dentro de los desórdenes neuromusculares.

Es una patología caracterizada por parálisis intrauterina con rigidez musculoesquelética, presente desde las 20 semanas de gestación.

Etiología: posibilidad de virosis intrauterina.

Genética: Autosómica dominante. Solo el 10% es recesivo familiar en la forma clínica miogénica (tendencia a perpetuarse en la familia).

El diagnóstico es realizado por el estudio histoquímico del músculo.

Existen más de 100 formas clínicas diferentes.

Se caracterizan por presentar: ^{3, 7, 9}

- Rigidez perinatal que cede progresivamente con el desarrollo.
- Dismorfismo y diplejía facial
- Fisura palatina
- Arcada palatina pronunciada
- Rigidez de la articulación temporomaxilar
- Alteraciones de apertura bucal
- Hipotrofia de músculos faciales
- Micrognatia
- Disfagia

- Dificultad respiratoria (20% causa de muerte)
- Neumonitis aspirativa
- Alto riesgo de hipertermia maligna con anestésicos inhalatorios que producen la lisis del músculo estriado. El tratamiento farmacológico de esta patología se establece con Dantrolene (Dantrium).³²
- Laringe y traquea normal
- Epiglotis en forma de omega
- Pobre reflejo de succión
- Disfunción esofágica

Diagnóstico

- Clínico
- Genético
- Endoscópico
- Por imágenes: tomografía axial computada.

Tratamiento^{8, 9, 18}

- Pronóstico reservado a la evolución clínica y particular
- Control de hipertermia anestésica en cirugía
- Terapia física o kinésica permanente
- Terapia foniátrica
- Corrección quirúrgica de alteraciones anatómicas compensatorias.

Osteogénesis imperfecta^{4, 8, 10}

Es un defecto congénito del desarrollo de la fibra colágena, existiendo un desorden del tejido conectivo asociado a anomalías metabólicas severas.

Incidencia: 1 de cada 25.000 nacidos vivos.

Etiología: A nivel molecular parecería existir un defecto cuantitativo en la producción del pro colágeno tipo 1 como resultado de la disminución de síntesis de una de las cadenas elementales.

Genética: Es autosómica dominante, con variable expresividad y penetrancia incompleta. Puede corresponder a una mutación fresca que no tenga memoria genética. El paciente afectado de osteogénesis imperfecta posee la probabilidad de transmitirla a la descendencia en un 50%, debido a la dominancia.

De acuerdo a lo expuesto, los padres que no poseen la enfermedad no deberían inquietarse por la recurrencia de la misma.

Han sido identificados 2 genes para la Osteogénesis imperfecta que son:^{4, 10}

- Col1a 1 en el cromosoma 17q
- Col1a 2 en el cromosoma 7q

Algunos autores han propuesto una relación entre la Osteogénesis Imperfecta y la Otosclerosis por posible rol del gen Col1a1 en la Otosclerosis. Sin embargo, otros estudios histopatológicos acerca de la platina del estribo, mostró diferencias significativas en ambos casos, no confirmando lo antes expuesto^{10, 46, 47}

Se presenta en cuatro formas clínicas, siendo la más frecuente el tipo 1.

Desde el punto de vista clínico y genético la forma clínica tipo 1 y la 4, son dominantes (la 4 tiene menor fragilidad ósea con o sin dentinogénesis).

El tipo 3 es recesivo al igual que la 2 pero con escleróticas azules y audición normal.

El tipo 2 es letal en el período neonatal.

Manifestaciones clínicas ^{10, 31}

- Hipoacusia conductiva, mixta o neurosensorial (rara de ser observada en el niño). Ésta puede ser moderada, severa o profunda y de frecuencia alta, baja o todos los tonos.
- Acúfenos (más frecuentes en el adulto joven)
- Alteraciones en la discriminación de la palabra: dificultad para hablar por teléfono y para oír en lugares ruidosos.
- Tórax corto y en tonel
- Fragilidad ósea
- Dentinogénesis imperfecta (hiperplasia de la pulpa con traslucidez de los dientes, coloración amarillenta, erupción tardía de los dientes y facilidad a las caries)
- Escleróticas azules, baja talla
- Laxitud articular y ligamentaria

Diagnóstico

- Clínico
- Genético
- Audiológico
- Foniátrico.

Tratamiento ^{4, 10, 16}

- Cuidados paliativos perinatales
- Equipamiento auditivo
- Tratamiento foniátrico
- Tratamiento kinésico de la movilidad
- Tratamiento quirúrgico de las alteraciones.
- Tratamiento clínico con Pamidronato. Se está realizando bajo protocolo en los tipos severos de Osteogénesis Imperfecta, en forma endovenosa, por un período suficiente de tiempo para obtener un impacto favorable sobre la fragilidad ósea, necesitando internación del paciente con continuo control clínico.

