

Cristina López Duque

Síndrome de Treacher Collins e implicações na cavidade oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Cristina López Duque

Síndrome de Treacher Collins e implicações na cavidade oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Cristina López Duque

Síndrome de Treacher Collins e implicações na cavidade oral

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária”

Cristina López Duque

RESUMO

A síndrome de Treacher Collins também chamada de disostose mandibulofacial, é uma desordem congênita. A maioria dos casos possui transmissão autossômica dominante e expressividade variável. A sua etiologia está geralmente associada a mutações no gene *TCOF1*, localizado no cromossoma 5. As características craniofaciais fenotípicas são: micrognatia, hipoplasia maxilar com fenda do palato, hipoplasia malar, inclinação antimongoloide das fissuras palpebrais, coloboma da pálpebra inferior e microtia. Problemas na cavidade oral são frequentes pois as deficiências das bases ósseas levam a apinhamento podendo conduzir a mordida incorreta. Outras manifestações orais incluem redução do fluxo salivar, altos níveis de cáries e placa bacteriana. O diagnóstico e o tratamento devem ser precoces e são importantes para o restabelecimento das funções mastigatória, respiratória e auditiva.

O objetivo deste trabalho é esclarecer a etiologia, diagnóstico, características craniofaciais fenotípicas e orais da síndrome, bem como discutir os tratamentos a serem aplicados.

Palavras-Chave: Treacher Collins Syndrome, treatment, dental, oral cavity, TCOF1

ABSTRACT

Treacher Collins syndrome, also called mandibulo-facial dysostosis, is a congenital disorder. Most cases have an autosomal dominant transmission and variable expressivity. Mutations in the *TCOF1* gene on chromosome 5 are usually known to cause Treacher Collins syndrome. The phenotypic craniofacial features are: micrognathia, maxillary hypoplasia with palate cleft, malar hypoplasia, antimongoloid inclination of palpebral fissures, coloboma of lower eyelid and microtia. Problems in the oral cavity are frequent in these patients because the deficiencies of the bone bases provoke crowding and can lead to incorrect bite. Other oral manifestations include reduced salivary flow, high levels of caries and plaque. Diagnosis and treatment should be performed early and are important for the reestablishment of masticatory, respiratory and auditory functions. It is the aim of this work to clarify the etiology, diagnosis, phenotypic craniofacial and oral characteristics of the syndrome, as well as to discuss the treatments to be applied.

Keywords: Treacher Collins Syndrome, treatment, dental, oral cavity, TCOF1.

Abreviaturas e Siglas

STC- Síndrome de Treacher Collins

TCOF1- Fator 1 da biogénese do ribossoma da Treacle

POLR1D- Subunidade D das ARN polimerases I e III

POLR1C- Subunidade C das ARN polimerases I e III

EFTUD2- Fator de Elongação Tu GTP Domínio de Ligação Contendo 2 (do inglês *Elongation factor Tu GTP binding domain containing 2*)

ARN- Ácido ribonucleico

ARNsn- Ácido ribonucleico pequeno nuclear (do inglês *small nuclear ribosomal RNA*)

ARNr- Ácido ribonucleico ribossómico

ATM- Articulação Temporomandibular

ÍNDICE

I) INTRODUÇÃO.....	1
1) Materiais e métodos.....	1
II) DESENVOLVIMENTO.....	2
1) Considerações históricas	2
2) Etiopatogenia.....	3
3) Características Clínicas	3
i) Manifestações orais	5
4) Diagnóstico.....	6
5) Tratamento.....	6
i) Tratamento dental em pacientes com TCS.....	9
6) Prognóstico.....	10
III) DISCUSSÃO.....	10
IV) CONCLUSÃO	12
V) BIBLIOGRAFIA.....	12

I) INTRODUÇÃO

A síndrome de Treacher Collins, também conhecida como disostose mandíbulo-facial ou Síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein, é uma patologia congênita caracterizada pelo desenvolvimento craniofacial anormal resultante de alterações no desenvolvimento embrionário do primeiro e segundo arcos branquiais entre a quinta e a oitava semana de desenvolvimento fetal (Tse, 2016). É uma doença rara com uma incidência anual de 1:50.000 nados-vivos (Chen *et al.*, 2018), sem predisposição por sexo ou raça (Cobb *et al.*, 2014).

É causada por mutações no gene *TCOF1*, presente no cromossoma 5, que codifica uma proteína chamada Treacle. Também foram já identificadas mutações noutros dois genes, *POLRID* e *POLRIC*, que codificam para uma subunidade das ARN polimerases I e III. No caso do gene *TCOF1*, o modo de herança é autossómico dominante, enquanto que para o gene *POLRIC* é autossómico recessivo. Por outro lado, foram relatadas tanto mutações autossómicas dominantes quanto recessivas no gene *POLRID* associadas com STC. Deste modo, 40% dos casos desta síndrome são de origem hereditária, enquanto os restantes 60% resultam de mutação *de novo* (Wang *et al.*, 2014).

