

Síndromes Relacionados con la Otorrinolaringología Pediátrica

Renata C. Di Francesco

Los otorrinolaringólogos deben tener experiencia en cómo abordar a los niños síndrómicos. Alrededor del 2% de los niños presenta alguna anomalía congénita, y cerca del 70% de ellos se localiza en la cabeza y el cuello ¹. Los niños con anomalías craneofaciales son más propensos a problemas de oído, nariz y garganta (ORL) ². El médico puede estar frente a dos situaciones distintas: un paciente con un síndrome conocido que presenta un problema ORL que requiere una investigación y manejo adecuado del niño, o la sospecha de que un niño puede tener un síndrome que aún no ha sido diagnosticado ¹.

Los trastornos respiratorios del sueño son cerca de 9 veces más altos en los niños con anomalías cráneo-faciales, que en los normales. La obstrucción de la vía aérea superior ocurre en presencia de un espacio nasofaríngeo anatómicamente estrecho, a veces asociado con algún grado de estenosis o atresia de las coanas.

Muchas anomalías de la vía aérea pueden ser diagnosticadas mediante el examen físico y una simple endoscopia nasofaríngea o tomografía computarizada o resonancia magnética de la cabeza y el cuello ²; así como por una broncoscopia que también evalúa a la vía aérea inferior ³.

Un problema frecuente en los niños síndrómicos es la laringomalacia, una causa común de estridor en los lactantes, que representa hasta el 75% de todas las anomalías laríngeas congénitas ⁴.

Todos los niños con síndromes cráneo-faciales deben someterse a una revisión auditiva. El tamizaje (*screening*) auditivo neonatal es obligatorio. Estos pacientes deben ser seguidos durante sus años de crecimiento debido a un posible inicio tardío de un problema de audición. Pueden presentar pérdida auditiva sensorineural congénita o adquirida, y la otitis media con efusión o serosa que es muy común.

A continuación, se presenta una descripción de las características otorrinolaringológicas de los síndromes más frecuentes.

Síndrome de Down (SD)

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica congénita más común, que ocurre en 1 cada 700 nacidos vivos. Los avances recientes en la cirugía para el tratamiento de defectos congénitos del corazón han aumentado enormemente la supervivencia de estos niños. Alrededor del 50% de los niños con SD consultan a un otorrinolaringólogo con regularidad, porque suelen presentar varias anomalías morfológicas que los predisponen a problemas que conducen a enfermedades del oído, la nariz y la garganta ⁵.

Su cara típica muestra una hipoplasia media facial que conduce a la malformación de la Trompa de Eustaquio y, en consecuencia, a un mayor número de infecciones del oído y pérdida auditiva conductiva, debida a otitis media con

efusión; y entre el 50% y el 90% presentan deficiencia auditiva. El conducto auditivo externo estenótico puede dificultar el examen adecuado del oído, mediante otoscopia. La exploración audiológica de rutina es obligatoria. La intervención quirúrgica para colocar tubos de ventilación es una estrategia eficaz en el manejo de la otitis media con efusión ⁵.

La pérdida auditiva sensorineural es menos frecuente en niños con síndrome de Down. Sin embargo, se observó displasia del oído interno en tres cuartas partes de todos los casos, y en aproximadamente la mitad de los oídos examinados había una isla de malformación ósea de un canal semicircular lateral, definido por una medida de 3 mm o menos. La presbiacusia temprana es también un factor causal de pérdida auditiva sensorineural en adultos ⁶.

Aproximadamente el 79% de los niños tienen trastornos respiratorios del sueño y la mayoría de ellos apnea del sueño ⁷. Presentan un paladar acortado, macroglosia relativa, estrechamiento de la orofaringe y nasofaringe, e hipotonía generalizada, que aumentan en gran medida la frecuencia y gravedad de la apnea obstructiva del sueño. Hay una pequeña vía aérea superior con amígdalas situadas superficialmente y una ocupación amigdalina y adenoidea relativa. La eficacia de la adenoamigdalectomía es menor que en la población general ⁵. La obesidad contribuye fuertemente a los trastornos respiratorios del sueño.

