Descripción clínica y hallazgos polisomnográficos en tres pacientes con Síndrome de Treacher Collins.

Clinical description and polysomnographic findings in three patients with Treacher Collins

Carla Rubilar¹, Victoria Leiderman², Valentina Pereira³, Fernanda Balut¹, Alejandra Hernández¹, Carla Rojas¹, Alejandra Gálvez⁴.

Resumen. Introducción: El Síndrome de Treacher Collins (STC) es una enfermedad congénita del desarrollo craneofacial, siendo una complicación frecuente la obstrucción de la vía aérea. **Objetivo:** Describir clínicamente tres casos de STC y sus hallazgos polisomnográficos. **Diseño:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Revisión de fichas clínicas y polisomnografías (PSG). **Resultados:** Se incluyeron tres pacientes con STC, de 1, 17 y 20 años, dos hombres. Todos presentaron malformaciones faciales compatibles con el STC. El paciente menor tuvo apneas desde el nacimiento. En las PSG, todos presentaron eficiencia del sueño disminuida e índice de microdespertares aumentado. Solo un paciente tuvo diagnóstico de Síndrome de Apnea/Hipoapnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) severo. **Conclusiones:** Aún cuando las anomalías craneofaciales no difirieron entre los pacientes, hubo sólo un caso de SAHOS severo. Las otras alteraciones descritas en la PSG afectan la calidad de vida, siendo relevante la búsqueda activa de trastornos respiratorios del sueño en estos pacientes. **Palabras clave:** Síndrome de Treacher-Collins, Disostosis Mandibulofacial, Apnea Obstructiva del Sueño, Polisomnografía, Trastornos del Sueño.

Abstract. Introduction: Treacher Collins Syndrome (STC) is a congenital craniofacial disorder, being the airway obstruction a frequent complication. **Objective:** To describe clinical and polysomnographic findings of three cases with STC. **Methods:** An observational, descriptive and retrospective study. Review of clinical records and nocturnal polysomnography was carried out. **Results:** Three patients with STC were included of 1, 17 and 20 years old, two were males. All of them with facial malformations compatible with STC. Only the youngest presented apneas since birth. All patients had decreased sleep efficiency and increased arousal index. Only one patient presented with severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). **Conclusions:** Despite the fact that all the patients had similar craniofacial anomalies, only one presented with severe OSAS. The other abnormalities described in the polysomnography affect the quality of life, being relevant performing an active screening of breathing-related sleep disorders in these patients. **Key words:** Treacher-Collins Syndrome, Mandibulofacial Dysostosis, Obstructive Sleep Apnea, Polysomnography, Sleep Disorders.

1. Neuróloga infantil. Servicio de Neuropsiquiatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile.

2. Becada de neurología infantil. Servicio de Neuropsiquiatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile

3. Interna de Pediatría. Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile.

4. Neuróloga infantil. Unidad de Neurología Infantil. Hospital de Castro Dr. Augusto Riffart

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Treacher Collins (STC) es un desorden congénito del desarrollo craneofacial perteneciente al grupo de las disostosis mandibulo-faciales, caracterizado por hipoplasia malar, mandibular, maxilar y anomalías periorbitarias [1,2]. Corresponde a un trastorno raro, presentando una incidencia estimada en 1 de cada 50.000 recién nacidos vivos [1,2,3]. La mayoría de los pacientes portan una mutación en el gen *TCOF1* (78-93%) con herencia autosómica dominante de penetrancia variable [3,4]. Otras mutaciones relacionadas corresponden a aquellas localizadas en los genes *PORL1D* y *PORL1C* (8-9%), presentando la primera herencia tanto autosómica dominante como recesiva y la segunda únicamente autosómica recesiva [3,4]. Mutaciones en estos genes resultan en una limitación de la biogénesis de RNA, causando ribosomopatías y, consecuentemente, alteraciones en la proliferación y migración de las células pertenecientes a cresta neural. Un 60% de los casos se presentan de novo mientras que un 40% estarían relacionados con mutaciones familiar-específica. [1,3,4] No se ha demostrado que exista una correlación entre el genotipo y el fenotipo en pacientes con STC [2]. La clínica del STC es variable con características mayores que incluyen micrognatia bimaxilar y retrognatia, coloboma de los párpados inferiores asociado a pérdida de pestañas mediales, aplasia o microtia de oído externo, inclinación hacia abajo de la fisura palpebral e hipoplasia de hueso zigomático. Dentro de las características accesorias destacan fisura palatina, estenosis/atresia de coanas e hipoacusia de conducción [4,5]. A pesar de estas malformaciones, los pacientes con

STC presentan inteligencia y desarrollo musculoesquelético normal [4].

