

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Klausos sutrikimai susiję su kraniofacialinėmis malformacijomis
Hearing Disorders Related to Craniofacial Malformations**

Laura Girždytė VI kursas, 4 gr.

Klinikinės medicinos institutas

Ausu, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Darbo vadovas

Dr. Aistė Paškonienė

Klinikos vadovas

Prof. Eugenijus Lesinskas

2024-05-10

laura.girzdyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY	3
3. ĮVADAS	4
4. TREACHER COLLINS SINDROMAS.....	4
5. PIERRE ROBINS SINDROMAS	6
6. STICKLERIO SINDROMAS	7
7. APERTO SINDROMAS	9
8. CROUZON SINDROMAS	11
9. PFEIFFER SINDROMAS.....	12
10. SEATHRE – CHOTZEN SINDROMAS	14
11. 22q11.2 DELECIJA.....	14
12. GOLDENHARO SINDROMAS.....	16
13. IŠVADOS	17
14. LITERATŪROS SĄRAŠAS	19

1. SANTRAUKA

Ivadas: remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, apie 5% populiacijos, arba 430 milijonų žmonių, turi klausos sutrikimą, lemiantį pagalbinių priemonių poreikį. Paveldimas klausos sutrikimas sudaro beveik 60% visų prikurtimo atvejų išsivysčiusiose šalyse, apie 30% iš jų yra susiję su sindromais. Tam tikri įgimti sindromai, pasireiškiantys įvairiomis veido ir galvos malformacijomis, neretai pažeidžia tiek išorines, tiek vidines ausies struktūras ir ankstyvoje vaikystėje ar gyvenimo eigoje sukelia skirtingų laipsnių klausos sutrikimus.

Tikslas: apžvelgti mokslinę literatūrą apie įvairius sindromus, pasireiškiančius kraniofacialinėmis malformacijomis, kurios susijusios su klausos sutrikimais ir išsiaiškinti, kokio tipo klausos sutrikimas pasireiškia dažniausiai ir koks yra vyraujantis mechanizmas.

Metodika: atlikta aprašomojo pobūdžio literatūros apžvalga naudojant raktažodžius PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse.

Išvados: kraniofacialinių malformacijų atvejais dažniausiai aptinkamas kondukcinio tipo klausos sutrikimas, kurį lemia vidurinės ausies uždegimas su efuzija, išorinio klausomojo kanalo pakitimas, Eustachijaus vamzdžio disfunkcija ir klausomųjų kauliukų pakitimas.

Raktažodžiai: kondukcinis klausos sutrikimas, neurosensorinis klausos sutrikimas, kraniofacialinė malformacija.

2. SUMMARY

Objective: the World Health Organization reports that around 5% of the global population, which is approximately 430 million people, have some degree of hearing impairment and require assistive devices. In developed countries, hereditary hearing loss accounts for almost 60% of deafness cases and about 30% of those cases are associated with syndromes. Congenital syndromes that cause malformations of the face and head can lead to damage in the outer and inner ear structures, resulting in various degrees of hearing impairment either in early childhood or later in life.

Aim: to review various syndromes that present with craniofacial malformations and hearing loss to determine the most common type of hearing loss and its mechanism.

Methods: a descriptive literature review was conducted using keywords in the PubMed and Google Scholar databases.

Conclusion: in cases of craniofacial malformations, hearing impairment of the conduction type is most common and typically detected due to issues such as otitis media with effusion, changes in the external auditory canal, dysfunction of the Eustachian tube, and changes in the auditory ossicles.

Keywords: conductive hearing loss, sensorineural hearing loss, craniofacial malformation.

3. ĮVADAS

Klausos sutrikimai pagal mechanizmus yra skirstomi į kondukcinį, neurosensorinį, mišrų ir centrinį. Kondukcinis prikurtimas pasireiškia sutrikus garso perdavimui į vidurinę ausį. Dažniausios problemos būna susijusios su klausomąja landa, ausies būgneliu ar pačia vidurine ausimi. Pasireiškia žemų dažnių negirdėjimu, geriau girdi triukšmingose vietose. Neurosensorinis prikurtimas būna sutrikus garso perdavimui į vidinę ausį, įprastai dėl malformacijų ar pažeidimų vidinėje ausyje, pvz. sraigėje ir su ja susijusiose struktūrose, VIII galviniame nerve. Dažniausiai pacientai skundžiasi, kad sunkiai supranta ką kiti kalba, ypač triukšmingose vietose, ir negirdi aukštų dažnių. Mišrus prikurtimas būna, kai kondukcinis ir neurosensorinis prikurtimas pasireiškia vienu metu, o centrinis – dėl klausos neuropatijos arba klausos centrų, esančių smegenyse, sutrikimų (1). Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, apie 5% populiacijos, arba 430 milijonų žmonių, turi klausos sutrikimą, lemiantį pagalbinių priemonių poreikį (2). Paveldimas klausos sutrikimas sudaro beveik 60% visų prikurtimo atvejų išsivysčiusiose šalyse, apie 30% iš jų yra susiję su sindromais (3). Tam tikri įgimti sindromai, pasireiškiantys įvairiomis veido ir galvos malformacijomis, neretai pažeidžia tiek išorines, tiek vidines ausies struktūras ir ankstyvoje vaikystėje ar gyvenimo eigoje sukelia skirtingų laipsnių klausos sutrikimus. Šio darbo tikslas yra apžvelgti mokslinėje literatūroje aprašomus sindromus, pasireiškiančius kraniofacialinėmis malformacijomis ir klausos sutrikimais bei išsiaiškinti dominuojantį klausos sutrikimo tipą.

4. TREACHER COLLINS SINDROMAS

Treacher Collins sindromas yra autosominiu dominantiniu keliu paveldimas sindromas, susijęs su nenormalia pirmojo ir antrojo ryklės lankų diferenciacija, atsirandančia vaisiaus vystymosi metu. Pasitaiko apytiksliai 1 iš 50 000 naujagimių. Šio sindromo ypatumai apima mikrotijas su kondukciniu klausos praradimu, pasvirusius vokų plyšius, apatinės vokų dalies

kolobomą, vidurio veido hipoplaziją, mikrognatiją, taip pat suskilusį gomurį ir choanų atreziją arba stenozę (4).

Dažniausiai mutacijos, atsirandusios TCOF1 gene, mažesniame Treacher Collins sindromo pacientų pogrupyje POLR1D ir POLR1C genuose, yra atsakingos už susidariusį fenotipą. Tačiau, kai kuriems pacientams mutacijos ir šiuose genuose nėra aptinkamos.(5)

Ausų anomalijos yra užfiksuotos iki 87% atvejų. Pasireiškia įvairaus lygio mikrotijomis, kai kuriais atvejais ir anotijomis. Ausų padėtis, kaip ir plaukų linija, galvoje gali būti labai žemai (iki 48% pacientų). Išorinė ausų deformacija įprastai siejama su stenozine ar atrezine išorine klausos ertme ir vidurinės ausies nebuvimu arba malformacijomis, kaip vidurinės ausies kauliukų patologijomis – netaisyklingais klausos kauliukais arba jų nebuvimu, plaktuko ir priekalo susiliejimu, dalinio kilpos ir ovalaus prieangio langelio nebuvimu ir visišku vidurinės ausies ir epitimpaninės erdvės nebuvimu. Vidinės ausies struktūros įprastai būna normalios. Pranešama, kad iki 96% pacientų turi tam tikrą kondukcinį klausos praradimą. Taip pat yra įrodyta koreliacija tarp išorinio klausos kanalo apsigimimo sunkumo ir klausos sutrikimo. Tokių apsigimimų pasekmė gali būti atsiradęs kalbos sutrikimas, kuriam taip pat įtaką daro ir netinkamas burnos vystymasis. Bet kuriuo atveju tokiems pacientams yra reikalingas ausų, nosies ir gerklės specialisto, audiologo ir kalbos patologo įvertinimas (6, 7).

