

Małgorzata Kot, Małgorzata Lewandowska,
Julia Kruk-Jeromin

Received: 30.01.2009

Accepted: 26.05.2009

Published: 30.06.2009

Rodzinne występowanie zespołu Treachera Collinsa – opis 6 rodzin

The familial occurrence of Treacher Collins syndrome – 6 families report

Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej UM w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin
Correspondence to: Dr n. med. Małgorzata Lewandowska, Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. kom.: 0 783 466 516, e-mail: gosiawloc@wp.pl
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zaliczany do żuchwowo-twarzowych dyzostoz zespół Treachera Collinsa (TCS) jest autosomalnym dominującym zaburzeniem rozwoju czaszki twarzowej. Występuje w populacji ogólnej z częstością 1/50 000 żywych urodzeń. Zespół ten powstaje na skutek wczesnych zaburzeń embriogenezy pierwszego i drugiego łuku skrzelowego. W 40% przypadków stwierdzono rodzinne występowanie zaburzeń, natomiast w 60% choroba ta jest wynikiem mutacji *de novo* w genie *TCOF1*, na chromosomie 5q32-q33.1. Gen *TCOF1* składa się z 26 eksonów i koduje białko zwane *treacle*, złożone z 1411 aminokwasów. Opisano około 116 różnych mutacji *TCOF1*, spośród których najczęstsze są delecje. Obraz kliniczny TCS obejmuje: antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, rozszczep powiek dolnych, zmniejszenie liczby rzęs, „językowate” owłosienie na policzkach, podniebienie wysoko wysklepione lub rozszczepione, makrostomię, niedorozwój kości jarzmowej oraz żuchwy, niedorozwój ucha zewnętrznego, środkowego, rzadziej wewnętrznego. Pacjenci wymagają wieloetapowego leczenia chirurgicznego, na które składa się: plastyka kości twarzy, rekonstrukcja małżowin usznych, korekta antymongoloidalnego ustawienia szpar powiekowych, plastyka rozszczepionego podniebienia, plastyka powiek. Poza leczeniem chirurgicznym chorzy wymagają leczenia wielospecjalistycznego z udziałem pediatrów, laryngologów, logopedów i ortodontów. Ponieważ zakres i stopień deformacji obserwowanych w TCS jest rozległy, plan postępowania terapeutycznego powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta. W pracy przedstawiono analizę 6 rodzin, w których obserwowano TCS. Autorzy przeanalizowali płęć i stopień pokrewieństwa chorych oraz zmianę nasilenia zaburzeń rozwojowych w kolejnych pokoleniach.

Słowa kluczowe: zespół Treachera Collinsa, dyzostoza żuchwowo-twarzowa, rodzinne występowanie, wady wrodzone, czaszka twarzowa

Summary

Treacher Collins syndrome (TCS), the most common type of mandibulofacial dysostosis, is an autosomal dominant disorder of craniofacial development. The estimated incidence in the general population is 1 in 50,000 live births. This syndrome arise from the first and second branchial arches during early embryogenesis. While in 40% of TCS cases previous family history can be demonstrated, the remaining 60% possibly arise from *de novo* mutations of *TCOF1* gene, at chromosome 5q32-q33.1. The *TCOF1* gene contains 26 exons and encodes a 1411 aminoacid protein named *treacle*. About 116 different mutations were described in literature. Most of these mutations are deletions. Clinical features of TCS included: antimongoloid palpebral fissures, coloboma of lower eyelids, lower eye lashes, atypical hair growth in form of tongue-shaped processes of the hair outline extending toward the cheeks, high of cleft palate, macrostomia, hypoplasia of the malar bones or mandible, malformation of external era, otitis media, rare internal ear. The patients need multiple operations, conducted ordinarily in the following order: reconstruction craniofacial, auricular reconstruction, surgical correction of antimongoloid palpebral fissures, cleft palate repair, repair of eyelid. Apart from a surgical treatment, the patients require a combined multidisciplinary approach with participation of paediatricians, laryngologists, speech therapists and orthodontists. Since, the spectrum and degree of deformations related to TCS are extensive, a plan of management treatment needs to be tailored to the patients specific problems.