Dentro del STC, el Síndrome Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) corresponde a una complicación frecuente, reportándose prevalencias variables entre 25-95% [6]. Además, la severidad varía desde las formas leves a severas, encontrándose formas severas entre un 25-41% de los casos [6]. Las alteraciones responsables del SAHOS en el STC se presentan a múltiples niveles, desde obstrucción debido a septo nasal hasta malformaciones traqueales y, en gran parte de los pacientes, se observa una combinación de éstas, por lo que el tratamiento quirúrgico en un sólo nivel suele no resolver el SAHOS [7]. De acuerdo a un estudio de cohorte realizado por Plomp et al, el screening realizado para la búsqueda de SAHOS con el score Brouillette (EB) en niños y Escala de Sueño de Epworth (ESE) en adultos serían de mínima utilidad en pacientes con STC, por lo que el diagnóstico de SAHOS basado únicamente en la anamnesis no sería confiable, recomendándose el estudio con polisomnografía (PSG) al menos una vez en la vida para el screening de SAHOS [6,7,8]. La PSG corresponde al estudio de elección para la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño en pediatría, incluyéndose el SAHOS, apneas centrales e hipoventilación. Además, es utilizado para determinar la eficacia de los tratamientos en las diferentes patologías causantes de desórdenes del sueño [9].

El presente estudio tiene por objetivo describir las características clínicas, fenotipo y los hallazgos polisomnográficos de una serie de pacientes con diagnóstico de STC.

MÉTODO

Este corresponde a un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se realizó un reporte de una serie de casos mediante revisión de fichas clínicas y de estudio de PSG nocturna. El periodo de estudio fue desde el año 2016 en adelante. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico clínico de STC y que se les haya realizado al menos una PSG a una edad menor de 18 años al momento del examen en el Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital Clínico San Borja Arriarán. Se verificó que todas las PSG incluidas en la muestra siguieran el mismo formato. Los exámenes fueron ejecutados mediante sistema diagnóstico Alice 5 (Respironics®, EUA). Las especificaciones técnicas y análisis manual del registro cumplieron con los estándares recomendados por el “Manual de scoring de sueño y eventos asociados de la Academia Americana de Medicina del Sueño”. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Centro.

RESULTADOS

Se describen tres pacientes con STC, el más pequeño de sexo masculino y edad de 1 año 4 meses (paciente N°1) con PSG realizada al mes 22 días de vida. Luego dos hermanos, la menor de sexo femenino y edad 17 años (paciente N°2), con PSG realizada a los 14 años, y el mayor de sexo masculino de 20 años (paciente N°3) con PSG realizada a los 17 años. En el paciente N°1 la PSG fue solicitada por presentar apneas prolongadas; en los pacientes N°2 y N°3 se solicitó para realizar pesquisa activa de trastornos respiratorios del sueño por su diagnóstico de base. En los 3 casos la solicitud de PSG fue indi-

cada por neurología.

Descripción clínica (Tabla 1)

Todos los pacientes evolucionaron con desarrollo psicomotor normal. Respecto al examen físico, los tres presentaron malformaciones faciales compatibles con el diagnóstico de STC: micrognatía, retrognatía, microtia bilateral, agenesia de conducto auditivo externo (CAE), coloboma del párpado inferior y ausencia de huesos malares y cigomáticos. El paciente N° 1 presentó apneas prolongadas observadas desde el nacimiento asociadas a cianosis perioral y con requerimiento de estímulo vigoroso para ceder; en el resto de los pacientes no se observaron apneas. A la paciente N° 2 se le realizó cirugía correctiva de fisura labiopalatina a los 14 meses. El paciente N° 3 fue operado de coloboma bilateral y sometido a implante malar a los 14 años.

Hallazgos polisomnográficos (Tabla 2)

Los tres pacientes presentaron eficiencia del sueño disminuida, dos a expensas de múltiples despertares corticales espontáneos intrasueño y el tercero por despertar prolongado en la primera mitad del registro de tipo inespecífico. Dos pacientes tuvieron alteración de la arquitectura del sueño: el paciente N° 1 con predominio de sueño activo y el paciente N° 3 con disminución de sueño REM. Todos presentaron fragmentación del sueño por despertares subcorticales, determinando un índice de microdespertares aumentado.