Išgydyti šio sindromo neįmanoma, tačiau gydymas yra nukreipiamas į specifinius simptomus ir individualius asmens poreikius. Įvairių deformacijų, susijusių su šiuo sindromu, korekcija įprastai yra etapinė ir susijusi su veido augimo pokyčiais, funkcionalumu ir psichosocialiniais poreikiais, todėl daugeliui gali nereikėti jokios chirurginės korekcijos.(8)

Ankstyvas otorinolaringologo įvertinimas, audiologinis tyrimas kartu su ankstyvu klausos aparatų pritaikymu gali padėti įgyti bendravimo įgūdžius ankstyvoje vaikystėje. Esant klausos sutrikimams taikomi kaulinio laidumo klausos aparatai ir kalbos terapija. Kadangi dažnai būna išorinio klausos kanalo malformacija, tradicinių užausinių klausos aparatų panaudojimas yra retai indikuotinas. Dažniausiai pasitaikanti alternatyva reabilitacijai yra kaulinio laidumo klausos priemonė su specialia galvos juosta. Tačiau turi tokių minusų kaip juostos spaudimas, prastas estetinis vaizdas ir sunkumai palaikyti klausos priemonę vietoje kai pacientas yra vaikas, nes gali būti lengvai nuimama (9).

Geriausias klausos pagerinimo sprendimas yra kaulinio laidumo implantai, kaip BAHA ar BONEBRIDGE, kurie labiau pagerina klausą lyginant su įprastiniais kaulinio laidumo klausos aparatais, todėl į juos reiktų atsižvelgti sulaukus 3 metų amžiaus. Iki 3 metų amžiaus

juostinis klausos aparatas yra geras pasirinkimas. Išorinės ausies rekonstrukcija paprastai atliekama etapais, maždaug nuo šešerių iki devynerių metų, kai yra pakankamai šonkaulių kremzlių ausies rekonstrukcijai. Šiuo atveju rezultatai yra estetiški, tačiau nepagerina klausos. Atliekant išorinio klausos kanalo ir vidurinės ausies rekonstrukciją, dažniausiai klausos sutrikimas išlieka ir yra reikalingos pagalbinės priemonės. Reikšmingas klausos pagerėjimas pastebimas tik nedideliai pacientų daliai. Ne visiems Treacher Collins sindromą turintiems asmenims yra atliekama vidurinės ausies rekonstrukcija dėl šių priežasčių, todėl jie yra atrenkami atsižvelgiant į jų konkretų fenotipą ir asmeninę motyvaciją. BAHA išlieka pagrindinė šios pacientų populiacijos klausos reabilitacijos priemonė, taip pat tokia sistema turi mažą komplikacijų riziką ir gerus funkcinius rezultatus. (8)

5. PIERRE ROBINS SINDROMAS

Pierre Robins sindromas (PRS) yra heterogeninė patologinė liga ir gali būti aptikta kaip izoliuota forma arba kartu su kitais sindromais – labiau išreikštais simptomais ir sisteminiu įsitraukimu. Tai yra retas sindromas, kurio pasireiškimas svyruoja nuo 1:8500 iki 1:30 000 naujagimių, pasiskirstymas yra vienodas tarp moterų ir vyrų. Etiologija vis dar nėra aiški, tačiau svarbu nustatyti, ar tai yra izoliuota forma, ar pasireiškia su kitais sindromais. (10) Šis sindromas gali pasireikšti kaip dalis kitų sindromų, tokių kaip Stiklerio, velokardiofacialinio ir Treacher Collins sindromų. Svarbu kaip įmanoma anksčiau nustatyti, ar tai yra izoliuotas Pierre Robins sindromas, ar pasireiškia kartu su kitais sindromais, nes simptomai yra sunkesni esant sindrominiam PRS, taip pat didesnis mirtingumas, todėl savalaikis sindromo identifikavimas padeda gydytojams geriau pasiruošti ir iš anksto numatyti veiksmingą gydymo planą. (11) Mirtingumas, kurį sąlygoja klinikinė diagnozė, ligos sunkumas, išteklių prieinamumas ir atitinkamo gydymo parinkimas, svyruoja tarp 1.7% ir 65%. (10)

Pierre Robins sindromas pasireiškia triada: įgimta mikrognatija, glosoptoze ir kvėpavimo takų obstrukcija. Apie 90% pacientų, turinčių šį sindromą, taip pat gali turėti ir nesuaugusį gomurį. Jei aptinkamos tik šios įgimtos anomalijos, galima manyti, kad yra izoliuota PRS forma. (12)

Pierre Robin sindrome dažniausiai matomas abipusis kondukcinis prikurtimas. Taip pat labai dažnai būna ir vidurinės ausies uždegimas su efuzija, todėl pagrindinis gydymas išlieka timpanostomija, t. y. ventiliaciniai vamzdeliai. Bet taip pat gali būti aptinkamas ir neurosensorinis. (3)

Žmonėms su skilusiu gomuriu tikimybė turėti klausos sutrikimus yra didesnė negu gimusiems su normaliu, o Pierre Robins sindrome dažnai matomas skilęs gomurys, tad šiems pacientams dažnai pasireiškia klausos sutrikimai (13). Taip pat esanti glosopotozė sukelia kvėpavimo takų obstrukciją, ko pasekoje sekretas iš velofaringo patenka į eustachijaus vamzdį. Palatoplastijos metu yra atskiriamos burnos ir nosies ertmės pacientams, turintiems tik nesuaugusį gomurį, todėl sekretas nepatenka į eustachijaus vamzdį ir nėra sutrikdoma jo funkcija. Vis dėl to, sergant Pierre Robins sindromu palatoplastika nepadės, nes glosopotozė vis tiek darys įtaką velofaringui ir simptomai išliks tol, kol apatinis žandikaulis taps proporcingas veidui.