In this report, we described 6 families with TSC. The authors analyse gender, degree of kinship patients and change a developmental disorders extensive in the following generations.

Key words: Treacher Collins syndrome, mandibulofacial dysostosis, familial occurrence, congenital malformations, craniofacial

WSTĘP

Zaliczany do żuchwowo-twarzowych dyzostoz (*mandibulofacial dysostosis*, MFD) zespół Treachera Collinsa (TCS) jest autosomalnym dominującym zaburzeniem rozwoju czaszki twarzowej⁽¹⁻⁷⁾. Występuje w populacji ogólnej z częstością od 1/25 000 do 1/50 000 urodzeń^(8,9). Zespół ten jest wywołany nieprawidłowym różnicowaniem pierwszego i drugiego łuku skrzelowego we wczesnym etapie rozwoju zarodkowego⁽¹⁰⁾. Uważa się, że za nieprawidłowe różnicowanie się łuków skrzelowych w zespole Treachera Collinsa odpowiadają głównie mutacje sklonowanego w 1996 roku genu *TCOF1*⁽¹¹⁾. W 40% przypadków stwierdzono rodzinne występowanie zaburzeń, natomiast w 60% choroba ta jest wynikiem mutacji *de novo*⁽¹²⁾. Rodzinne występowanie TCS zostało opisane przez nielicznych autorów zagranicznych^(2,13-20) i krajowych^(3,21); są to na ogół opisy poszczególnych przypadków, rzadziej zbiory piśmiennictwa światowego⁽¹⁸⁾. W niniejszej pracy przedstawiono analizę 6 rodzin, w których zaobserwowano TCS.

OPIS 6 RODZIN

Materiał pracy stanowi 13 przypadków rodzinnego wystąpienia zespołu Treachera Collinsa leczonych w Klinice Chirurgii Plastycznej UM w Łodzi. Wiek chorych w chwili zgłoszenia się do Kliniki wynosił od 6 miesięcy do 28 lat. Wywiad w kierunku działania szkodliwych czynników zewnętrznych w czasie ciąży był ujemny. U chorych wykonano badanie otolaryngologiczne, audiometryczne, radiologiczne oraz CT czaszki. Badania psychiatryczne nie wykazały odchylenia od normy. Badanie okulistyczne potwierdziło spostrzeżenia dotyczące antymongoloidalnego ustawienia szpar powiekowych. Ruchomość gałek ocznych była prawidłowa. Przedni odcinek i dno obu oczu bez zmian. Badania audiometrycznego nie udało się wykonać u 6-miesięcznej dziewczynki, w pozostałych przypadkach badanie wykazało obustronne upośledzenie słuchu typu przewodzeniowego. Rodzaje wad wrodzonych występujących u poszczególnych chorych przedstawiono w tabeli 1. Leczeniu chirurgicznemu poddano wszystkich opisanych chorych. Przeprowadzono u nich jedną lub więcej operacji korekcyjnych twarzy i/lub operacji wytwórczych małżowin usznych. U dwóch braci wykonano plastykę rozszczepionego podniebienia.

RODZINA I

CÓRKA (IA)

Dziecko lat 4, u którego stwierdzono: nieznaczną asymetrię twarzy (niedorozwój żuchwy i kości jarzmowych bardziej zaznaczony po stronie prawej), antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych oraz wysoko wysklepione podniebienie. Obustronny niedorozwój małżowin usznych – małżowiny szczątkowe miały postać pionowego fałdu skórno-chrzęstnego. Całkowity brak przewodów słuchowych zewnętrznych po stronie prawej i szczątkowy przewód po stronie lewej. Badanie CT głowy wykazało także obustronny niedorozwój ucha środkowego (brak jam bębenkowych).