Debido a sus dificultades de aprendizaje preexistentes, los niños con SD pueden verse afectados mucho más que otros niños en desarrollo, cuando tienen una deficiencia auditiva leve o trastornos crónicos del sueño. Esto es especialmente importante cuando estos problemas ocurren durante los primeros años de desarrollo ⁷.

Secuencia de Pierre Robin

La secuencia de Pierre Robin (SPR), una anomalía clínicamente identificada que contiene hipoplasia mandibular, glosoptosis y paladar hendido en forma de U, es la causa más común de micrognatia sindrómica ⁸. Ocurre en 1:8500 a 1:14.000 nacimientos. Se cree que la mandíbula pequeña es el resultado de un problema genético o un problema de deformación, en el que se restringe el crecimiento intrauterino o se altera la posición mandibular.

La obstrucción de la vía respiratoria es el resultado del posicionamiento anormal de la lengua; ocluye la faringe nasal y oral en la inspiración, lo que puede dar lugar a repetidas desaturaciones de oxígeno. El posicionamiento lateral o prono resolverá la obstrucción de la vía aérea en el 70% de los casos de SPR.

Las dificultades en la alimentación son comunes, cuando los infantes luchan por respirar durante la comida.

La distracción mandibular está reservada para los pacientes con obstrucción de la vía respiratoria por la base lingual que experimentan fracaso con el posicionamiento y las medidas conservadoras ⁹.

Síndrome de CHARGE

CHARGE (coloboma, defecto cardíaco, atresia de las coanas, retraso del crecimiento o desarrollo, hipoplasia genital y anomalías en los oídos o sordera) es el acrónimo de un síndrome de malformación múltiple, que varía entre 0,1-1,2 / 10.000 nacidos vivos ¹⁰.

Treinta y cinco a 80% de estos niños presentan anomalías en el oído, *pinnae* hipoplásico y parálisis facial. Las malformaciones del oído medio e interno incluyen: deformidad de Mondini y ausencia de la ventana oval, incus hipoplásico y canales semicirculares anormales. El veinte por ciento de los niños tienen efusión en el oído medio ¹¹. Otras malformaciones son la atresia coanal ¹⁰ y el 38% presentan anomalías laringotraqueales, como la laringomalacia y la estenosis subglótica ¹¹.

Síndrome de Treacher Collins

El Síndrome de Treacher Collins (STC) es un trastorno autosómico dominante del desarrollo cráneo-facial con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 50.000 nacidos vivos.

Las características que caracterizan al STC incluyen fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo bilaterales, frecuentemente acompañadas de colobomas del párpado inferior con una escasez de pestañas medial al defecto; anomalías del oído externo, atresia del conducto auditivo y pérdida auditiva conductiva bilateral. También presentan hipoplasia del complejo cigomático y mandibular y fisura del paladar.

El desarrollo tardío del habla se observa en muchos de los pacientes y parece ser causado por la pérdida de la audición. Se sabe que la hipoplasia de la mandíbula y el complejo cigomático, el paladar hendido y la atresia coanal contribuyen al estrechamiento de la vía aérea. En los niños con STC, es aconsejable repetir la polisomnografía a lo largo de su infancia, ya que el tamaño de las vías respiratorias y los tejidos blandos (adenoides y amígdalas) se alteran a medida que el niño se desarrolla ¹².

Síndrome de Goldenhar

El síndrome de Goldenhar también se conoce como espectro oculo-aurículo-vertebral, microsomía hemifacial y síndrome del arco primero y segundo ¹.

Estos niños presentan malformaciones del oído medio e interno que pueden causar pérdida profunda de la audición. Se han utilizado aparatos auditivos osteointegrados (BAHA) para el tratamiento de estos pacientes ¹³.

Los pacientes con Síndrome de Goldenhar también deben ser evaluados por apnea del sueño ¹⁴.