As características clínicas do STC são geralmente bilaterais e relativamente simétricas, sendo caracterizada por inclinação antimongolóide das fissuras palpebrais, coloboma da pálpebra inferior, micrognatia e hipoplasia malar, maxilar, microtia bilateral ou anotia e fenda palatina (Katsanis e Jabs, 2004).

Existem múltiplas manifestações orais nos pacientes com TCS entre as quais a hipoplasia da maxila e mandíbula que geralmente leva a má oclusão dentária com mordida aberta anterior (Martelli-Junior *et al.*, 2009). São também encontrados vários diastemas ao longo das arcadas, dentes mal posicionados, agenesias e hipoplasia de esmalte (Trainor *et al.*, 2009).

Desta forma, as anomalias craniofaciais presentes nestes pacientes podem levar a distúrbios da mastigação, respiração e fala que devem ser prioritariamente avaliados (Yoshida *et al.*, 2012).

O tratamento da STC requer uma abordagem multidisciplinar, baseado no grau de dismorfologia e de crescimento de cada região anatômica com o intuito de otimizar a reabilitação a nível tanto funcional como estético (Posnick *et al.*, 2004).

O diagnóstico diferencial deve realizar-se com outras entidades clínicas que apresentam características comuns à TSC, como as síndromes de Nager, de Miller, de Goldenhar e síndrome de Pierre Robin (Spezzia, 2018).

O principal objetivo deste trabalho é a obtenção de conhecimento mais profundo dos fatores genéticos, características craniofaciais e manifestações orais mais frequentes, de modo a oferecer-lhes um tratamento odontológico de validade e adaptado as suas necessidades.

1) Materiais e métodos

A elaboração deste trabalho teve como base uma revisão bibliográfica, tendo sido efetuada uma pesquisa on-line recorrendo aos motores de busca *PubMed*, *SciELO*, *ScienceDirect* e biblioteca da FACS-UFP, no período compreendido entre Dezembro do 2018 e Fevereiro de 2019.

As palavras-chave usadas foram: “Treacher Collins Syndrome”, “treatment”, “dental”, “oral cavity”, “TCOF1”. Os critérios de seleção dos artigos usados foram: data de publicação entre 2012 e 2019 e escritos em Português, Inglês, Espanhol e Francês. Artigos anteriores a 2012 também foram selecionados de acordo com a pertinência do tema. Os artigos não utilizados foram rejeitados por falta de informação relevante, incompletos, escritos noutros idiomas ou fora do limite temporal indicado. Por fim, foram utilizados um total de 53 artigos.

II) DESENVOLVIMENTO

1) Considerações históricas

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez por Thompson em 1846. Posteriormente, em 1889, George Andreas Berry descreveu a síndrome como uma doença congénita com os colobomas dos párpados inferiores. O nome desta síndrome vem do oftalmólogo inglês Edward Treacher Collins, que diagnosticou a patologia em 2 pacientes com estas sequelas

oculares e determinou assim as características essenciais desta condição em 1900 (Yan *et al.*, 2018).

Em 1940, Adolphe Franceschetti em conjunto com David Klein publicaram inúmeras revisões onde caracterizaram os rasgos faciais e adotaram para esta condição o nome de disostose mandibulofacial (Franceschetti e Klein, 1949).

Hoje em dia, existem diferentes designações para esta síndrome, tais como disostose mandíbulo-facial ou Síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein (Scully *et al.*, 2011).

2) Etiopatogenia

STC é uma desordem congênita rara do desenvolvimento craniofacial causada por mutações no gene *TCOF1*, localizado no braço longo do cromossoma 5 (5q32-q33), ou nos genes *POLRIC* e *POLRID* presentes nos cromossomas 6 e 12 respetivamente (6q21.2 e 13q12.2) (Kadokia *et al.*, 2014).

O gene *TCOF1* codifica a fosfoproteína nuclear Treacle, envolvida no desenvolvimento ósseo e de outros tecidos faciais durante a etapa pré-natal. Até agora foram identificadas neste gene mais de 200 mutações e todas elas levam ao aparecimento de um codão de terminação prematuro. O gene *TCOF1* é o responsável pela maioria dos casos (>90%) desta síndrome, tendo uma transmissão autossómica dominante. No entanto, em muitos casos, mutações neste gene podem surgir sem a presença de um antecedente familiar (Yan *et al.*, 2018).

Por outro lado, os genes *POLRID* e *POLRIC* codificam as subunidades D e C das ARN polimerases I e III, respetivamente, envolvidas na síntese dos pré-ARN ribossomal e de pequenas moléculas de ARN como ARNsn, essenciais para o normal funcionamento e a sobrevivência das células (Dauwerse *et al.*, 2011). Existem até ao momento inúmeras mutações patogénicas identificadas, incluindo inserções, deleções, mutações sem sentido (*nonsense*) e mutações de troca de aminoácidos (*missense*) para estes dois genes, no entanto, aproximadamente 60% dos pacientes com STC não apresentam antecedentes familiares, resultando a patologia de mutações *de novo* (Geethanjali *et al.*, 2013).