Rys. 1. Sześciomiesięczna dziewczynka z mnogimi wadami wrodzonymi: niedrożność nozdrzy tylnych, niedorozwój kości jarzmowych i żuchwy, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, zniekształcenie nosa, rozszczep powiek dolnych, niedorozwój stawów skroniowo-żuchwowych, obustronny niedorozwój ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego

MATKA (IB)

Kobieta lat 28. Zaburzenia rozwoju czaszki twarzowej oraz podniebienia podobne jak u córki. Małżowiny uszne prawidłowo wykształcone. Obustronnie zwężone przewody słuchowe zewnętrzne.

RODZINA II**CÓRKA (IIA)**

U 6-miesięcznej dziewczynki stwierdzono: niedrożność nozdrzy tylnych, niedorozwój żuchwy i kości jarzmowych, przesunięcie przegrody kostnej nosa na stronę prawą, stałe rozwarcie ust związane z niedorozwojem stawów skroniowo-żuchwowych, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, rozszczep powiek dolnych, szczątkowe przewody słuchowe zewnętrzne, niedorozwój całych małżowin usznych w postaci pionowego fałdu skórno-chrząstecznego (rys. 1). Z powodu wczesnego dzieciństwa u chorej nie udało się wykonać badania audiometrycznego. Badanie CT wykazało obustronny niedorozwój ucha środkowego i ucha wewnętrznego. Na oddziale laryngologii u pacjentki przeprowadzono wewnątrznosowe udrożnienie nozdrzy tylnych, a następnie ze względu na utrzymującą się duszność wykonano tracheotomię.

OJCIEC (IIB)

Dwudziestopięcioletni mężczyzna z niedorozwojem żuchwy i obu kości jarzmowych. Zmniejszone i umiarkowane zniekształcone małżowiny uszne. Przewody słuchowe zewnętrzne obustronnie zwężone.

Z wywiadu zebranego od ojca dziewczynki uzyskano informację, że u babki i prababki dziecka ze strony ojca obecny był niedorozwój żuchwy oraz upośledzenie słuchu.

RODZINA III**SYN MŁODSZY (IIIA)**

Dwuletni chłopiec (rys. 2), u którego stwierdzono: asymetrię twarzy (niedorozwój żuchwy, szczęki i kości jarzmowych, bardziej zaznaczony po stronie prawej), antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, obustronny

Rodzaj wady	I		II		III			IV		V		VI	
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA'	IIIB	IVA	IVB	VA	VB	VIA	VIA'
Niedorozwój żuchwy	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-
Niedorozwój szczęki	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Niedorozwój kości jarzmowych	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Niedorozwój stawów skroniowo-żuchwowych	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Zgryz otwarty	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Rozszczep powiek dolnych	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Obustronny skośny ukryty rozszczep twarzy	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Przewody słuchowe zewnętrzne:													
- obustronny brak	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
- jednostronny brak	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
- obustronnie szczątkowe	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
- jednostronnie szczątkowe	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- obustronne zwężenie	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-
- jednostronne zwężenie	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Małżowina uszna:													
- obustronny niedorozwój całej małżowiny	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
- jednostronny niedorozwój całej małżowiny	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
- obustronne zmniejszenie i umiarkowane zniekształcenie	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- jednostronne zmniejszenie i umiarkowane zniekształcenie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedorozwój ucha środkowego	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedorozwój ucha wewnętrznego	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Podniebienie wysoko wysklepione	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Izolowany rozszczep podniebienia	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Niedrożność nozdrzy tylnych	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 1. Wady wrodzone w grupie badanej

skośny ukryty rozszczep twarzy, stałe rozwarcie ust związane z niedorozwojem stawów skroniowo-żuchwowych, zgryz otwarty, rozszczep podniebienia, szczątkowe małżowiny uszne w postaci pionowego fałdu skórno-chrząstkowego i brak przewodów słuchowych zewnętrznych.