1995 m. atlikto tyrimo metu buvo tiriama 18 vaikų, sergančių Pierre Robins sindromu, klausa. Penkiolikai tiriamųjų, t. y. 80.3%, buvo nustatytas kondukcinis klausos sutrikimas, likusiems trims, t. y. 16.7%, nenustatytas joks klausos sutrikimas.(14)

Užpakalinė liežuvio padėtis ir patologinis maisto slinkimas link Eustachijaus vamzdžio angos yra du pagrindiniai faktoriai, sukeliantys Eustachijaus vamzdžio ryklės angos obstrukciją, dėl kurios atsiranda dažni velofaringo uždegimai ir laikosi neigiamas slėgis vidurinėje ausyje. Rezultate matoma dujų absorbcija ir vidurinės ausies uždegimas su efuzija, kurie sukelia kondukcinį prikurtimą. (15)

6. STICKLERIO SINDROMAS

Sticklerio sindromas yra paveldimas jungiamojo audinio sutrikimas, kuris gali pasireikšti miopija, katarakta, tinklainės atšoka, taip pat gali būti klausos sutrikimas, kuris gali būti ir kondukcinis, ir neurosensorinis. Matomas ir vidurinės veido dalies neišsivystymas, skilęs gomurys, kuris gali būti identifikuojamas atskirai arba kaip Pierre Robins sindromo dalis. Taip pat šiam sindromui būdingos ir ankstyvos degeneracinės sąnarių ligos. Sticklerio sindromas turi daug fenotipų, kurie gali pasireikšti skirtingai tarp tos pačios šeimos asmenų.(16)

Sticklerio sindromas atsiranda dėl pakitusių genų, kurie koduoja II, IX ir XI tipo kolageno gamybą arba formavimąsi ir gali būti paveldimi tiek dominantiniu, dažniausiu būdu, tiek recesyviniu paveldėjimo būdu. (17–19)

Šiam sindromui būdingi tokie kraniofacialiniai radiniai kaip plokščias veidas ar vidurinės veido dalies retruzija su neišsivysčiusiu viršutiniu žandikauliu ir nosies tilteliu. Vidurinės veido dalies retruzija dažniausiai pastebima naujagimiams ir mažiems vaikams, tuo

tarpu vyresni pacientai dažniausiai turi jau normalų veido profilį. Taip pat dažnai matoma ir mikrognatija, kuri gali būti siejama su skilusiu gomuriu ir soponuoti Pierre Robins sindromą. (16,20)

Klausos sutrikimo sunkumas varijuoja nuo fenotipo ir gali būti progresuojantis. Neurosensorinis prikurtimas pacientams, turintiems COL2A1 geno sukeltą Sticklerio sindromą, dažniausiai būna lengvas, įtraukia tik aukštus dažnius ir nėra reikšmingai progresuojantis. Kondukcinis prikurtimas dažniausiai atsiranda dėl pasikartojančių ausų uždegimų, kurie būna asocijuojami su skilusiu gomuriu ir/arba vidurinės ausies klausomųjų kauliukų defektais. (16)

COL2A1 – turintiems pirmo tipo Sticklerio sindromą, pagal atliktus tyrimus 52% turėjo klausos sutrikimą. Didžiąją dalį pasireiškė neurosensorinis sutrikimas. Šio tipo sindromo klausos sutrikimo prognozė yra geriausia, nes pasireiškia rečiausiai ir pakankamai lengva forma, dažniausiai apima tik aukšto dažnio prikurtimą ir progresuoja labai lėtai. Taip pat šis klausos sutrikimas nebūna nustatomas naujagimiams, nes tikrinant jų klausą yra naudojami vidutiniai dažniai, kurie nėra paveikiami. Tikslus klausos sutrikimo pasireiškimo amžius nežinomas, bet tikėtina, kad atsiranda vaikystėje. Kitaip tariant, pasireiškia toks sutrikimas, kuris yra panašus į ankstyvą presbiaukuziją – senatvinį neurogeninį prikurtimą. Taip pat buvo atliktas išorinių plaukuotojų ląstelių funkcijos ištyrimas ir nustatyta, kad jų funkcija buvo sumažėjusi labiau, nei parodė audiograma, todėl galima manyti, kad šis neurosensorinis prikurtimas yra sensorinio pobūdžio.

COL11A1 ir COL11A2 – klausos sutrikimai turint antro ir trečio tipo Sticklerio sindromą dažniausiai būna lengvi ar vidutinio sunkumo žemiems ir vidutiniams dažniams, vidutinio sunkumo arba sunkus aukštiems dažniams. Kai kuriems pacientams matomos U formos audiogramos, nes būna ligos nepalieti 4-8 kHz dažniai, tačiau senstant gali nebegirdėti ir šių. Kaip ir STL1, klausos sutrikimas pasireiškia anksti, STL2 ir STL3 sutrikimas būna sunkesnis, todėl simptomai būna ryškesni jau vaikystėje. Didžiąją dalį naujagimių klausos tyrimo metu sutrikimai neaptinkami. Reikšmingai progresuojantis klausos sutrikimas suaugusiems nėra pastebimas.

COL9A1, COL9A2 IR COL9A3 – ketvirtam tipui būdingas neurosensorinis prikurtimas, tačiau veidas nevisiškai pažeistas arba labai lengva forma, gomurys taip pat normalus. STL5 būdinga vidurinės veido dalies hipoplazija, neurosensorinis prikurtimas, bet nei vienas pacientas neturėjo pakitusio gomurio. STL6 būdinga lengva vidurinės veido dalies

hipoplazija, neurosensorinis prikurtimas, tačiau skilęs gomurys dar nepasitaikė. Visų šių tipų klausos pažeidimas buvo vienodas. Audiogramoje matoma žemyn einanti kreivė, rodanti lengvą arba vidutinio sunkumo prikurtimą žemuose dažniuose ir sunkų arba net gilų klausos praradimą aukštuose dažniuose. Šių tipų naujagimių klausos ištyrime daliai matomi klausos sutrikimai, daliai klausos būna normos ribose. Dažniausiai šių tipų pacientams jau vaikystėje prireikia klausą stiprinančių prietaisų. Recesyviniame sindrome daug dažniau ir sunkiau pasireiškia klausos sutrikimai lyginant su dominantiniu. (21)

Dominuojantis klausos sutrikimas Sticklerio sindrome yra neurosensorinis ir simetriškas. Kondukcinis ir mišrus klausos sutrikimas aptinkamas tik mažumai pacientų, kurių didžioji dalis yra maži vaikai ir dažniausiai atsiranda dėl vidurinės ausies problemų, nesvarbu kurio tipo Sticklerio sindromą turi. Tačiau asmenims, kurie anamnezėje turi skilusį gomurį ir su juo susijusią Eustachijaus vamzdžio disfunkciją, šios problemos gali tęstis ir suaugus, todėl neretai prireikia ir vidurinės ausies operacijos. Otoklerozė ir kilpos pamato fiksacija gali atsirasti sporadiškai esant pirmo tipo Sticklerio sindromui. Taip pat yra užfiksuoti timpaninės membranos hiperomobilumo atvejai, tiek pirmam tipui, tiek kitiems. (21)

7. APERTO SINDROMAS

Aperto sindromas, kitaip akrocefalosindaktilija, yra reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima malformacija, kuri apima kraniosinostozę, simetrišką sunkią sindaktiliją ir įvairius odos, skeleto, smegenų ir vidaus organų pažeidimus. Pasitaiko apie vienam iš 65 000 gimusiųjų (22)

Aperto sindromą sukelia heterozigotinė fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus 2 geno (FGFR2) viena iš dviejų specifinių mutacijų. Du greta esantys pakaitalai, žymimi p.Ser252Trp (S252W) ir p.Pro253Arg (P253R), sudaro daugiau nei 98% Aperto sindromo atvejų. Viename atliktame tyrime nustatyta, kad pacientams, turintiems S252W mutaciją pasireiškia didesni kalbėjimo, kalbos suvokimo, bendravimo ir klausos sunkumai, taip pat dažniau būna skilęs gomurys, regos aštrumo sutrikimas, astigmatizmas, strabizmas, ašarų latakų kanalų obstrukcija. Tuo tarpu P253R mutacija labiau siejama su sunkesne rankų ir pėdų sindaktilija. (23)