Mutações nestes genes alteram a estrutura e a função da proteína codificada, o que reduz a quantidade de ARN polimerase I e ARN polimerase III nas células levando, por consequência, a uma menor produção de ARNr. Pensa-se que a diminuição de ARNr pode desencadear o processo de apoptose em células ectodérmicas neurais. Como as células ectodérmicas neurais são as precursoras da crista neural, a formação de células da

crista neural também estará comprometida. Essas células contribuem para a formação de ossos, cartilagem e tecido conjuntivo da cabeça e face. Isso pode explicar a hipoplasia crânio-esquelética característica dos indivíduos com SCT (Sakai e Trainor, 2009).

Desta maneira, Dixon et al. (1997) sugeriram que a hipoplasia esquelética cranial geralmente observada em indivíduos com STC fosse causada por uma deficiência nas células da crista neural e não por um defeito de migração destas células (Dixon *et al.*, 1997; Yan *et al.*, 2018).

Estudos recentes mostram que as deficiências nas células ectodérmicas neurais e da crista neural resultam na ativação do stresse nucleolar da via apoptótica dependente da proteína p53 que promove a morte celular neuroepitelial. Esta descoberta lança a possibilidade de que a inibição da atividade da proteína p53 possa bloquear a apoptose neuroepitelial, restaurar a população de células da crista neural e prevenir as anomalias craniofaciais características da STC (Sakai e Trainor, 2009). No entanto, a p53 leva a cabo várias funções celulares importantes, entre elas destaca-se o seu papel como supressor de tumor. Frequentemente a perda de p53 resulta em formação de tumor. Portanto, é importante um maior estudo para uma compreensão mais profunda, especificamente dos genes sem qualquer ligação ao cancro e a progressão tumoral como potenciais candidatos para a prevenção terapêutica de TCS e outras síndromes craniofaciais (Trainor *et al.*, 2009).

É ainda desconhecida a razão da variabilidade clínica observada nos pacientes com STC. Alguns autores atribuem a ampla diversidade de sintomas a fatores ambientais, interação com outros genes e ao papel dos alelos normais do gene *TCOF1*. Até agora, nenhum autor conseguiu encontrar uma relação clara entre a gravidade do quadro clínico e o tipo ou a localização da mutação responsável pela patologia (Yan *et al.*, 2018; Splendore, 2002).

3) Características Clínicas

Os sintomas e a severidade desta síndrome são diferentes de indivíduo para indivíduo, mesmo entre membros da mesma família. No entanto, existem características clínicas distintivas e bem descritas (Chang e Steinbacher, 2012).

As características clínicas do Síndrome de Treacher Collins refletem o desenvolvimento embrionário anormal das estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos faríngeos. A maioria das alterações presentes são bilaterais com distribuição relativamente simétrica (Turner *et al.*, 2012).

Alguns dos principais sintomas da Síndrome de Treacher Collins são hipoplasia malar; hipoplasia maxilar e mandibular; microtia bilateral ou anotia (Travieso *et al.*, 2013).

Em geral apresentam alterações do ouvido externo ou mesmo ausência deste. Isto é acompanhado de atresia ou estenose do meato acústico externo, sendo por isso muito provável a perda auditiva que é normalmente bilateral. A nível do ouvido médio observa-se anquilose dos ossículos ou ausência dos mesmos (Takegoshi *et al.*, 2000). O perfil facial destes pacientes é dramaticamente convexo devido à marcada micrognatia (Chong *et al.*, 2008). A micrognatia juntamente com a glossoptose pode levar a uma maior predisposição para obstrução das vias aéreas, podendo haver dificuldades na alimentação e respiração (Ali-Khan *et al.*, 2018).

As alterações oculares são frequentes e incluem inclinação antimongoloide das fissuras palpebrais, coloboma da pálpebra inferior e ausência parcial de cílios na pálpebra inferior. Ocasionalmente, os pacientes podem apresentar perda de visão, estrabismo, cataratas congénitas e ainda microftalmia ou anoftalmia. Apesar destas alterações, a visão é geralmente normal porque a retina não se desenvolve a partir dos arcos branquiais afetados. Deste modo, a maioria dos pacientes mantém, pelo menos, um olho com visão normal (Chang e Steinbacher, 2012).

Devido à má formação óssea, a deglutição, mastigação, fonoarticulação e respiração encontram-se afetadas. Há ainda manifestações noutras zonas do corpo como é o caso da cardiopatia congénita, da criptorquidia e da malformação da coluna cervical e das extremidades (Lopes da Silva *et al.*, 2008).