SYN STARSZY (IIIA')

U starszego o rok brata (rys. 2) stwierdzono: niedorozwój kości jarzmowych, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, obustronny skośny ukryty rozszczep twarzy, stałe rozwarcie ust związane z niedorozwojem stawów skroniowo-żuchwowych, rozszczep całkowity podniebienia. Zniekształcenie i niedorozwój górnego bieguna obu małżowin usznych oraz zwężenie przewodów słuchowych zewnętrznych.

MATKA (IIIB)

Dwudziestoczerolena kobieta z niedorozwojem kości jarzmowych i antymongoloidalnym ustawieniem szpar powiekowych. Małżowiny uszne prawidłowo wykształcone. Lewy przewód słuchowy zwężony.

RODZINA IV

SYN (IVA)

Chłopiec 14-miesięczny z niedorozwojem kości jarzmowych i antymongoloidalnym ustawieniem szpar powiekowych. Małżowiny uszne prawidłowo wykształcone, zaś przewody słuchowe zewnętrzne zwężone.

OJCIEC (IVB)

Dwudziestosiedmioletni mężczyzna z zaburzeniami rozwoju czaszki twarzowej podobnymi jak u syna. Małżowiny uszne prawidłowo wykształcone. Prawy przewód słuchowy zwężony.

RODZINA V

CÓRKA (VA)

Pięcioletnia dziewczynka, u której stwierdzono: niedorozwój żuchwy, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych. Małżowiny uszne prawidłowo wykształcone, ale przewody słuchowe zewnętrzne obustronnie zwężone.

MATKA (VB)

U 21-letniej kobiety stwierdzono: niedorozwój żuchwy, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, zgryz otwarty (rys. 3), podniebienie wysoko wysklepione. Niedorozwój małżowin usznych w postaci pionowego fałdu skórno-chrząstkowego oraz brak przewodów słuchowych zewnętrznych.

RODZINA VI

SIOSTRA (VIA)

U 4-letniej dziewczynki stwierdzono: niedorozwój żuchwy i szczęki, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, rozszczep powiek dolnych, podniebienie wysoko wysklepione. Małżowiny uszne prawidłowo wykształcone, przewody słuchowe zewnętrzne zwężone.

BRAT (VIA')

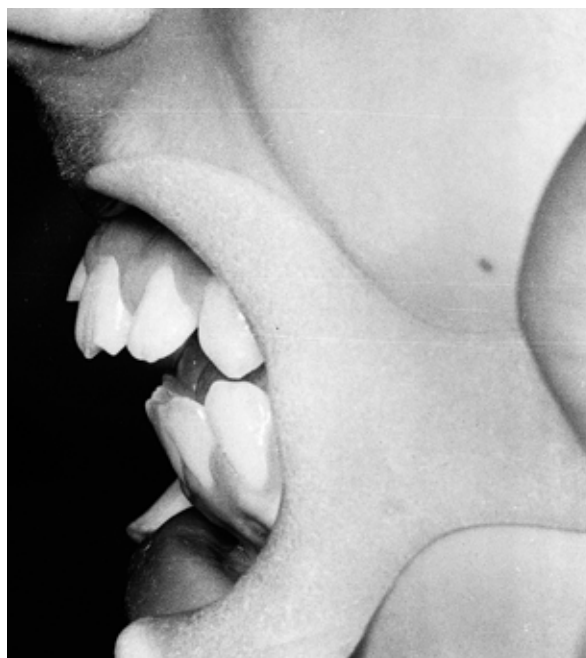
U 1,5-rocznego chłopca stwierdzono: szczątkową małżowinę uszną prawą w postaci pionowego fałdu skórno-chrząstkowego i brak przewodu słuchowego zewnętrznego.