Aperto sindromas pasireiškia daugiasiuole kraniosinostoze, vidurio veido retruzija, plaštakų sindaktilija, kuri apima trijų vidurinių pirštų susiliejimą, tačiau nykštys ir penktasis pirštas kartais taip pat būna įtraukti. Beveik visi paveikti asmenys turi vainikinę kaukolės

sinostožę, daugumai taip pat yra ir sagitalinės ir lamboidinės siūlės. Vidurinė veido dalis būna nepakankamai išsivysčiusi ir vyrauja veido retruzija, taip pat šie asmenys turi skilusį gomurį. Dažnai pasireiškia ir maitinimosi sutrikimai, dantų anomalijos, klausos praradimas, hiperhidrozė ir progresuojančios kaulų sinostozės, pvz.: kaukolės, rankų, pėdų, riešo, liemens ir kaklo slankstelių. Taip pat dėl nosies takų susiaurėjimo gali pasireikšti kvėpavimo takų obstrukcija, liežuvio sukeltos kvėpavimo takų obstrukcijos ir/arba trachėjos anomalijos. Daugumai pasireiškia ir neprogresuojanti ventrikulomegalija, o mažai daliai pacientų gali būti ir hidrocefalija.(24)

Sindromas diagnozuojamas remiantis simptomais, fenotipu arba nustčius genetiniais tyrimais FGFR2 geno heterozigotinį variantą kartu su Aperto sindromui būdingais bruožais.

Pacientams, turintiems šį sindromą, kraniofacialiniai simptomai pasireiškia ryškiausiai. Dvigubas liežuvėlis, skilęs minkštasis gomurys pasireiškia 76% pacientų, taip pat minkštasis gomurys būna ilgesnis už kietąjį. Taip pat otologiniai randai ir auditoriniai radiniai kaip žemai esančios ausys, mikrotija arba makrotija, nenormali išorinės ausies forma, į užpakalinę pusę nususukusi išorinė ausis, Eustachijaus vamzdžio disfunkcija, susiaurėjęs išorinis ausies kanalas, kondukcinis prikurtimas, lėtinė vidurinės ausies efuzija arba pasikartojantys vidurinės ausies uždegimai, klausomųjų kauliukų fiksacija, dažniausiai kilpos, platus sraigės vandentiekio latakas. Klausos sutrikimas pasireiškia apie 80% pacientų ir tipiška yra kondukcinis, sukeltas vidurinės ausies ir klausomųjų kauliukų anomalijų, išorinio klausomojo kanalo stenozės ar atrezijos. Pusratinių kanalų anomalijos aptinkamos 70% sergančiųjų (24). Pradžioje buvo manoma, kad klausos sutrikimas gali būti sukeltas dėl VIII nervo spaudimo vidinėje klausomojoje landoje, tačiau dabar manoma, kad didesnė tikimybė, kad prikurtimą lemia Eustachijaus vamzdžio disfunkcija. Bendrojoje populiacijoje mažų vaikų Eustachijaus vamzdis įprastai būna pasviręs 10° kampu horizontalios plokštumos atžvilgiu, o vaikams augant didėja ir vidurinė veido dalis, todėl Eustachijaus vamzdis tampa labiau vertikalus ir subrendus įprastai būna iki 65° į vertikaliają plokštumą, palengvindamas vėdinimą ir skysčio drenavimą vidurinėje ausyje, todėl augant mažėja sergamumas viduriniu ausies uždegimu su efuzija. Tačiau pacientams, sergantiems Aperto sindromu, augant nosiaryklės suvaržymas dar labiau išryškėja ir lemia sirgimą vidurinės ausies uždegimu su efuzija ir suaugus. Šis uždegimas dažniausiai gydomas atliekant timpanostomiją, tačiau pašalinus vamzdelį tokie vidurinės ausies uždegimai grįžta, todėl ilgalaikėje perspektyvoje klausos sutrikimai yra koreguojami su klausos aparatais. (23) Yra dar vienas galimas paaiškinimas klausos sutrikimui – Aperto sindromą turintys pacientai taip pat turi ryklės lanko vystymosi sutrikimus, o kadangi klausos

kauliukų grandinė yra kilusi iš šio lanko ir sraigės kapsulės, todėl manoma, kad šie pacientai taip pat gali turėti klausomųjų kauliukų grandinės sutrikimus.(25)

Zhou et al. 2009 m. atliko tyrimą, kurio metu buvo tiriami 20 Aperto sindromą turintys pacientai. 2 iš jų neturėjo jokio klausos sutrikimo, 15-ka turėjo abipusį, o 3 vienpusį klausos praradimą. 16-kai iš jų klausos sutrikimas buvo kondukcinis, likusiems 2 mišrus. Visiems 20 pacientų buvo rasti struktūriniai pakitimai smilkinkaulyje. Visiems pacientams buvo rasti pakitimai prieangyje. 11 buvo rasti minimalūs pokyčiai tokie, kaip prieangio dilatacija ar padidėjimas, likusiems 9 buvo rastas išsiplėtęs plėvinis labirintas, taip pat toks prieangis ir lateralinis pusratinis kanalas susijungia ir formuoja ertmę. Taip pat 10 pacientų buvo rasti nedideli pakitimai sraigėje, tokie kaip hipoplazija. Nei vienam pacientui nebuvo rastas padidėjęs prieangio vandentiekis ar pakitimai vidiniame klausomajame kanale. Kita reikšminga anomalija buvo aukštai esantis viršutinis jungo venos stormuo, kuris rastas 12 pacientų. Taip pat 4 pacientų vaizduose matomas užpakalinio pusratinio kanalo dehiscencija. Visiems 4 pacientams šio pusratinio kanalo dehiscencija buvo tiesiai į aukštai esantį jungo venos stormenį, kartu apimant ir apatinį užpakalinio pusratinio kanalo kraštą. 8 pacientams buvo rasti pakitimai ir vidurinėje ausyje, tokie kaip netinkamai susiformavę ir/ar susijungę klausomieji kauliukai, raiščių kalcifikacija, uždegiminiai audiniai ir neoringos mastoidinės celės. (26)

8. CROUZON SINDROMAS

Kraniosinostozės yra retų paveldimų sutrikimų grupė, kuriai būdingas priešlaikinis kaukolės siūlių užsidarymas embriono laikotarpiu arba ankstyvoje vaikystėje. Crouzon sindromas turi labai platų fenotipų diapozoną: vieniems pacientams simptomai pasireiškia labai lengva forma ir netrukdo gyventi pilnaverčio gyvenimo, kitiems labai paveikia jų gyvenimo kokybę. Manoma, kad Crouzon sindromas pasireiškia dėl FGFR2 geno mutacijos 10 chromosomoje. Šis sindromas pasireiškia priešlaikiniu vainikinių ir sagitalinių siūlių užsidarymu, viršutinio žandikaulio hipoplazija, įdubusiomis akiduobėmis, akių proptozėmis, taip pat pasitaiko ir klausos bei kvėpavimo sutrikimų dėl nosies ertmės ir nazofaringių malformacijų. Išorinių ausų anomalijos aptinkamos retai, daliai pacientų jos gali būti žemiau nei įprasta ar būti pasuktos. Paplitimas yra apie 1 iš 65 000 gimusių, pasireiškia tokiu pačiu dažnumu tiek vyrams, tiek moterims. Dažniausiai paveldima autosominiu dominantiniu būdu, tačiau apie pusė atvejų yra sukelti sporadinių mutacijų. (27–29)