Neurofibromatosis

Es una facomatosis (grupo de enfermedades de origen hereditario) caracterizadas por deformaciones congénitas en varias partes del cuerpo, (especialmente en el sistema nervioso central).(11) (21)

Tiene 2 formas de presentación:

- Enfermedad tipo 1 (NF1): Enfermedad de Von Recklinghausen
- Enfermedad tipo 2 (NF2)

Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)

A NF1 es uno de los desórdenes genéticos más frecuentes en el ser humano ^{5, 6, 8, 11, 14, 19, 21, 27, 35, 39, 44}

Incidencia: 1 de cada 4000 nacidos vivos.

Genética: es una enfermedad autosómica dominante, con alta penetrancia, pero variable expresividad. Es causada por disrupción del gen NF1 (factor de desarrollo del nervio) localizado en el cromosoma 17q11.2 ^{2, 8, 11, 21, 27}

La NF1 comienza con manifestaciones clínicas desde el primer año de vida. Se presenta con mayor frecuencia que la NF2. Involucra a la vía aérea, la piel, el sistema nervioso y el sistema osteoarticular.

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

- Manchas cutáneas café con leche
- Hipoacusia neurosensorial
- Neurinoma del acústico, que son usualmente unilaterales y aparecen en sólo el 5% de los pacientes afectados ³⁵
- Alargamiento bilateral de los conductos auditivos internos
- Alta incidencia de tumores: gliomas del nervio óptico, que puede llevar a la ceguera.
- Nódulos de Lisch en el iris durante la pubertad
- Retraso en el desarrollo del aprendizaje y retardo motor
- Nódulos subcutáneos múltiples (esencialmente axilares)
- Gigantismos craneales y distales (por desordenes en la información del nervio periférico)

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) ^{11, 20, 29}

- Menor frecuencia de presentación que la NF1
- Las manifestaciones clínicas no son siempre tempranas
- Involucra al sistema neurotológico (con afectación del nervio en el conducto auditivo interno)
- Presenta compromiso visceral.

Genética: enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia pero variable expresividad.

Está causada por la mutación de un tumor supresor génico en el cromosoma 22q12.2. ^{11, 20}

Manifestaciones clínicas ^{11, 29, 44}

- Hipoacusia neurosensorial sin reclutamiento
- En el 95% de los casos los neurinomas del acústico son bilaterales y asintomáticos hasta generalmente el adulto joven, por lo que se debe realizar controles clínicos periódicos desde la infancia.
- Acúfenos
- Manchas café con leche múltiples y pequeñas
- Hepatoesplenomegalia

Tratamiento

Todos los programas de tratamiento se encuentran dirigidos a mejorar la calidad de vida.

- Quirúrgico: La morbimortalidad puede estar asociada al tratamiento quirúrgico de medianos y grandes tumores, más que a la única presencia de un neurinoma del acústico
- Equipamiento auditivo
- Tratamiento multidisciplinario de la patología coexistente

Síndrome de Treacher Collins

Es conocido, también, con el nombre de Disostosis Mandibulofacial.

Posee una amplia variabilidad en la presentación, tanto que hace que tenga diferentes formas clínicas. Esto ha conducido a realizar posibles errores diagnósticos

^{13, 42}.

Etiología: Es una enfermedad autosómica dominante con casi 100% de penetrancia y alta variabilidad en la expresión. En cada familia suele existir similitud. El 60% de los casos aproximadamente representan mutaciones frescas. La identificación de la mutación en el gen TCOF1 fue estudiada en 5 diferentes familias.¹³

Manifestaciones clínicas ⁴²

Con mayor frecuencia de presentación:

- Hendiduras palpebrales antimongoloides
- Hipoplasia malar y mandibular
- Coloboma de párpado inferior
- Malformación de pabellones auriculares
- Defecto de conducto auditivo externo
- Hipoacusia conductiva
- Fisura palatina

Con menor frecuencia de presentación

- Atresia de coanas
- Ausencia de glándula parótida
- Microftalmia
- Fístulas ciegas y apéndices cutáneos entre el oído y el ángulo de la boca.

El crecimiento de los huesos faciales durante la niñez proporciona una mejor armonía facial, pudiendo completarse con cirugía plástica.

Diferentes autores llegaron a la conclusión de que las características de la cara de este síndrome es producto de la relación entre la base de cráneo anormal, el dismorfismo de la mandíbula y las anomalías del complejo malar- maxilar ¹³.