OMÓWIENIE

Barry i wsp. w 1889 roku jako pierwsi opisali rodzinne występowanie TCS u matki i córki⁽¹³⁾. Począwszy



Rys. 2. Rodzeństwo z TCS



Rys. 3. Zgryz otwarty

od końca lat 40. ubiegłego wieku zaczęły się pojawiać kolejne prace dotyczące dziedzicznego występowania TCS. Betlejewska i wsp. opisali TCS u matki, córki oraz siostry matki⁽²¹⁾. Hansen i wsp. opisali przypadek TCS u rodzeństwa i ich matki⁽¹⁴⁾. Murty i wsp. donoszą o TCS u ojca, u jego 2 braci, a później u syna⁽¹⁵⁾. Franceschetti, Streeters, Debusmann i Mahoney także opisują przypadki dziedziczne⁽¹⁶⁾. Opisano też rodziny, w których zespół ten występował w kilku pokoleniach^(2,17-18). Doniesienia o rodzinnym występowaniu TCS ukazują się również w piśmiennictwie ostatnich lat. Maudi i wsp. przedstawili przypadki TCS występującego u ojca i syna⁽¹⁹⁾. Chaabouni i wsp. zaprezentowali 4 przypadki tego zespołu, w tym jeden występujący rodzinnie⁽²⁰⁾. Materiał Kliniki Chirurgii Plastycznej w Łodzi obejmuje 31 chorych z TSC, a wśród nich 13 przypadków rodzinnego wystąpienia tego zespołu.

W materiale własnym obserwowano nieznacznie częstsze występowanie TCS u potomstwa kobiet z tym zespołem (rodziny: I, III, V) niż u potomstwa mężczyzn z TCS (rodziny: III, IV). Podobne obserwacje poczynili Rovin i wsp., którzy cytują 11 prac z piśmiennictwa światowego. Autorzy donoszą, że w 2/3 przypadków zespół Treachera Collinsa rozwija się u dzieci chorych matek. Badacze podkreślają, że częstsze występowanie TCS u potomstwa matek z tym zespołem jest trudne do wyjaśnienia, ale może sugerować wpływ selektywnej śmierci gamet na dziedziczenie choroby w kolejnych pokoleniach⁽¹⁸⁾.

W 4 spośród 6 opisywanych rodzin (rodziny: I, II, III, IV) obserwowano nasilenie ekspresji fenotypu TCS w kolejnych pokoleniach. Prawdopodobnie ta była szczególnie wyraźnie zaznaczona w rodzinie, w której TCS obserwowano w 4 pokoleniach (prababka, babka, ojciec, córka). U prababki i babki obecny był niedorozwój żuchwy oraz upośledzenie słuchu (dane tylko z wywiadu), ojciec prezentował dodatkowo niedorozwój kości jarzmowych i zniekształcenie małżowiny usznej. Z kolei u 6-miesięcznej córki obserwowano bardzo liczne anomalie rozwojowe. Podobnie Hansen i wsp. opisali skrajnie ciężki przypadek TCS u niemowlęcia (wrodzony brak nosa i uszu, hipoplazja żuchwy, szczelina tęczówki, naczyńówki i nerwu wzrokowego) oraz łagodniej wyrażony fenotyp TCS u matki⁽¹⁴⁾.

Opisano również rodziny, w których różnica w stopniu ciężkości wad wrodzonych w kolejnych pokoleniach dotyczyła głównie narządu słuchu^(3,15,17,21). Gryczyński i Kruk opublikowali pracę, w której na podstawie obserwacji 18 chorych z TSC omówili stan słuchu w tym zespole⁽⁴⁾. Betlejewska i wsp. obserwowali różne wady wrodzone ucha zewnętrznego u 3 chorych z TCS należących do tej samej rodziny⁽²¹⁾. W badaniach własnych do oceny zniekształceń małżowiny usznej wykorzystano kliniczny podział anomalii ucha zewnętrznego i zaburzeń współistniejących zaproponowany przez

Kruk⁽²²⁻²⁴⁾. W przypadku 2 rodzin obserwowano niedorozwój i zniekształcenie całej małżowiny usznej u dzieci i brak tej wady u rodziców (rodziny: I, III). Ojciec jednej dziewczynki ze szczątkowymi małżowinami usznymi miał tylko umiarkowane zniekształcenie małżowin (rodzina II). Obserwowano także różny stopień niedorozwoju przewodu słuchowego zewnętrznego u spokrewnionych chorych.