Síndrome Velocardiofacial (SVCF) / Di George

El síndrome de delección 22q11.2 ocurre en aproximadamente 1 de cada 4000 nacidos vivos y se identifica como síndrome de Di George, velocardiofacial y síndrome de anomalía conotruncal-facial. La mayoría de estos pacientes presentan anomalías palatinas, como la hendidura palatina y la insuficiencia velofaríngea ¹⁵.

Las características principales de SVCF incluyen hendidura del paladar secundario, voz hipernasal, hipotonía faríngea, anomalías estructurales del corazón, apariencia facial dismórfica, manos y dedos delgados, y dificultades de aprendizaje. El habla hipernasal causada por la insuficiencia velofaríngea es característica del SVCF y suele ser el primer síntoma que induce a las familias a buscar tratamiento para sus hijos afectados ¹⁶.

En el examen físico, la tríada clásica de hallazgos característicos es la fisura palatina submucosa, la hendidura del paladar secundario y a veces la hendidura del paladar duro.

La hendidura oculta del paladar submucoso se diagnostica observando cambios morfológicos en la superficie nasal del velo, y esta observación debe realizarse mediante examen nasofaringoscópico ¹⁶.

Un número significativo de problemas otorrinolaringológicos comunes se encuentran dentro de estos síndromes, tales como anomalías estructurales incluyendo retrognatia, que puede predisponerlos a la apnea obstructiva del sueño. La prevalencia de apnea obstructiva del sueño es de alrededor del 10,2%, porcentaje que supera la prevalencia en la población pediátrica general ¹⁵.

Para los pacientes con SVCF, la extirpación del tejido adenoideo empeora la insuficiencia velofaríngea debido a su velo ya deficiente y al mal movimiento de las paredes lateral y posterior de la faringe, por lo que la compensación es altamente improbable. Debe evitarse la adenoidectomía ¹⁶.

Existe una mayor incidencia de pérdida auditiva conductiva y también de enfermedad del oído medio. La otitis media es el resultado de anomalías de la anatomía cráneo-facial, paladar hendido y disfunción asociada de la Trompa de Eustaquio en lugar de la hipertrofia de las adenoides. Los pacientes con SVCF deben recibir una evaluación audiológica completa así como una miringotomía en estadio temprano con colocación de tubos ¹⁶.

Craneosinostosis

La craneosinostosis se refiere a la fusión prenatal o postnatal prematura de una o más suturas craneales, que resulta de un defecto primario de osificación (craneosinostosis primaria) o del fracaso del crecimiento cerebral (craneosinostosis secundaria).

La craneosinostosis sindrómica (CS) puede asociarse con anomalías congénitas adicionales como atresia coanal, labio o paladar hendido, hipoplasia maxilar, anomalías del árbol traqueobronquial, hidrocefalia y otras malformaciones nerviosas centrales junto con craneosinostosis complejas. Incluye, entre otros, síndromes de Apert, Crouzon y Pfeiffer. Su incidencia es de 5 en 10.000 nacidos vivos ¹⁷.

Se ha observado una alta prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en los niños con CS, que suelen aparecer como eventos respiratorios obstructivos y, por lo tanto, consistentes con las anomalías cráneo-faciales asociadas ¹⁷.

Alrededor del 75% de los pacientes con CS tienen resultados anormales de polisomnografía y el 50% apnea obstructiva grave del sueño. El avance de la parte media facial en LeFort III aumenta significativamente el volumen de la vía aérea de la cavidad nasal, naso-, oro- e hipofaringe. El aumento principal del volumen de la vía aérea se detectó a nivel de la cavidad nasal y la nasofaringe ¹⁸.

La mayoría de los pacientes con craneosinostosis sindrómica y compleja tienen otitis media recurrente con efusión, causando episodios de pérdida auditiva conductiva a lo largo de sus vidas. La pérdida auditiva sensorineural puede ocurrir, pero es rara. Por lo tanto, las visitas de rutina al otorrinolaringólogo son recomendadas con el fin de examinarlos para la otitis media con efusión a lo largo de sus vidas. También se recomienda la detección precoz de la pérdida auditiva sensorineural en niños y adultos jóvenes con estos síndromes ¹⁹.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un trastorno congénito manifestado por organomegalia, onfalocele, hipoglicemia y macroglosia.