Labai svarbu yra nustatyti sindromą kuo greičiau, nes anksti užsidarančios siūlės didina spaudimą galvoje, nelieka vietos smegenų augimui, kas gali lemti protinį atsilikimą. Gydytas yra etapinis. 3 -6 mėn. amžiaus kūdikiui pirmiausia yra atliekama operacija, kurios metu atlaisvinamos kaukolės siūlės. Vėliau gali būti atliekamos ir kraniofacialinės rekonstrukcinės operacijos, į kurias įeina viršutinio žandikaulio, frontonazalinio komplekso korekcijos ir kitos operacijos, priklausomai nuo esančių deformacijų, pvz. rinoplastika, okuloplastika ir lūpos bei gomurio skilimo sutvarkymas. (30)

Orvidas L. J. et al. tyrime buvo analizuojama 19 pacientų. Trečdaliui buvo matomos žemiau nei įprasta esančios ausys, pusei šių tiriamųjų jos taip pat buvo rotuotos į užpakalinę pusę. Vienas pacientas turėjo bilateralinę išorinio klausomojo kanalo atreziją, o kitam pasireiškė labai siauras ir vingiuotas kanalas. Likusieji 11 pacientų turėjo normalias išorines ausis. 10 pacientų anamnezėje turi pasikartojančius vidurinės ausies uždegimus, iš kurių 6 buvo atlikta abipusė timpanotomija ir įdėti vamzdeliai ir vienas iš šių pacientų turėjo skilusį gomurį. Pora pacientų turėjo mišrų klausos sutrikimą be vidurinės ausies uždegimo anamnezės. 15 pacientų buvo atlikta audiograma: 5 iš jų klausos sutrikimų neaptikta, 4 pasireiškė kondukciniis, kitiems 4 neurosensorinis, 2 pacientams pasireiškė mišrūs klausos sutrikimai. (28)

Peržvelgus literatūrą, klausos sutrikimai Crouzon sindromą turintiems pacientams dažniausiai būna kondukciniai. Toks prikurtimas gali atsirasti dėl vidurinės ausies efuzijos ir perforacijos, klausomųjų kauliukų fiksacijos, intratimpaninių kaulinių masių, kaulų anomalijų ir ovalaus lango užsidarymo. (31)

9. PFEIFFER SINDROMAS

Pfeiffer sindromas – tai paveldėtas kraniocefalinis sutrikimas, asocijuojamas su pirmine kraniosinostoze, vidurinės veido dalies hipoplazija, plačiais rankų ir kojų nykščiais, įvairaus lygio plaštakos ir pėdų minkštųjų audinių sindaktilija, dažniausiai antro ir trečio piršto. Taip pat didžioji dalis pacientų turi ir kondukcinį prikurtimą. Kiti šio sindromo pavadinimai – V akrocefalosindaktilija, kraniofacialinė – skeleto – dermatologinė displazija arba Noack sindromas. Šį sindromą sukelia mutacijos FGFR1 ir FGFR2 genuose. Pagrindinis rizikos faktorius tokioms mutacijoms yra vyresnio amžiaus tėvai. Sindromo dažnis yra apie 1 iš 100 000 naujagimių. (32)

J. A. Fearon ir J. Rhodes atliktame tyrime nustatyta, kad beveik 60% sergančiųjų turi išorinio klausomojo kanalo ir timpaninės membranos atrezija. 86% pacientų pasireiškė reikšmingas prikurtimas. (33)

C. W. R. J. Cremers aprašė pirmąjį atvejį, kuriame Pfeiffer sindromą turinčiam 14 m. amžiaus pacientui pasireiškė kondukcinis prikurtimas. Pacientui buvo atlikta tiriamoji timpanotomija, kurios metu rasti nejudantys klausomieji kauliukai. Priekalas buvo fiksuotas epitimpaniume, o kilpos sanarys nejudrus. Taip pat nustatyta bilateralinis vidinio klausomojo kanalo praplatėjimas. (34)

Atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 14 pacientų, turinčių Pfeiffer sindromą, visi sergantieji turėjo vidurinės ausies efuziją, tačiau tik vienas pacientas turėjo klausos sutrikimą. Kitame tyrime 8 iš 9 pacientų pasireiškė prikurtimas, iš kurių pusė skundėsi dažnai pasikartojančiu vidurinės ausies uždegimu arba seroziniu viduriniu otitu, kurio gydymui prireikė timpanostominių vamzdelių. (34, 35)

Kaip ir pacientams su Aperto sindromu, Pfeiffer sindromo pacientai kenčia nuo kondukcinio prikurtimo dėl lėtinės vidurinės ausies efuzijos ir/ar nenormalios vidurinės ausies anatomijos. Neurosensorinis prikurtimas retai pasitaiko tiek Aperto, tiek Pfeiffer sindromų atvejuose. (35)

Desai, U. Et al. tyrime dalyvavo 20 pacientų. 16 pacientų turėjo dokumentuotus otologinius ištyrimus. Iš šių pacientų 14 pacientų: 3 turėjo tokius anatominius ypatumus kaip išorinio klausomojo kanalo stenozė, dėl ko nebuvo galima vizualizuoti timpaninės membranos arba vidurinės ausies ertmės, 4 turėjo įtrauktą būgnelį, 2 pasireiškė išorinio klausomojo kanalo atrezija ir 1 turėjo granuliacinį audinį išoriniame klausomajame kanale. 18 pacientų tyrimo metu buvo atlikta timpanometrija – 13 atsakas buvo plokščias ir sumažėjęs atitikimas bent vienoje pusėje, 2 matomas didelis tūris, kuris susijęs su įdėtais timpanostominiais vamzdeliais ir 3 pacientai turėjo neigiamą slėgį.

14 pacientų turėjo bilaterales miringotomijas ir įstatytus timpanostominius vamzdelius. Vienam iš šių pacientų, po dviejų porų timpanostominių vamzdelių, klausos pagerėjo iki normalios klausos. Taip pat vienam pacientui atlikta vieno pusės klausomųjų kauliukų rekonstrukcija, timpanomastoidektomija, kaulino laidumo implanto įdėjimas ir kontralateralinė timpanoplastika.