Geralmente, o desenvolvimento cognitivo é normal, mas é afetado por problemas no desenvolvimento da fala resultantes da perda auditiva ou da fenda palatina (Wulfsburgh, 2003).

i) Manifestações orais

Em relação à cavidade oral, têm sido descritos altos índices de placa e baixa eficácia da escovação dentária em pacientes com STC (Dalben *et al.*, 2006). Além disso, estes pacientes apresentam redução do fluxo de saliva como resultado de patologia das glândulas salivares. Este fator juntamente com outros como respiração bucal, apinhamento dentário e dieta mole contribuem para altos níveis de cárie dentária. No entanto, estudos em crianças e adultos com acompanhamento odontológico regular mostraram um padrão de saúde oral satisfatório, sem altos níveis de cárie, refletindo a

importância do tratamento profilático (Åsten *et al.*, 2013). Estes autores avaliaram a prevalência de anomalias dentárias em 15 pacientes com STC, observando a sua presença em 60% destes, sendo a agenesia dental (33%), principalmente dos segundos pré-molares inferiores, e as opacidades do esmalte (20%) as de maior incidência (Dalben *et al.*, 2006). Ocorrem também outras manifestações associadas à cavidade oral, como macrostomia uni ou bilateral, palato ogival e, ocasionalmente, fenda palatina (Spezzia, 2018).

Noutro estudo, Østerhus *et al.* (2012) tentaram relacionar a STC com a patologia e disfunção das glândulas salivares numa amostra de 21 pacientes com STC. Estes investigadores observaram que metade daqueles pacientes apresentava displasia ou aplasia das glândulas salivares major. No entanto, não foi encontrada correlação significativa entre as queixas de secura oral e as baixas taxas de secreção salivar. Os resultados sugeriram a existência de uma associação entre o STC e a patologia da glândula salivar (Østerhus *et al.*, 2012).

Destaca-se uma hipoplasia dos ossos faciais, em especial do terço médio da face e da mandíbula. Esta alteração dá origem a uma fisionomia de pássaro com um nariz proeminente e uma face estreita com depressão das bochechas (Oliveira *et al.*, 2003). A hipoplasia da mandíbula pode levar a dificuldades em respirar e se alimentar. Também tem repercussões na cavidade oral, podendo, na maioria dos casos, levar a má oclusão dentária com mordida aberta anterior (Ribeiro, 2014).

Terner *et al.* (2012) verificaram que a hipoplasia mandibular é mais severa a nível proximal, desta forma, o côndilo é a estrutura mais hipoplásica seguida pela rama e depois o corpo. Isto implica uma alta incidência de disfunção da ATM em pacientes com STC o que pode ocasionar limitação da abertura da boca (Terner *et al.*, 2012).

Podemos ainda encontrar vários diastemas ao longo das arcadas, dentes mal posicionados, hipoplasia de esmalte, displasia da articulação temporomandibular, desvio da linha média, má oclusão de Classe II ou III, prognatismo ou retrognatismo maxilar em relação à base do crânio (Dalben *et al.*, 2006).

4) Diagnóstico

A Síndrome de Treacher Collins apresenta um quadro clínico muito variável, mesmo entre os membros de uma mesma família, o que associado à alta taxa de mutações *de novo* pode levar a falha no diagnóstico.

O diagnóstico destes pacientes é essencialmente clínico, sendo normalmente realizado ao nascimento tendo por base nas manifestações clínicas apresentadas pelo paciente. Este diagnóstico é confirmado por achados radiográficos e estudos moleculares (Van Gijn *et al.*, 2013).

O diagnóstico também pode ser realizado no período pré-natal mediante a recolha de amostras das vilosidades coriônicas (10-12 semanas de gestação) ou por amniocentese (15-18 semanas de gestação) para estudo do material genético (Kadokia *et al.*, 2014). Embora a análise molecular tenha mostrado ser extremamente valiosa no diagnóstico pré-natal, não é possível prever o grau de alteração do feto. Consequentemente, a ultrasonografia pode fornecer informações sobre a gravidade das gestações afetadas e pode ser usada para avaliar a progressão fetal ao revelar o típico dismorfismo facial com anomalias bilaterais do ouvido (Alfonso *et al.*, 2016).

Em casos de suspeita na família, a análise genética pode determinar a presença da própria mutação causadora da Síndrome de Treacher Collins, permitindo determinar alterações nos genes *TCOF1*, *PORLIC* e *PORLID*. Isto é especialmente importante para fins de aconselhamento genético em famílias de alto risco, devido à alta penetrância e expressividade variável da síndrome, pois a patologia pode passar despercebida em alguns indivíduos que poderão transmiti-la à descendência (Chen *et al.*, 2018).

É importante realizar um diagnóstico diferencial com outras síndromes que envolvam malformações craniofaciais, tais como: a síndrome de Nager, síndrome de Miller e síndrome de Goldenhar (Andrade *et al.*, 2005).

5) Tratamento

Não existe cura para esta patologia. Sendo assim, o tratamento é dirigido aos sintomas específicos de cada indivíduo (*Treacher Collins Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorder)*). O tratamento da STC requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo diferentes profissionais da saúde, tais como cirurgias craniofaciais, além de ortodontistas e dentistas, fisioterapeutas, pediatras, psicólogos, otorrinolaringologistas e oftalmologistas, entre outros profissionais que possam vir a ser requisitados (Andrade *et al.*, 2005).