Un número significativo de estos niños están en riesgo de obstrucción de la vía aérea superior durante la infancia o niñez. Los pacientes pueden requerir amigdalectomía y adenoidectomía para aliviar la obstrucción de la vía aérea superior, aunque la macroglosia parece ser la principal causa de obstrucción de la vía respiratoria. La reducción de la lengua anterior se reserva para la corrección de mala oclusión, errores de articulación o cosmética, mientras que la amigdalectomía y la adenoidectomía pueden estar indicadas para los síntomas obstructivos²⁰.

Acondroplasia

La acondroplasia presenta una incidencia entre 1:15 000 y 1:40 000 nacidos vivos.

Los pacientes con acondroplasia (ver el capítulo de Acondroplasia de Shah & Shah y Levi en este Manual) se reconocen por su corta estatura, con segmentos de miembros proximales cortos, denominado rizomelia. En la región de cabeza y cuello, a menudo muestran macrocefalia y una frente prominente. El fenotipo característico es un resultado de la codificación de genes para el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3).

Las afecciones otorrinolaringológicas más frecuentes son la otitis media debido a anomalías de la Trompa de Eustaquio, lo que resulta de las características anomalías cráneo-faciales, y también la apnea obstructiva del sueño.

La hipoplasia media facial y un puente nasal deprimido caracterizan su apariencia y pueden contribuir a la obstrucción nasal y de la vía aérea superior. La combinación de cavidades nasales estrechas, hipoplasia de la parte media facial e hipotonía predispone a la obstrucción de la vía respiratoria superior y a la apnea obstructiva del sueño citada hasta en el 75% y puede ser exacerbada por la hipertrofia adenotonsilar concomitante.

La adenoamigdalectomía no proporcionó una mejora significativa de la apnea del sueño en esta población, ya que a menudo tenían apnea central del sueño, así como enfermedad de la vía aérea pequeña coexistente²¹.

Síndrome de Prader Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético clásico caracterizado por hipotonía central con problemas de succión y dificultades en la alimentación que se encuentra en la infancia y que se acompaña de un retraso en el crecimiento, hipogonadismo / hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento. SPW ocurre en 1 en 15.000 nacidos vivos y se estima que afecta a alrededor de 400.000 personas en todo el mundo²².

En la primera infancia, la hiperfagia se desarrolla y conduce a la obesidad si no se controla. Los hallazgos adicionales incluyen un coeficiente intelectual de alrededor de 65 y problemas de comportamiento (rigidez, compulsiones, berrinches, auto-lesión), así como hipopigmentación, manos y pies pequeños, baja estatura y un aspecto facial característico. Se considera la causa sindrómica más común de obesidad que amenaza la vida²².

Las tasas de prevalencia de la apnea obstructiva del sueño oscilan entre el 44% y el 100% en los informes publicados, 79,91%, distribuidos equitativamente entre los dos sexos. Sin embargo, varios factores de riesgo pueden ayudar a explicar esta relación, incluyendo la obesidad que conduce a deposición de grasa

alrededor del cuello y subsecuente estrechamiento de la vía aérea. Se recomienda una polisomnografía en casos de obesidad severa, infección respiratoria crónica, asma, ronquidos o apnea observada²³.

Se debe solicitar la consulta a ORL si se presentan trastornos respiratorios durante el sueño, ronquidos, y agrandamiento de las amígdalas y adenoides. La amigdalectomía y la adenoidectomía (A&A) deben realizarse si están indicadas²⁴.

Varios estudios han encontrado una falta parcial o total de respuesta a A&A. Además, un estudio sugiere aumento de peso después de A&A, una correlación importante con el empeoramiento de la apnea obstructiva del sueño. La pérdida de peso puede conducir a la mejora de la apnea obstructiva del sueño en algunos pacientes²³.