Tiriamiesiems buvo atlikti audiologiniai ištyrimai ir prikurtimas buvo nustatytas visiems. 70% (14) pacientų nustatytas kondukcinis prikurtimas, 15% (3) turėjo mišrų

prikurtimą, 1 nustatytas neurosensorinis prikurtimas ir likusieji du buvo per jauni tokiam tyrimui, tačiau atlikus elgesio stebėjimo audiometriją klausa buvo gera. 45% (9) pacientų klausos praradimas buvo sunkus, todėl reikėjo klausos stiprinimo prietaisų – 6 naudojo tradicinius klausos aparatus, 2 naudojo kaulinio laidumo klausos aparatus, 1 pacientui buvo implantuotas kaulinio laidumo klausos aparatas. (36)

10. SEATHRE – CHOTZEN SINDROMAS

Tai yra autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sutrikimas, kurį sukelia mutacijos TWIST1 gene. Saethre – Chotzen sindromas pasireiškia unilateraline arba bilateraline koronarine sinostoze, veido asimetrija (kuri matoma turintiems vienpusę koronarinę sinostozę), stabizmu, ptoze, hipertelorizmu, užsikimšusiais ašarų latakais ir sindromui būdinga ausies išvaizda – mažas ausies kaušelis su ryškia viršutine arba apatine kojyte, taip pat gali pasitaikyti atvejų su skilusiais gomuriais, taip pat gali pasitaikyti antro ir trečio rankų pirštų sindaktilija. Manomas paplitimas apie 1 iš 50 000 gimusių vaikų. (37, 38)

Buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 26 Saethre – Chotzen sindromo pacientų, iš kurių 25 atlikta audiometrija ir timpanometrija, o 1 tik timpanometrija. Atlikus timpanometrijos ir audiometrijos tyrimus, 80% turėjo prikurtimą bent vienoje ausyje, iš kurių 40% patvirtintas kondukcinis prikurtimas, o likusiems 40% numanomas kondukcinis prikurtimas (esant vidurinės ausies efuzijai, bet nesant informacijai apie kaulinį laidumą). 20% turėjo patenkinamą klausą. Nei vienam pacientui nenustatytas neurosensorinis arba mišrus prikurtimas, tačiau 50% pacientų neatliktas kaulinio laidumo tyrimas, todėl neurosensorinis prikurtimas negali būti atmestas. Iš 20 pacientų su klausos sutrikimu, pusė turėjo lengvą prikurtimą, kita pusė – vidutinį. 16 sergančiųjų turėjo žemų dažnių prikurtimą. Timpanometrijos tyrimas parodė, kad 22 pacientai turėjo B tipo kreives bilateraliai, 4 turėjo B tipo kreives vienoje pusėje. Visos B tipo kreivės rodė galimą vidurinės ausies efuziją. Taip pat 22 pacientai nurodė nuolatinius skundus dėl klausos silpnumo. (37)

11. 22q11.2 DELECIJA

22q11 delecija, arba kitaip DiGeorge ar Velokardiofacialinis sindromas, yra vienas iš dažniausių sindromų, turintis daugybines anomalijas. Šis sindromas asocijuojamas su įgimtomis širdies problemomis, rinolalija, skilusiu gomuriu, mokymosi sutrikimais ir išraiškingais veido bruožais. (39)

22q11.2 delecijos sindromas yra autosominis dominantinis sutrikimas, kurį sukelia mikrodelecija 22 chromosomos ilgajame petyje. Manoma, kad sindromas pasitaiko vienam iš 4000 gimusių vaikų. Fenotipas yra heterogeninis, dalis pacientų turi daugybinius sutrikimus, kita dalis tik minimalius pakitimus, taip pat simptomai gali skirtis tarp vienos šeimos narių. Pagrindiniai šio sindromo simptomai apima įgimtas širdies ligas, dažniausiai tai būna skilvelių pertvaros defektai, Fallot tetrada, nutrūkęs aortos lankas ir bendras arterinis kamienas. Taip pat prie pagrindinių simptomų priskiriamos gomurio anomalijos – velofaringinis nepakankamumas, poodinis gomurio skilimas, dvigubas liežuvėlis, nesuaugęs gomurys. Taip pat pasireiškia imunodeficitas, būdingi specifiniai veido bruožai ir mokymosi sutrikimai. Kadangi simptomų spektras yra didelis, nemažai pacientų turi vidurinės ausies uždegimus ir dėl to atsirandantį kondukcinį prikurtimą. Neurosensorinis ir mišrus prikurtimas taip pat gali pasireikšti, tačiau dažniau yra kur kas mažesni. Taip pat pasitaiko gerklų, trachėjos, stemplės, virškinamojo trakto, skeleto ir urogenitalinių anomalijų. Diagnozė yra nustatoma atlikus genetinius tyrimus ir radus heterozigotinę 22q11.2 deleciją. (40–42)

Manoma, kad kondukcinį prikurtimą 22q11.2 delecijos sindromo pacientams dažniausiai sukelia vidurinės ausies uždegimas ir jo komplikacijos, tokios kaip būgnelio perforacija. Tačiau taip pat yra užfiksuota vidurinės ausies malformacijų atvejų (KT ir MRT matoma Mondini tipo sraigės malformacija bilateraliai, dešinėje nenormalios formos klausomieji kauliukai ir plaktuko su priekalu suaugimas, kilpa turėjo tik vieną kojytę; KT matoma vidurinės ausies įgimta malformacija, kuri pasireiškė plaktuko fiksacija prie būgnelio kairės pusės fibroelastinio žiedo), kurios sukėlė kondukcinį prikurtimą. (41, 42)

Taip pat kondukcinį prikurtimą gali sukelti ir prastas Eustachijaus vamzdžio funkcionavimas, pasikartojančios vidurinės ausies infekcijos, kurios yra susijusios su gomurio disfunkcija ir imunodeficitu. 11 pacientų buvo atliktos kompiuterinės tomografijos (iš viso 22 ausys). 50% išorinių ausų neturėjo jokių pakitimų, 27% matėsi sustorėjęs būgnelis, 18% matoma klausomojo kanalo stenoze dėl minkštųjų audinių sustorėjimo, 5% matomas įtrauktas būgnelis. Vidurinė ausis: be pokyčių nustatyta 86% ausų, 1 ausyje buvo matoma efuzija, 2 ausyse miego arterijos kanalas atsiskyrė į *hypotimpanum ertmę*. Klausomieji kauliukai be pakitimų matomi 91% ausų, 2 to paties paciento ausyse plaktuko rankena buvo fiksuota prie būgnelio fibroelastinio žiedo ir ilgoji priekalo kojytė buvo labai plona ir horizontali, taip pat vienoje iš šių ausų priekalo ir kilpos sąnarys buvo išniręs. Vidinė ausis: 2 ausyse spiralinis sraigės kanalas buvo šiek tiek didesnis nei įprasta, o likusiose 20 ausyse jis buvo normalus. Taip pat 12 ausų buvo įtariamas IP-II tarpkaulinių pertvarų anomalija sraigėje. Visų ausų

vandentiekis buvo normalus. Tik 18% ausų turėjo normalų prieangį ir pusratinius kanalus. Tiek pat ausų turėjo prieangį ir lateralinį pusratinį kanalą vienoje ertmėje, 14 ausų prieangis buvo išplatėjęs ir iš jų 3 taip pat turėjo išplatėjusį lateralinį pusratinį kanalą.(43)