Os pacientes com STC geralmente necessitam inúmeros procedimentos cirúrgicos e o tratamento em etapas pode continuar durante a infância até à fase adulta, uma vez que algumas cirurgias deverão ser adiadas até ao fim do crescimento. Uma intervenção

precoce, durante o período neonatal e a infância, pode ser necessária para assegurar a integridade das vias respiratórias, permitir a alimentação e o desenvolvimento da fala (Chang e Steinbacher, 2012). Desta forma, é necessária a avaliação precoce da possível obstrução das vias aéreas, resultante da retromicrognatia que contribui para a restrição dos espaços naso e orofaríngeos. Em casos leves, o tratamento conservador e a posição em prono podem ser suficientes. Se a obstrução respiratória for mais severa, pode ser necessária uma adesão lábio-língua ou um avanço mandibular. Nos casos mais graves, a intubação ou a traqueotomia podem ser necessários. Em casos que não respondem de forma satisfatória à traqueotomia, a distração osteogénica da mandíbula apresenta-se como alternativa. No entanto, esta última é geralmente reservada para auxiliar a decanulação após a traqueotomia (Miloró, 2010).

É necessária contínua monitorização das vias aéreas durante o crescimento da criança, já que complicações respiratórias podem surgir mais tardiamente (Perkins *et al.*, 1997).

Numa segunda etapa, compreendida entre os 3 e os 12 anos de idade, deve-se iniciar o tratamento ortodôntico, reconstrução dos párpados, do palato e da região zigomática. Além disso, a otoplastia e outras cirurgias de retoque devem também ser realizadas durante este período.

Embora os defeitos do tecido mole peri-orbitário sejam bem conhecidos, verdadeiras sequelas oftalmológicas são raramente mencionadas (Posnick e Ruiz, 2000). No entanto, os olhos destes pacientes são caracterizados por inclinação antimongolóide das fissuras palpebrais resultante do coloboma das pálpebras inferiores. Neste contexto, os colobomas das pálpebras inferiores precisam de especial atenção desde o nascimento porque são uma potencial ameaça à visão (Plomp *et al.*, 2016). Apesar de as deformações palpebrais e orbitais serem características marcantes desta síndrome, a sua correção é normalmente adiada, excluindo-se a tarsorrafia neonatal nos casos com exposição corneana (Chang e Steinbacher, 2012).

A fenda palatina é um traço usualmente encontrado na STC, com uma incidência aproximada de 23%. A reparação da fenda palatina é frequentemente adiada, até que a função das vias aéreas não esteja mais comprometida. Além disso, após reparação do palato, é frequentemente relatado um risco maior de fístula do palato, embora não sejam fornecidas muitas evidências (Bresnick *et al.*, 2003).

A perda auditiva condutiva está presente na maioria dos pacientes, resultando de estrutura auditiva interna anormal e do não correto funcionamento dos ossículos. Deste modo, é de especial importância a identificação precoce da causa da perda auditiva e sua correção

antes do ingresso na escola. Uma prótese auditiva com banda elástica pode ser utilizada nos primeiros anos de vida (Plomp *et al.*, 2016). Se os pacientes apresentam microtia parcial ou anotia total, o pavilhão auricular é reconstruído utilizando dispositivos protéticos ou uma estrutura de cartilagem costal autóloga (Chang e Steinbacher, 2012; Cobb *et al.*, 2014). Mesmo sendo a cartilagem suficiente forte a partir dos 6 anos de idade, é preferível fazer os procedimentos por volta dos 9 anos de idade (Firmin, 2010; Cobb *et al.*, 2014).

A reconstrução de malar é normalmente dirigida à correção dos zigomas ausentes ou hipoplásicos. Para o aumento das proeminências zigomáticas e da borda orbital é geralmente utilizado enxerto ósseo craniano, no entanto tem a desvantagem de apresentar maior percentagem de reabsorção óssea (Fan *et al.*, 2012).

Numa terceira fase, dos 13 aos 18 anos de idade, é aconselhada a cirurgia ortognática. Na análise cefalométrica, os pacientes com STC apresentam mandíbula curta e retrognática o que pode levar a glosoptose e obstrução da via aérea superior. A altura da face posterior é reduzida, o ângulo do plano mandibular encontra-se aumentado, podendo os pacientes apresentar mordida aberta anterior. Normalmente é levada a cabo a associação de osteotomia maxilar tipo Le Fort I, osteotomia sagital da mandíbula e genioplastia. Em situações em que a deformação mandibular é maior, com redução das dimensões do ramo mandibular, efetua-se, previamente, a distração osteogénica vertical do ramo mandibular, de forma a proporcionar maior contacto ósseo na osteotomia sagital (Chong *et al.*, 2008). Por fim, é realizada a reconstrução nasal após a cirurgia ortognática, e de acordo com a necessidade individual (Yoshida *et al.*, 2012).

i) Tratamento dental em pacientes com TCS

O tratamento odontológico de pacientes com STC pode ser um verdadeiro desafio para os médicos dentistas devido à ansiedade do paciente, capacidade limitada de abertura da boca, deficiência auditiva e micrognatia, o que contribui para o desenvolvimento de problemas respiratórios. Perante as dificuldades de intubação destes pacientes, o tratamento odontológico com anestesia geral pode ser mais seguro do que a intervenção em ambulatório ou sedação (Dalben *et al.*, 2006).