Tratamiento ^{13, 42}

- La mayoría de estos pacientes tienen inteligencia normal, por lo tanto, requieren un diagnóstico precoz de su sordera y certeza en su tratamiento
- Quirúrgico: 1. Cirugía cosmética y funcional
2. Corrección de las alteraciones con aparatos externos

Anomalia de Robin (Síndrome de Pierre Robin)

Se lo llamó Síndrome de Pierre Robin. Actualmente es conocido solo como anomalía, debido a que no cumple con los criterios de un síndrome.

La anomalía de Robin puede ser clasificada como una forma aislada (no sindrómica) en un 20% de los casos y el 80% restante asociada con otros síndromes (sindrómica).
^{11, 25, 42}

Incidencia: 1 de cada 8500 nacido vivos. ¹¹

Etiología: La anomalía de Robin se observa más comúnmente en individuos sin otra alteración, cuyo pronóstico es bueno, si sobreviven a un período inicial de la vida condicionado por su obstrucción respiratoria.

Con menor frecuencia la anomalía de Robin puede estar incluida dentro de un síndrome de defectos múltiples, por ejemplo el Síndrome de Trisomía 8.

Esta patología también puede ser el resultado de una constricción mecánica uterina temprana, de manera que el mentón se encuentra oprimido, limitando su crecimiento antes del cierre del paladar.^{11, 25}

Manifestaciones clínicas ^{12, 25, 43}

- Micrognatia
- Glosoptosis
- Paladar blando hendido
- El único defecto primario inicial podría ser la hipoplasia de la región mandibular antes de las 9 semanas. Ésto provoca la localización posterior de la lengua, impidiendo el cierre de las crestas palatinas posteriores, debiendo, estas sobrepasar la lengua para llegar a la línea media.
- Contorno redondeado de la fisura palatina (forma de U) que difiere de la habitual forma en V invertida de la mayoría de las fisuras palatinas.
- Obstrucción respiratoria pudiendo necesitar traqueotomía.
- Mala alimentación.
- Si la insuficiencia respiratoria no es controlada, el paciente posee riesgo de desarrollar *cor pulmonale*.

Tratamientos ^{11, 25, 42}

- Mantener la vía aérea permeable, de ser necesario realizar traqueotomía
- Control de la ingesta: registrar los aumentos de peso.
- Hay autores que recomiendan observar el crecimiento de las estructuras del paladar mientras continúa desarrollándose hacia la línea media, antes de efectuar un cierre quirúrgico.

Síndrome de Goldenhar (Anomalía Facio-Aurículo-Vertebral)

Este síndrome está caracterizado por anomalías en la morfogénesis de los arcos branquiales primero y segundo, que pueden estar acompañados por alteraciones vertebrales y/o oculares. Cuando se observa dermoide epibulbar con anomalía vertebral, completa el cuadro clínico conocido como Síndrome de Goldenhar.^{23, 41} En 35% de los casos hay fusión vertebral.

Cuando el síndrome se presenta en forma unilateral tiene frecuencia estadística por el lado derecho.

Incidencia: 1 de cada 3000 a 5000 nacidos vivos, con predominancia en el sexo masculino (3:2).

Etiología: desconocida

Manifestaciones clínicas: generalmente son unilaterales y asimétricas ^{23, 41}

Presentación clínica habitual:

- Hipoplasia de la región malar, maxilar y/o mandibular (especialmente a nivel del maxilar inferior y de la articulación temporomaxilar)
- Hipoplasia de la musculatura facial
- Microtía
- Fístulas bucales

- Hipoacusia conductiva variable
- Secreción parotídea disminuida o ausente
- Disfunción del velo palatino
- Anormalidades en la función y/o estructura de la lengua
- Patología vertebral especialmente cervical
- Coeficiente mental normal

Presentación clínica ocasional:

- Patología del oído interno con hipoacusia neurosensorial
- Labio y paladar hendidos
- Anormalidades laríngeas

Tratamientos ^{23, 41}

- Cirugía plástica de las alteraciones
- Tratamiento precoz de la hipoacusia

Referencias 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,: audilogic 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: Arthrogyrosis 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 arthrogyrosis 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 : Arthrogyrosis 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

- Robibn Syndrome) (1998) third Edition, Vol V,53-54.
13. Cummings Ch.E, Fredrickson 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 all,: 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 neurifibroma, 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 I. 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, Kolmannkog 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. Thenth Annual Scientific Meeting, ASAMI North America, Disney's Comtemporary 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. Slaterry 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 #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.