La terapia con hormonas de crecimiento se prescribe con frecuencia, a menudo en la infancia temprana o en la niñez, una vez que el diagnóstico de SPW ha sido confirmado. El tratamiento con la hormona del crecimiento (GH) puede conducir a cambios beneficiosos en la composición corporal, la actividad física y la velocidad de crecimiento²². La presencia de apnea del sueño debe evaluarse mediante polisomnografía antes de iniciar la terapia con GH. Puede conducir a hipertrofia adenoamigdalina y apnea obstructiva por un lado y por el otro, mejora la hipoventilación central vía efecto directo sobre la función hipotalámica. Se demostró mejoría en los trastornos respiratorios y en las funciones respiratorias. Este tratamiento debe iniciarse después de la cirugía adenoamigdalina en niños con apnea obstructiva antes del tratamiento²⁴.

Síndrome de Turner

Los pacientes con Síndrome de Turner presentan un cariotipo 45, X²⁵. Afecta a uno de cada 2000 nacidos vivos de sexo femenino y se caracteriza por la pérdida total o parcial de un cromosoma X. Las manifestaciones frecuentemente observadas del ST incluyen estatura baja, linfedema, disgenesia gonadal, anomalías cardiovasculares, anomalías renales, hipertensión, hipotiroidismo, intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia²⁶.

Las manifestaciones otorrinolaringológicas son la pérdida auditiva sensorineural, la otitis media recurrente (OM), el *pterygium colli* (cuello alado) y el dismorfismo cráneo-facial.

Los hallazgos cráneo-faciales que se han comunicado con mayor frecuencia incluyen una implantación baja del pelo y de las orejas, micrognatia y anomalías palatinas²⁶. El dismorfismo palatal, especialmente la morfología ojival, es un marcador otorrinolaringológico clave para ST.

Las niñas que muestran isocromosomas con pérdida del brazo p del cromosoma X tienen un mayor riesgo de desarrollar pérdida auditiva que los pacientes con mosaicismo. Hubo una asociación lineal entre la pérdida auditiva y la edad en estos pacientes²⁶.

Mucopolisacaridosis (MPS)

La MPS se caracteriza por la deficiencia de una de las enzimas lisosómicas implicadas en la degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs). Se han descrito siete tipos de defectos de una enzima. Este bloqueo metabólico conduce a la acumulación de GAGs en los lisosomas, dando como resultado disfunción de células, tejidos y órganos.

La naturaleza omnipresente de los GAGs en los tejidos conectivos del cuerpo da lugar a un amplio espectro fenotípico caracterizado generalmente por rasgos faciales toscos, agrandamiento del hígado y del bazo, deformidades óseas con posterior reducción de la movilidad articular, retraso mental variable y afectación cardíaca y oftalmológica ²⁷.

Los trastornos de oído, nariz y garganta son extremadamente frecuentes, principalmente en la MPS I, II y VI, y son a menudo las primeras manifestaciones clínicas de estas enfermedades. Los pacientes con MPS presentan un mayor riesgo de otitis media con efusión debido a la deposición patológica de GAGs en el espacio post-nasal, en las Trompas de Eustaquio y en el oído medio; se cree que la pérdida auditiva sensorineural, cuya etiología no está clara, se debe a la infiltración del conducto coclear, estría vascular y nervio coclear.

Otros trastornos ORL comunes son: hipertrofia adenoamigdaliana, casi universal en MPS ⁵, rinitis recurrente crónica y secreción nasal copiosa persistente. Estas condiciones, además del dismorfismo nasal, anomalías mandibulares, traqueomalacia, espesamiento de los pliegues vocales, macroglosia y tejido redundante en la vía aérea superior pueden contribuir a su obstrucción y también a la apnea del sueño ²⁷.