12. GOLDENHARO SINDROMAS

Hemifacialinė mikrosomija, arba Goldenharo sindromas, yra kraniofacialinis sindromas, pasitaikantis apie vienam iš 3000 – 5600 naujagimių. Sindromas dažniausiai būna vienpusis ir dominuoja dešinėje pusėje (apie 70 – 90% atvejų). Dažniau pasitaiko berniukams nei mergaitėms. Tai yra įgimtas sindromas, tačiau nepaveldimas. Sindromas pasireiškia vienos veido pusės struktūrų, kurios vystosi iš pirmo ir antro ryklės lankų – viršutinis ir apatinis žandikauliai, sąnarinės ertmės, akiduobės, klausomasis kanalas, ausys, minkštieji audiniai ir raumenys, kuriuos įnervuoja trišakio ir veidinis nervai. Sindromo sunkumas labai varijuoja kiekvienam pacientui, priklausomai nuo to, kiek struktūrų tiesiogiai arba netiesiogiai yra paveiktos. Veido asimetrija atsiranda dėl nepakankamos vienos veido pusės išsivystymo ir skersinių apatinio žandikaulio padėties pokyčių, susijusių su sumažėjusiu smilkininio apatinio žandikaulio sąnario komponentų ir apatinio žandikaulio šakos. Viršutinio ir apatinio žandikaulių, skruostikaulio antrinio išsivystymo trūkumas paveikia ir gretimus minkštuosius audinius. Sindromo sunkumas vertinamas OMENS+ klasifikacija – vertinama akiduobė, apatinis žandikaulis, ausis, veidinis nervas, minkštieji audiniai. (44, 45)

Sindromo etiopatogenezė susideda ir daugelio faktorių ir yra susijusi su genetiniais ir aplinkos veiksniais. Apie šeiminių anamnezę pranešta tik keliais atvejais. Yra manoma, kad šio sindromo patogenezė yra pakitusi nervinių sluoksnių ląstelių migracija embriono vystymosi metu, nenormali vaskuliarizacija ketvirtą nėštumo savaitę ir išoriniai veiksniai, kaip vazoaktyvių medžiagų, vaistų, nikotino ir kokaino vartojimas, talidomidas ir hormonų terapija. Didesnė rizika nustatyta motinoms, kurios serga cukriniu diabetu, hipotiroze, raudonuke, celiakija, esant daugiavaisiui nėštumui, kraujavimui iš makšties nėštumo metu arba esant priešlaikiniam gimdymui. (46)

Kai veido mikrosomija yra abipusė, atsiranda sunkus apatinio žandikaulio retrognatizmas, kuris paveikia kramtymo, rijimo ir kvėpavimo funkcijas. Priklausomai nuo sindromo sunkumo, jis išryškėja iškart po gimimo, o pasekmės greitai progresuoja, jei nepradedamas tinkamas gydymas. Šis sindromas taip pat žinomas kitais pavadinimais kaip otomandibuliarinė disostozė, akių – ausų – slankstelių displazija, burnos – žandikaulio sindromas ir vienpusė hemimandibuliarinė hipoplazija.(47)

K. A. Allam atliktame tyrime dalyvavo 39 hemifacialinės mikrosomijos sindromą turintys pacientai. 58% pacientai turėjo 2 arba 3 lygio, 42% turėjo 0 arba 1 lygio ausų deformacijas. Nors stipriai pažeistos ausies buvimas padidina tikimybę, kad taip pat stipriai bus pažeistas ir apatinis žandikaulis, tačiau šiame tyrime nustatė, kad ausys buvo labiau pažeistos nei apatinis žandikaulis. (47)

Įgimtas klausos neturėjimas pasireiškia 1 iš 1000 pacientų. Aptinkami tokie struktūriniai ausies pokyčiai kaip įvairaus laipsnio išorinės ausies hipoplazija (mikrotija, anotija) kartu su neegzistuojančiu išoriniu klausomuoju kanalu ar jo stenoze, ausies būgnelio ir būgnelio erdvės hipoplazija, klausomųjų kauliukų nebuvimas arba jų hipoplazija, netinkama veidinio nervo eiga, nebuvimas m. tensor tympani, chorda tympani, ovalaus ir apvalaus lango, sraigės hipoplazija, nebuvimas ar nepakankamas pusratinių kanalų išsivystymas, padidėjęs vestibulinis vandentiekis ir vidinio klausomojo kanalo defektai. Dėl šių defektų ir būna aptinkamas įvairaus laipsnio klausos sutrikimas.(48, 49)

Dažniausiai prikurtimas būna kondukcinis, lengvo arba vidutinio sunkumo, dėl klausos aparato, t. y. išorinės ir vidurinės ausies, vystymosi sutrikimų. Neurosensorinis klausos sutrikimas taip pat gali būti, jei struktūriniai pokyčiai būna ir vidinėje ausyje, tačiau tai pasitaiko daug rečiau. (50)

Kai klausos sutrikimas yra sukeltas dėl atrezinio išorinio klausos kanalo, pirminis gydymo pasirinkimas yra kaulinis implantas vietoje klausomojo kanalo rekonstrukcijos. Klausomųjų kauliukų plastika svarstoma tik tada, kai prikurtimas yra sukeltas klausomųjų kauliukų malformacijos. Jei klausos sutrikimas yra sukeltas pasikartojančių serozinių vidurinės ausies uždegimų, įdedami ventiliaciniai vamzdeliai. Jei pasireiškia neurosensorinis prikurtimas, tinkamesnė alternatyva yra kochlearinis arba klausomasis smegenų kamieno implantai. (48)

Todėl labai svarbu kuo anksčiau atpažinti gydomas klausos ir ausų anomalijas, nes laiku diagnozavus galima anksti skirti gydymą ir išvengti antrinių raidos sutrikimų, susijusių su kalbos raida. (49)

13. IŠVADOS

Apžvelgus šiuos sindromus galima daryti išvadą, kad esant kraniofacialinėms malformacijoms dominuojantis klausos sutrikimas yra kondukcinis. Šis prikurtimas įprastai atsiranda dėl dažnai pasikartojančių vidurinės ausies uždegimų su efuzija, išorinio klausomojo

kanalo atrezijos ar kitų pakitimų ir kartais dėl Eustachijaus vamzdžio disfunkcijos, gomurio nesuaugimo ar klausomųjų kauliukų pakitimų. Neurosensorinis prikurtimas aptinkamas retai, tik kelių sindromų atvejais dėl vidinės ausies pakitimų.