Mimo że własne obserwacje i doniesienia innych autorów wskazują na nasilenie zaburzeń rozwojowych u potomstwa chorych z TCS, to obserwowane są pojedyncze przypadki wystąpienia łagodniejszej postaci zespołu w kolejnym pokoleniu. W przedstawianym materiale obserwowano jeden taki przypadek (rodzina V). U 5-letniej dziewczynki stwierdzono niedorozwój żuchwy i przewodu słuchowego zewnętrznego oraz antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych. Matka dziecka prezentowała dodatkowo wysoko wysklepione podniebienie, zgryz otwarty i niedorozwój małżowin usznych. Z kolei Murty i wsp. opisują prawidłowe wykształcenie się przewodów słuchowych zewnętrznych u 3-miesięcznego chłopca z TCS oraz zaburzenia rozwojowe przewodów słuchowych u ojca i dwóch braci ojca z tym zespołem⁽¹⁵⁾.

W analizowanym materiale odnotowano przypadek rodzeństwa z wadami rozwojowymi czaszki twarzowej, którego rodzice byli fenotypowo zdrowi (rodzina VI). U siostry obserwowano: niedorozwój żuchwy i szczęki, antymongoloidalne ustawienie szpar powiekowych, rozszczep powiek dolnych, podniebienie wysoko wysklepione. U młodszego brata stwierdzono natomiast zaburzenie rozwojowe całego ucha zewnętrznego po prawej stronie. Podobny przypadek opisali Splendore i wsp.⁽²⁵⁾ Autorzy ci podkreślają, że wystąpienie TCS u rodzeństwa, którego rodzice nie prezentują wad wrodzonych czaszki twarzowej, sugeruje możliwość autosomalnie recesywnego dziedziczenia zespołu.

Własne obserwacje potwierdzają fakt dziedziczenia TCS, ale nadal nie dają wskazówek na temat jednorodnego schematu dziedziczenia tego zespołu. W analizowanym materiale rozpoznanie TCS zostało ustalone w oparciu o obecność typowych dla zespołu zaburzeń rozwojowych. Wydaje się jednak uzasadnione, iż w rodzinach dotkniętych TCS należałoby w przyszłości przeprowadzać także badania genetyczne. Mogą one ostatecznie wyjaśnić, jakie czynniki genetyczne są odpowiedzialne za rodzinne występowanie TCS i dziedziczenie zespołu z pokolenia na pokolenie. Pomimo iż nasza wiedza na temat dziedziczenia TCS jest niepełna, to nie ulega wątpliwości, iż dodatni wywiad rodzinny w kierunku TCS jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tego zespołu u potomstwa. Wielu autorów jest zgodnych, iż rodziny z kręgu ryzyka powinny być objęte poradnictwem genetycznym, a w wybranych przypadkach inwazyjną diagnostyką prenatalną^(15,20,26).

WNIOSKI

1. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku TCS jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tego zespołu w kolejnym pokoleniu. Dlatego możliwość dziedziczenia TCS powinna być znana rodzinom dotkniętym tym zespołem i planującym potomstwo.
2. W rodzinach dotkniętych TCS istnieje duże ryzyko nasilenia się objawów zaburzeń rozwojowych w kolejnych pokoleniach.
3. TCS częściej rozwija się u potomstwa kobiet z tym zespołem niż u potomstwa chorych mężczyzn.

PIŚMIENICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Metro P.S.: Mandibulofacial dysostosis (Treacher-Collins syndrome). *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1965; 20: 583-590.
2. Fazen L.E., Elmore J., Nadler H.L.: Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins syndrome). *Am. J. Dis. Child.* 1967; 113: 405-410.
3. Kruk J., Gryczyński M.: Morfologia i leczenie w *dysostosis mandibulofacialis*. *Otolaryngol. Pol.* 1978; 32: 523-530.
4. Gryczyński M., Kruk J.: Zagadnienia otiatryczne w zespole Treachera Collinsa. *Otolaryngol. Pol.* 1979; 33: 475-478.
5. Marszałek-Kruk B., Wójcicki P., Kobus K., Trzeciak W.H.: Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome. *J. Appl. Genet.* 2002; 43: 223-233.
6. Wójcicki P., Marszałek-Kruk B.: Uwarunkowania genetyczne oraz zasady leczenia zespołu Treachera Collinsa. *Dent. Med. Probl.* 2005; 42: 619-626.
7. Dixon J., Trainor P., Dixon M.J.: Treacher Collins syndrome. *Orthod. Craniofac. Res.* 2007; 10: 88-95.
8. Posnick J.C.: Treacher Collins syndrome: perspectives in evaluation and treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1997; 55: 1120-1133.
9. Dixon M.J., Dixon J., Raskova D. i wsp.: Genetic and physical mapping of the Treacher Collins syndrome locus: refinement of the localization to chromosome 5q32-33.2. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 249-253.
10. Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S.: Syndromes of the head and neck. Oxford University Press, Oxford 1990.
11. Treacher Collins Syndrome Collaborative Group: Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nat. Genet.* 1996; 12: 130-136.
12. Jones K.L., Smith D.W., Harvey M.A. i wsp.: Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J. Pediatr.* 1975; 86: 84-88.
13. Berry G.A.: Note on a congenital defect (coloboma) of the lower lid. *R. London Ophthal. Hos. Rep.* 1889; 12: 255.
14. Hansen M., Lucarelli M.J., Whiteman D.A., Mulliken J.B.: Treacher Collins syndrome: phenotypic variability in a family including an infant with arhinia and uveal colobomas. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 61: 71-74.
15. Murty P.S., Hazarika P., Rajshekharji B., Hebbar G.K.: Familial Treacher-Collins syndrome. *J. Laryngol. Otol.* 1988; 102: 620-622.
16. Radziwiński A., Okoń J.: Dwa przypadki zespołu Treacher-Collinsa. *Otolaryngol. Pol.* 1965; 19: 257-261.
17. Partsch C.J., Hülse M.: Different forms of deafness in Treacher-Collins-Syndrome, shown on a family over three generations (author's transl.). *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg.)* 1975; 54: 385-388.
18. Rovin S., Dachi S.F., Borenstein D.B., Cotter W.B.: Mandibulofacial dysostosis: a familial study of five generations. *J. Pediatr.* 1964; 65: 215-221.
19. Hasan M., Singh G.P., Sharma V.P.: The mandible in a Treacher Collins – Franceschetti syndrome family: a radiocephalometric study. *J. Anat. Soc. India* 2006; 55: 27-33.
20. Chaabouni M., Fersi M., Belghith N. i wsp.: Treacher-Collins syndrome: clinical and genetic aspects apropos of 4 cases of which 1 is familial. *Tunis Med.* 2007; 85: 885-890.
21. Betlejewska M., Betlejewski S., Kamieniec M.: Przypadek *dysostosis mandibulofacialis*. *Otolaryngol. Pol.* 1967; 21: 331-334.
22. Kruk J.: Wrodzone zniekształcenia małżowin usznych. *Otolaryngol. Pol.* 1979; 33: 115-122.
23. Kruk J.: Wrodzone zniekształcenia małżowin usznych. Rozprawa habilitacyjna. AM, Łódź 1979.
24. Kruk-Jeromin J.: Wady współistniejące z niedorozwojem małżowiny usznej i ucha środkowego (mikrocją). W: Kruk-Jeromin J. (red.): *Chirurgia plastyczna w Polsce u progu XXI wieku: materiały VIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej. PTChPRiE, Łódź 2002: 89-93.*
25. Splendore A., Silva E.O., Alonso L.G. i wsp.: High mutation detection rate in TCOF1 among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations and 16 novel pathogenic changes. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 315-322.
26. Edwards S.J., Fowle A., Cust M.P. i wsp.: Prenatal diagnosis in Treacher Collins syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. *J. Med. Genet.* 1996; 33: 603-606.