A ortodontia em conjunto com a cirurgia ortognática permite-nos corrigir os defeitos de crescimento da mandíbula e da maxila (Posnick e Ruiz, 2000; Regezi e Sciubba, 2017). Estes pacientes apresentam normalmente ausência de dentes ou dentes mal posicionados.

Desta maneira, a ortodontia pode ajudar a melhorar a mordida e a intercuspidação. No entanto, em muitos casos podem ser necessárias extrações e colocação de implantes, já que as diversas intervenções cirúrgicas associadas a deficiente osso, tornam mais provável qualquer lesão nas raízes do dente (Freitas *et al.*, 2008; Chang e Steinbacher, 2012).

Nestes pacientes, a higiene oral pode ser um problema. Dalben *et al.* (2006) demonstraram um alto índice de placa, resultante de deficiente escovagem dos dentes. Isto leva a uma alta frequência de necessidades restaurativas. Neste contexto, existe uma grande necessidade de estabelecer um programa de acompanhamento odontológico regular para estes pacientes. Os cuidadores devem ser informados sobre a importância de manter a higiene oral diária, devendo encorajar os pacientes a assumir a responsabilidade por seus cuidados em casa (Dalben *et al.*, 2006).

6) Prognóstico

A síndrome de Treacher Collins não é uma doença progressiva e, na maioria dos casos, as crianças afetadas alcançam normal desenvolvimento e inteligência.

O prognóstico das formas leves e moderadas da doença é favorável com a implementação de tratamento adequado. De qualquer forma, atenção cuidada e perspicaz assegurará um melhor desempenho escolar (Alfonso *et al.*, 2016).

III) DISCUSSÃO

A síndrome de Treacher Collins é uma doença congênita associada a anomalias simétricas bilaterais de estruturas originadas do 1º e 2º arcos faríngeos (Yoshida *et al.*, 2012). É uma condição com alta penetrância e expressividade variável. Se um dos pais for afetado por esta síndrome, existe 50% de probabilidade de transmitir à descendência o gene mutante responsável pelo distúrbio (Yan *et al.*, 2018).

O principal gene envolvido no desenvolvimento de STC é o *TCOF1*, presente no braço longo do cromossoma 5, que codifica a proteína Treacle (Vincent *et al.*, 2016). Embora tenha havido fortes progressos na caracterização molecular desta síndrome, ainda não há explicação para a variabilidade de manifestações clínicas desta doença, mesmo em pacientes da mesma família (Spezzia, 2018).

Na síndrome de Treacher Collins, tanto a maxila quanto a mandíbula são hipoplásicas. A má oclusão dentária é frequente, advinda da hipoplasia da mandíbula e do palato ogival. Na maioria dos casos a má oclusão dentária predominante é o apinhamento, principalmente por deficiência de bases ósseas (Shafer *et al.*, 1987; Nora *et al.*, 1991). Neste contexto, o tratamento odontológico, principalmente o ortodôntico, tem um papel importante.

Macrostomia e fenda palatina surgem em 35% dos casos (Geethanjali *et al.*, 2013; Posnick, 1997). De acordo com Thomé (1990), o comprometimento do palato pela fissura é um fator muito importante relativamente ao aleitamento materno e às dificuldades na alimentação apresentadas por estes indivíduos. A fenda palatina prejudica diretamente a pressão negativa que o bebê exerce na boca durante o aleitamento materno, o que dificulta, muitas vezes, a sucção do leite (Oliveira *et al.*, 2003). Neste sentido, o médico-dentista tem um papel fundamental na determinação da necessidade de adequação da dieta de acordo com o grau de alterações bucais, assim como orientar os pais sobre técnicas de alimentação e prevenção da aspiração.

Estes pacientes requerem atenção especial por parte dos médicos dentistas, uma vez que as alterações observadas no sistema estomatognático, assim como as manifestações orais, afetam negativamente a saúde bucal.

O diagnóstico do STC é principalmente clínico, sendo geralmente realizado logo após o nascimento. Pode também ser realizado no período pré-natal, mediante ecografia e biopsia das vilosidades coriônicas. Mais ainda, muitos investigadores recomendam a realização da confirmação diagnóstica através de testes moleculares e, em alguns casos, um historial familiar detalhado e cuidadoso uma vez que a TCS partilha várias características fenotípicas com outras síndromes craniofaciais (Edwards *et al.*, 2008; Leyva, 2014).

O tratamento destes pacientes é longo e tem grande impacto na vida deles e das suas famílias. O tratamento geralmente requer numerosas cirurgias sendo inúmeras as estruturas faciais que precisam correção cirúrgica. Por isso, é importante que sejam realizadas em idade adequada visando proceder sem provocar comprometimento noutros procedimentos que possam vir a ser requisitados posteriormente (Yoshida *et al.*, 2012). Portanto, estratégias terapêuticas para pacientes com STC requerem uma equipa médica multidisciplinar, onde todos os aspetos do transtorno devem ser avaliados.