14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Seidel's Guide to Physical Examination - ClinicalKey
2. World Health Organisation. Deafness and hearing loss.
3. Gupta S, Dagur M, Grover M, Samdani S, Singh R, Goyal R, et al. Cochlear Implantation in Pierre Robin Syndrome. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2021 Sep 1.
4. Zena B, Marszałek-Kruk A, Wójcicki P, Dowgierd K, Robert'smigiel RR. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. 2021
5. Plomp RG, Van Lieshout MJS, Joosten KFM, Wolvius EB, Van Der Schroeff MP, Versnel SL, et al. Treacher collins syndrome: A systematic review of evidence-based treatment and recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jan 1.
6. Aljerian A, Gilardino MS. Treacher Collins Syndrome. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr 1
7. Kantaputra PN, Tripuwabhurut K, Intachai W, Carlson BM, Quarto N, Ngamphiw C, et al. Treacher Collins syndrome: A novel TCOF1 mutation and monopodial stapes. *Clinical Otolaryngology*. 2020 Sep 1; 45(5):695–702.
8. McElrath AD, Winters R. Mandibulofacial Dysostosis. *StatPearls*. 2023 Jan 3.
9. Polanski JF, Plawiak AC, Ribas A. Hearing rehabilitation in Treacher Collins Syndrome with bone anchored hearing aid. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015 Dec.
10. Giudice A, Barone S, Belhous K, Morice A, Soupre V, Bennardo F, et al. Pierre Robin sequence: A comprehensive narrative review of the literature over time. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018 Nov 1;119(5):419–28.
11. Meshram GG, Kaur N, Hura KS. Pierre Robin Sequence: Diagnostic Difficulties Faced while Differentiating Isolated and Syndromic Forms. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2020;63(2):86–90.
12. Hsieh ST, Woo AS. Pierre Robin Sequence. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr 1;46(2):249–59.
13. Gani B, Kinshuck AJ, Sharma R. A Review of Hearing Loss in Cleft Palate Patients. *Int J Otolaryngol*. 2012
14. Handžić J, Bagatin M, Subotić R, Čuk V. Hearing levels in Pierre Robin syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995 Jan;32(1):30–6.
15. Handzic-Cuk J, Cuk V, Risavi R, Katic V, Katusic D, Bagatin M, et al. Pierre Robin syndrome: characteristics of hearing loss, effect of age on hearing level and possibilities in therapy planning. *J Laryngol Otol*. 1996;110:830–5.

16. O'Brien DA, Phillips AJ. Stickler Syndrome. *Clin Exp Optom*. 2023 Sep 7;83(6):330–2.
17. Soh Z, Richards AJ, McNinch A, Alexander P, Martin H, Snead MP. Dominant Stickler Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 1;13(6).
18. Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, Alexander P, Snead MP. Autosomal Recessive Stickler Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022 Jul 1;13(7):1135.
19. McArthur N, Rehm A, Shenker N, Richards AJ, McNinch AM, Poulson A V., et al. Stickler syndrome in children: a radiological review. *Clin Radiol*. 2018 Jul 1;73(7):678.e13-678.e18.
20. Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med*. 2020 Sep 1;10(3):1–8.
21. Acke FRE, De Leenheer EMR. Hearing Loss in Stickler Syndrome: An Update. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 1;13(9).
22. Freiman A, Tessler O, Barankin B. Apert syndrome. *Int J Dermatol*. 2006;45:1341–3.
23. Kilcoyne S, Luscombe C, Scully P, Overton S, Brockbank S, Swan MC, et al. Hearing, Speech, Language, and Communicative Participation in Patients With Apert Syndrome: Analysis of Correlation With Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Mutation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022 Jan 1;33(1):243–50.
24. Pridgen BC, Chang J. Apert Syndrome. *Congenital Anomalies of the Upper Extremity: Etiology and Management*. 2019 May 30; 243–54.
25. Rajenderkumar D, Bamiou D, Sirimanna T. Management of hearing loss in Apert syndrome. *J Laryngol Otol*. 2005;119:385–90.
26. Zhou G, Schwartz LT, Gopen Q. Inner Ear Anomalies and Conductive Hearing Loss in Children With Apert Syndrome: An Overlooked Otologic Aspect. *Otology & Neurotology*. 2009;30(2).
27. Figure 3 Dental deformities. 2012; Available from: <http://casereports.bmj.com/cgi/alerts/etoc>
28. Orvidas LJ, Fabry LB, Diacova S, McDonald TJ. Hearing and Otopathology in Crouzon Syndrome. *Laryngoscope*. 1999 Sep 1;109(9):1372–5.
29. Helman SN, Badhey A, Kadakia S, Myers E. Revisiting Crouzon syndrome: reviewing the background and management of a multifaceted disease. *Oral Maxillofac Surg*. 2014 Dec 1;18(4):373–9.
30. Balyen L, Deniz Balyen L, Pasa S. Clinical characteristics of Crouzon syndrome. *Oman J Ophthalmol*. 2017 May 1;10(2):120.
31. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: Otologic manifestations and clinical findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Dec 1;78(12):2037–47.

32. Kalathia MB, Parikh YN, Dhama MD, Hapani PT. Pfeiffer Syndrome. *J Pediatr Neurosci*. 2023 Jul 4;9(1):85–6.
33. Fearon JA, Rhodes J. Pfeiffer syndrome: A treatment evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(5):1560–9.
34. Cremers CWRJ. Hearing loss in Pfeiffer’s syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1981 Dec 1;3(4):343–53.
35. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: Otologic manifestations and clinical findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Dec 1;78(12):2037–47.
36. Desai U, Rosen H, Mulliken JB, Gopen Q, Meara JG, Rogers GF. Audiologic findings in Pfeiffer syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010 Sep;21(5):1411–8.
37. Kilcoyne S, Luscombe C, Scully P, Jayamohan J, Magdum S, Wall S, et al. Language development, hearing loss, and intracranial hypertension in children with TWIST1-confirmed saethre-chotzen syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(5):1506–11.
38. Gallagher ER, Ratisoontorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen Syndrome. *GeneReviews®*. 2019 Jan 24;
39. Shprintzen RJ. Velocardiofacial Syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000 Dec 1;33(6):1217–40.
40. Heuvel E Van Den, Breckpot J, Vergaelen E, Swillen A. 22q11.2 Deletion Syndrome. *Handbook of Pragmatic Language Disorders: Complex and Underserved Populations*. 2020 Feb 27;163–94.
41. Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer HGXM. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A literature review. *Clinical Otolaryngology*. 2017 Dec 1; 42(6):1319–28.
42. Devriendt K, Swillen A, Schatteman I, Lemmerling M, Dhooge I. Middle and inner ear malformations in velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Dec 1; 131A(2):225–6.
43. Loos E, Verhaert N, Willaert A, Devriendt K, Swillen A, Hermans R, et al. Malformations of the middle and inner ear on CT imaging in 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Nov 1; 170(11):2975–83.
44. Ullal Ajit Mahale Kalyan Paudel S, Ullal Mahale K Paudel SA. Hemifacial microsomia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 384:384–6.
45. Zizlavsky S, Anam K, Suwento R, Rahmawati I. The effects of Goldenhar Syndrome on hearing and speech development.

46. F LD, M AD, A RD, M MC, Fernando López D, Associate Professor O, et al. Hemifacial microsomia: treatment alternatives-a systematic review of literature Hemifacial microsomia: treatment alternatives-a systematic review of literature INTRODUCTION Background.
47. Allam KA. Hemifacial Microsomia: Clinical Features and Associated Anomalies. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2021 Jun 1; 32(4):1483–6.
48. Gupta S, Samdani S, Vaishnav JK, Singh Y, Grover M. Cochlear Implantation in Goldenhar Syndrome. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2022 Dec 1;74(Suppl 3):4159.
49. Rooijers W, Tio PAE, van der Schroeff MP, Padwa BL, Dunaway DJ, Forrest CR, et al. Hearing impairment and ear anomalies in craniofacial microsomia: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Oct 1;51(10):1296–304.
50. Sleifer P, Gorsky NDS, Goetze TB, Rosa RFM, Zen PRG. Audiological findings in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Nov 5; 19(1):5–9.