Referencias bibliográficas

1. Albert D & Connell F. ENT-related syndromes. In: Grahan JM, Scadding GS, Bull P. Paediatric ENT. Springer. 2007: 57 -71.
2. Moraleda-Cibrián M; Edwards SP; Kasten SJ; Berger M; Buchman SR; O'Brien LM. Symptoms of sleep disordered breathing in children with craniofacial malformations. *J Clin Sleep Med* 2014;10(3):307-312.
3. Antón-Pacheco JL, Paredes CL, Gimeno AM, Hernández GG, Vega RM, García AR. The role of bronchoscopy in the management of patients with severe craniofacial syndromes. *Journal of Pediatric Surgery* 2012; 47:1512–1515.
4. Escher A, Probst R, Gysin C. Management of laryngomalacia in children with congenital syndrome: The role of supraglottoplasty *Journal of Pediatric Surgery* 2015; 50: 519–523.
5. Rodman R, Pine HS. The otolaryngologist's approach to the patient with Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(3):599-629, vii-viii. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.010. Review.
6. Intrapromkul J, Aygun N, & Tunkel DE, Carone M, & Yousem DM. Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome. *Pediatr Radiol* DOI 10.1007/s00247-012-2490-3
7. Barr E, Dungworth J, Hunter K, McFarlane M, Kubba H. The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow. *Scottish Medical Journal* 2011; 56: 98–103
8. Cielo CM, Marcus CL. Obstructive sleep apnoea in children with craniofacial syndromes. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2015;16: 189-96.
9. Gangopadhyay, N, Mendonca D, Woo AS, Pierre Robin Sequence *Semin Plast Surg.* 2012;26:76–82.
10. Blake KDI, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep 7;1:34.
11. Morgan D, Bailey M, Phelps P, Bellman S, Grace A, Wyse R. Ear-Nose-Throat Abnormalities in the CHARGE Association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:49-54.

12. Akre H, Overland B, Asten P Obstructive sleep apnea in Treacher Collins syndrome. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; 269:331–337.
13. Santarelli G, Redfern RE, Benson AG. Bone-anchored hearing aid implantation in a patient with Goldenhar syndrome. Ear Nose Throat J. 2015 94(12):E1-3.
14. Baugh AD, Wooten W, Chapman B, Drake AF, Vaughn BV. Sleep characteristics in Goldenhar Syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Mar;79(3):356-8.
15. Kennedy WP, Mudd, Maguire MA b, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Marcus CL, Zackai EH, . Solot CB, Mason TBA, Jackson OA, Elden LM. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2014; 78: 1360–1364
16. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological Manifestations of Velocardiofacial Syndrome: A Retrospective Review of 35 Patients. Laryngoscope, 2000; 110:362–367.
17. Alsaadi MM, Iqbal S, Elgamal EZ, . Salih MA, Gozal D. Sleep-disordered breathing in children with craniosynostosis. Sleep Breath. 2013; 17:389–393.
18. E. Nout *et al.* / Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 40 (2012) 209
19. de Jong T1, Toll MS, de Gier HH, Mathijssen IM. Audiological profile of children and young adults with syndromic and complex craniosynostosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 137(8):775-8. doi: 10.1001/archoto.2011.115.
20. Rimell FL1, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA Head and neck manifestations of Beckwith-Wiedemann syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113(3):262-5.
21. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133:237-244.
22. Butler MG , Lee J, Manzardo AM, Gold J, Miller JL, Kimonis V, Driscoll DJ , Growth Charts for Non-Growth Hormone Treated Prader-Willi Syndrome www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1711
23. Sedky K, Bennet DS Pumariega A. Prader Willi Syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in pediatric J Clin Sleep Medicine 2014; 10 (4): 403-409.
24. Aycan Z, Baş VN. J Clin Res Pediatr Endocrinol. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. 2014;6(2):62-7. doi: 10.4274/Jcrpe.1228.
25. Oliveira CS, Ribeiro FM, Lago R, Alves C. . Am J Audiol. 2013;22(2):226-32. doi: 10.1044/1059-0889(2013/11-0027).
26. Makishima T, King K, Brewer CC, Zalewski CK, Butman J, Bakalov VK, Bondy C, Griffith AJ Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(11):1564-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.08.005.
27. Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, MarinoA, CozzolinoM, Della Cas R, Parenti G, Iengo M. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience ACTA otorhinolaryngologica ita lica 2013;33:267-272