El paciente N° 1 presentó un índice de eventos respiratorios (IER) severamente aumentado con diagnóstico de SAHOS severo. Los otros pacientes presentaron el IER normal. En relación a la saturación, los 3 pacientes

Tabla 1: Caracterización clínica de pacientes con STC

Característica	Paciente N°1	Paciente N°2	Paciente N°3
DSM normal	+	+	+
Micrognatia	+	+	+
Retrognatia	+	+	+
Microtia bilateral	+	+	+
Agenesia de CAE	+	+	+
Coloboma de párpado inferior	+	+	+
Ausencia de huesos malares y cigomáticos	+	+	+
Apneas	+	-	-
Hipoacusia de CB	-	+	+

Abreviaciones: DSM: desarrollo psicomotor. CAE: conducto auditivo externo. CB: conducción bilateral.

presentaron una saturación promedio normal, pero la saturación mínima del paciente N° 1 se encontró alterada, llegando a 73%. Solo un paciente (N° 2) presentó ronquido ocasional y sólo el paciente menor (N° 1) presentó respiración periódica normal durante el 2.4% del tiempo total de sueño. Del resto de los parámetros evaluados, ningún paciente presentó alteraciones del ritmo cardíaco evidente, movimiento periódico de extremidades ni actividad epileptiforme.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la revisión de la literatura existente, no existen reportes disponibles en Chile que describan el fenotipo de pacientes con STC. Además, serían escasos aquellos estudios que detallan los patrones del sueño en estos mismos pacientes.

Con relación al fenotipo de los pacientes estudiados en esta cohorte, estos serían similares, presentando características mayores del STC, incluyendo micrognatia y retrognatia, coloboma de párpado inferior, microtia bilateral y ausencia de huesos malares y cigomáticos. Dos de ellos, paciente N° 2 y N° 3, tendrían asociada una hipoacusia de CB. Además, es importante recalcar que todos presentarían un DSM dentro de parámetros normales.

Por otro lado, destaca que dos de nuestros pacientes son hermanos, los cuales coincidentemente presentan igual fenotipo. Es posible que este hallazgo se relacione con la presencia de una mutación familia-específica. Para la confirmación de este supuesto se hace necesario el estudio genético tanto de los pacientes como la familia.

Tabla 2: Hallazgos polisomnográficos

Característica	Paciente N°1	Paciente N°2	Paciente N°3
Eficiencia de sueño	↓ (65.7%) *	↓ (62%) †	↓ (82.9%) *
Latencia al inicio del sueño	-	Normal	↓ (5min)
Latencia al REM	-	↑ (287 min)	↑ (231.5 min)
Distribución de etapas del sueño	Predominio de sueño activo	Normal	Disminución REM
Índice de microdespertares	↑ 25.5 e/h	↑ 18.1 e/h	↑ 16.9 e/h
IER	↑ 65.3 e/h	Normal 1 e/h	Normal 0.4 e/h
	IAC ↑ 6.4 e/h		
	MOAHI ↑ 58.8 e/h		
Saturación arterial de oxígeno	Promedio normal 96% Saturación mínima 73%	Promedio normal 98% Saturación mínima 94%	Promedio normal 98% Saturación mínima 95%
Ronquido ocasional	No	Sí	No
Ritmo cardíaco	Normal 144 lpm ‡	Normal 69 lpm	Normal 60 lpm
MPE	-	No	No

REM: rapid eye movement; e/h: eventos por hora; IER: índice de eventos respiratorios; IAC: índice de apneas centrales; MOAHI: índice de apneas mixtas, obstructivas e hipoapneas; lpm: latidos por minuto; MPE: movimiento periódico de extremidades.

*Disminuida a expensas de múltiples despertares espontáneos intrasueño. †Disminuida por despertar prolongado en la primera mitad del registro de tipo espontáneo. ‡Frecuencia cardíaca normal para la edad. ↓Disminuido. ↑Aumentado.

Respecto a los hallazgos polisomnográficos, se describe que los tres pacientes tienen una eficiencia del sueño disminuida e índice de microdespertares aumentado. Además, en uno de ellos encontramos despertares prolongados en la primera mitad del sueño. Estas alteraciones descritas en la PSG se correlacionan con aquellas encontradas previamente en el estudio de Oster-tun et al [10], donde fueron incluidos quince participantes. En contraste con este mismo estudio, donde en trece de ellos se diagnosticó un SAHOS, en nuestro estudio encontramos que úni-

camente el paciente N° 1 presentó esta condición. Sin embargo, es importante recalcar que las PSGs de los pacientes estudiados no fueron realizadas a las mismas edades (1 mes y 22 días, 14 y 17 años respectivamente) y que los síntomas de SAHOS pueden variar a través del tiempo [5]. Pese a esto último, no existe evidencia de que la prevalencia y severidad del SAHOS en STC disminuyan o se modifiquen con la edad [6]. En relación a nuestro paciente de menor edad (N° 1), otro factor a considerar y que podría explicar en parte la presencia de un mayor índice de mi-

crodespertares, IER con SAHOS severo y una saturación arterial de oxígeno más baja, es el menor calibre de su vía aérea, que podría condicionar un mayor riesgo de obstrucción significativa a distintos niveles.