IV) CONCLUSÃO

Apesar de a STC ser uma doença congênita rara é importante conhecê-la para que possa ser feito um diagnóstico precoce, que permita oferecer ao paciente o melhor tratamento possível, sabendo que não é apenas uma intervenção restrita ao dentista, mas sim de uma equipa multidisciplinar, onde cada um desempenha um papel diferente visando melhorar a qualidade de vida do paciente. Neste âmbito, mais estudos são necessários para um melhor entendimento da etiopatogenia desta síndrome, que irá orientar soluções terapêuticas para prevenção e correção das alterações tanto funcionais como estéticas.

V) BIBLIOGRAFIA

Alfonso, L. S., Centelles I. A. (2016). Síndrome de Treacher Collins en una familia cubana . Presentación de caso. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 15(3), pp. 408-417.

Ali-Khan, S. *et al.* (2018). Treacher Collins syndrome and tracheostomy. *Annals of Plastic Surgery*, 81(3), pp. 305-310.

Andrade, E. C., Júnior, V. S., Didoni, A. L., Freitas, P, Z., Carneiro, A. F., Yoshimoto, F. R. (2005). Treacher Collins syndrome with choanal atresia: a case report and review of disease feaures. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 71(1), pp. 107-110.

Åsten, P. *et al.* (2013). Orofacial functions and oral health associated with Treacher Collins syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3–4), pp. 616-625.

Bresnick, S. D. *et al.* (2003). Increased fistula risk following palatoplasty in Treacher Collins syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 40(3), pp. 280-283.

Chang, C., Steinbacher, D. (2012). Treacher Collins Syndrome. *Seminars in Plastic Surgery*, 26(02), pp. 83-90.

Chen, Y. *et al.* (2018). Mutation screening of Chinese Treacher Collins syndrome patients identified novel TCOF1 mutations. *Molecular Genetics and Genomics*, 293(2), pp. 569-577.

- Chong, D. K. *et al.* (2008). A Cephalometric Analysis of Maxillary and Mandibular Parameters in Treacher Collins Syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 121(3), pp. 77e-84e.
- Cobb, A. R. M. *et al.* (2014). The surgical management of Treacher Collins syndrome. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(7), pp. 581-589.
- Dalben, G. S., Costa, B., Gomide, M. R. (2006). Prevalence of dental anomalies, ectopic eruption and associated oral malformations in subjects with Treacher Collins syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(5), pp. 588-592.
- Dalben, G. S., Neves, L. T., Gomide, M. R. (2006). Oral health status of children with Treacher Collins syndrome. *Special Care in Dentistry*, 26(2), pp. 71-75.
- Dauwerse, J. G. *et al.* (2011). Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nature Genetics*, 43(1), pp. 20-22.
- Dixon, J. *et al.* (1997). Identification of the complete coding sequence and genomic organization of the Treacher Collins syndrome gene. *Genome Research*, 7(3), pp. 223-234.
- Edwards, S. J. *et al.* (2008). Prenatal diagnosis in Treacher Collins syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. *Journal of Medical Genetics*, 33(7), pp. 603-606.
- Fan, K. L. *et al.* (2012). Optimizing the timing and technique of Treacher Collins orbital malar reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23, pp. S91-S95.
- Firmin, F. (2010). State-of-the-art autogenous ear reconstruction in cases of microtia. *Advances in Otorhinolaryngology*, 68(1), pp. 25-52.
- Franceschetti, A., Klein, D. (1949). The mandibulofacial dysostosis; a new hereditary syndrome. *Acta ophthalmologica*, 27(2), pp. 143-224.
- Freitas, R. S. *et al.* (2008). Evaluation of molar teeth and buds in patients submitted to mandible distraction: long-term results. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 121(4), pp. 1335-1342.

- Geethanjali, H. T. *et al.* (2013). Treacher Collins syndrome - A case report. *Biomedicine (India)*, 33(2), pp. 290-292.
- Kadokia, S. *et al.* (2014). Treacher Collins Syndrome: The genetics of a craniofacial disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(6), pp. 893-898.
- Katsanis, S. H., Jabs, E. W. (2004). Treacher Collins syndrome. [Updated 2018 Sep 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- Leyva, J. (2014). Síndrome de Treacher Collins: revisión de tema y presentación de caso. *Universitas Médica*, 55(1), pp. 64-70.
- Lopes da Silva, D., Neto, F. X. P., Carneiro, S. G. (2008). Síndrome de Treacher Collins: revisão de literatura. *Arquivo Internacional Otorrinolaringologia*, 12(1), pp. 116-121.
- Martelli-Junior, H. *et al.* (2009). Orofacial features of Treacher Collins Syndrome. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 14(7), pp. E344-348.
- Miloro, M. (2010). Mandibular Distraction Osteogenesis for Pediatric Airway Management. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. W.B. Saunders, 68(7), pp. 1512-1523.
- Nora, J. J. *et al.* (1991). Doenças mendelianas selecionadas. *Genética médica*. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap.8.
- Østerhus, I. N. *et al.* (2012). Salivary gland pathology as a new finding in Treacher Collins syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 158 A(6), pp. 1320-1325.
- Perkins, J. A. *et al.* (1997). Airway Management in Children with Craniofacial Anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34(2), pp. 135-140.
- Plomp, R. G. *et al.* (2016). Treacher collins syndrome: A systematic review of evidence-based treatment and recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(1), pp. 191-204.
- Posnick, J. C. (1997). Treacher Collins syndrome: Perspectives in evaluation and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(10), pp. 1120-1133.