Otros hallazgos encontrados en las PSGs del presente estudio serían la alteración de la arquitectura del sueño, ya sea a expensas de una latencia aumentada hacia el sueño REM, predominio del sueño activo o una disminución del sueño REM, además de la presencia de ronquidos en uno de los pacientes (Nº 2). En relación con esto último, y de acuerdo con la bibliografía revisada, los ronquidos evaluados de manera subjetiva no tendrían una buena correlación con el desarrollo de SAHOS, por lo que no serían un indicador confiable para descartar la presencia de esta patología en pacientes con STC [5]. Tanto la latencia aumentada al sueño REM como los microdespertares frecuentes y los despertares prolongados podrían ser explicados, al menos en parte, por el “efecto de la primera noche”; aunque no podemos descartar la existencia de otros factores. La eficiencia del sueño disminuida descrita en esta cohorte, ya sea por la presencia de SAHOS, desaturación nocturna, microdespertares o ronquidos, se puede asociar a una disminución en la calidad de vida de los pacientes con STC debido al desarrollo de alteraciones conductuales y/o cognitivas según lo descrito en pacientes pediátricos, además de las alteraciones del sistema cardiovascular y metabólico a largo plazo como consecuencia del SAHOS [10]. Esto último destaca la importancia de realizar una PSG no sólo por la posible existencia de apneas, sino para detectar otros factores que alteren el sueño de los pacientes con STC.

Finalmente, dentro de las limitaciones del estudio, encontramos que debido a que nuestra muestra es muy pequeña no se pueden realizar análisis de correlación entre fenotipo y severidad de las alteraciones del sueño encontradas. Además, como fue mencionado anteriormente, las edades en las que fueron tomados las PSGs en los tres pacientes no fueron homogéneas. Por otro lado, dentro de este estudio no se analiza la causa anatómica del SAHOS encontrado en el paciente Nº 1 y tampoco se realizaron estudios genéticos para correlacionar los hallazgos con mutaciones específicas.

CONCLUSIONES

A pesar de que la severidad de las anomalías craneofaciales no difería entre los tres pacientes, hubo sólo un caso de SAHOS severo. Además, se detalla que existen otras alteraciones en la PSG de estos pacientes que alteran la calidad de vida a largo plazo, destacando la importancia de la pesquisa activa de esta complicación mediante PSG anual o en casos sintomáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aljerian A, Giralдино MS. Treacher Collins Syndrome. *Clinics in Plastic Surgery*. 2019, 46:197-205.
2. Vincent M, Genevieve D, Ostertag A, Marlin S, Lacombe D, Martin-Coignard D. Treacher Collins Syndrome: A clinical and molecular study base on a large series of patients. *Genetics in Medicine*. 2016,18:49-56.
3. Ka Fai Tse W. Treacher Collins Syndrome: New Insights form animal models. *Int. Journal of Biochemistry. & Cell Biology*. 2016, 81:44-47.
4. Kadakia S, Helman SN, Badhey

- AK, Saman M, Ducic Y. Treacher Collins Syndrome: The genetics of a craniofacial disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngol.* 2014, 78:893-898.
5. Akre H, Overland B, Asten P, Skogedal N, Heimdal K. Obstructive sleep apnea in Treacher Collins syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngology.* 2012, 269: 331-337.
 6. Plomp R, Van Lieshout M, Joosten K, Wolvius E, Van der Schroeff M, Versnel S, et al. Treacher Collins Syndrome: A Systematic Review of Evidence-Based Treatment and Recomendatiösn. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2016, 137:191-204.
 7. Plomp R, Bredero-Boelhouwer H, Joosten K, Wolvius E, Hoeve H, Poublon R, et al. Obstructive sleep apnoea in Treacher Collins síndrome: prevalence, severity and cause. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2012, 41:696-701.
 8. Plomp R, Joosten K, Wolvius E, Hoeve H, Poublon R, Van Montfort K, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Treacher Collins Syndrome. *Laryngoscope.* 2012, 122: 930-934.
 9. Stowe R, Afolabi-Brown O. Pediatric Polysomnography-A review of indications, technical aspects, and interpretation. *Pediatric Respiratory Reviews.* 2020, 34:9-17.
 10. Østertun A, Øverland 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, 270: 2879-2884.