Síndrome de Treacher Collins e implicações na cavidade oral

- Posnick, J. C., Ruiz, R. L. (2000). Treacher Collins Syndrome: Current Evaluation, Treatment, and Future Directions. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 37(5), pp. 434-434.
- Posnick, J. C., Tiwana, P. S., Costello, B. J. (2004). Treacher Collins syndrome: Comprehensive evaluation and treatment. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 16(4 spec. iss.), pp. 503-523.
- Regezi, J. A., Sciubba, J. (2017). Oral pathology: clinical pathologic correlations. 7ª edição, Elsevier, Inc.
- Ribeiro, R. C. (2014). Anomalias congénitas e manifestações orais. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa.
- Sakai, D., Trainor, P. A. (2009). Treacher Collins syndrome: unmasking the role of Tcof1/treacle. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41(6), pp. 1229-1232.
- Schaefer, E. *et al.* (2014). Autosomal recessive POLR1D mutation with decrease of TCOF1 mRNA is responsible for Treacher Collins syndrome. *Genetics in Medicine*, 16(9), pp. 720-724.
- Scully, C., Langdon, J., Evans, J. (2011). Marathon of eponyms: 20 Treacher Collins syndrome. *Oral Diseases*, 17(6), pp. 619-620.
- Shafer, W. G. *et al.* (1987). Doenças dos ossos e das articulações. *Tratado de Patologia Bucal*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap.13.
- Splendore, A. C. (2002). Estudo molecular do gene TCOF1 em pacientes portadores da síndrome de Treacher Collins. Tese de doutoramento, Instituto de Biociências, Universidade de S. Paulo.
- Oliveira, A.C.B. de. *et al.* (2003). Síndrome de Treacher Collins em Odontopediatria. *Jornal Brasileiro de Odontopediatria & Odontologia do Bebê*, Curitiba, 6(31), pp. 223-228.
- Spezzia, S. (2018). Repercussões Bucais da Síndrome de Treacher Collins: revisão de

- literatura. *Journal Of Oral Investigations*, 7(2), pp. 89-97.
- Takegoshi, H. *et al.* (2000). Mandibulofacial dysostosis: CT evaluation of the temporal bones for surgical risk assessment in patients of bilateral aural atresia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 54(1), pp. 33-40.
- Terner, J. S. *et al.* (2012). An analysis of mandibular volume in Treacher Collins syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 129(4), pp. 751e-753e.
- Thomé, S. (1990). Estudo da prática do aleitamento materno em crianças portadoras de malformação congênita de lábio e/ou palato. Dissertação de Mestrado. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- Trainor P. A., Dixon, J., Dixon, M. J. (2009). Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *European Journal of Human Genetics*, 17(3), pp. 275-283.
- Travieso, R. *et al.* (2013). A range of condylar hypoplasia exists in Treacher Collins syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(2), pp. 393-397.
- Tse, W. K. (2016). Treacher Collins syndrome: new insights from animal models. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 81, pp. 44-47.
- Van Gijn, D. R., Tucker, A. S., Cobourne, M. T. (2013). Craniofacial development: current concepts in the molecular basis of Treacher Collins syndrome. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), pp. 384-388.
- Vincent, M. *et al.* (2016). Treacher Collins syndrome: A clinical and molecular study based on a large series of patients. *Genetics in Medicine*, 18(1), pp. 49-56.
- Wang, Y. *et al.* (2014). A novel silent deletion, an insertion mutation and a nonsense mutation in the TCOF1 gene found in two Chinese cases of Treacher Collins syndrome. *Molecular Genetics and Genomics*, 289(6), pp. 1237-1240.
- Wulfsburgh, E. A. (2003). Treacher Collins syndrome. In: *NORD guide to rare disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. pp. 262-263.
- Yan, Z. *et al.* (2018). Identification of a novel TCOF1 mutation in a Chinese family with

Síndrome de Treacher Collins e implicações na cavidade oral

Treacher Collins syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(3), pp. 2645-2650.

Yoshida, M., Tonello, C., Alonso, N. (2012). Síndrome de Treacher Collins: desafio na otimização do tratamento cirúrgico. *Revista Brasileira de Cirurgia Craniofacial*, 15(2), pp. 64-68.