



Craneosinostosis: revisión de la literatura

Craniosynostosis: literature review

Maria Isabel Ocampo-Navia,¹ Daniela Alvarez-García,¹ Andrés Gempeler,¹ Fernando Velásquez²

Resumen

La craneosinostosis es el segundo tipo de malformaciones craneofaciales más frecuente, se caracteriza por el cierre prematuro de una o más suturas del cráneo. Resulta en un cambio en la morfología del cráneo que restringe el crecimiento y desarrollo normal del cerebro, con una posible afectación del desarrollo cognitivo del individuo. Puede ser clasificada según la etiología, la presencia de otras alteraciones sindrómicas asociadas y la cantidad de suturas afectadas. La craneosinostosis no sindrómica representa el 75% de los casos de esta patología, siendo frecuentemente la sutura sagital la más afectada. Su diagnóstico es predominantemente clínico y debe hacerse de forma temprana para poder dar un tratamiento oportuno que permita un desarrollo cerebral normal. El manejo de esta patología debe ser multidisciplinario. Se presenta una revisión actualizada no sistematizada sobre la epidemiología, clasificación, fisiopatología, abordaje diagnóstico y terapéutico de la craneosinostosis.

PALABRAS CLAVE: Cráneo, Craneosinostosis, Disostosis craneofacial, Suturas craneales, Neurocirugía.

Abstract

Craniosynostosis is the second most frequent type of craniofacial malformation; it is characterized by the premature closure of one or more skull sutures. It results in a change in skull morphology that restricts normal brain growth and development; with possible impaired cognitive development of the individual. It can be classified according to the etiology, the presence of other associated syndromic alterations and the number of affected sutures. Non-syndromic craniosynostosis represents 75% of the cases of this pathology, and the sagittal suture is the most affected. Its diagnosis is predominantly clinical and must be made early in order to provide timely treatment that allows normal brain development. The management of this pathology must be multidisciplinary. An updated non-systematic review on the epidemiology, classification, pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach of craniosynostosis is presented.

KEYWORDS: Cranial Sutures, Craniofacial dysostosis, Craniosynostosis, Neurosurgery, Skull.

¹ Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili.

² Departamento de Neurocirugía, Fundación Valle del Lili.

Cali, Colombia.

Recibido: 25 de noviembre de 2021

Aceptado: 11 de abril de 2022

Correspondencia:

María Isabel Ocampo-Navia
Email: mariaocampo97@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ocampo Navia MI, Alvarez García D, Gempeler A, Velásquez F. Craneosinostosis: revisión de la literatura. Acta Pediatr Méx 2022; 43 (3): 179-92.

INTRODUCCIÓN

La craneosinostosis (CS) es una condición caracterizada por el cierre prematuro de una o más suturas del cráneo, ¹⁻³ corresponde al segundo tipo de malformaciones craneofaciales más frecuente.^{4,5} Resulta en un cambio en la morfología del cráneo que restringe el crecimiento y desarrollo normal del cerebro; con una posible afectación del desarrollo cognitivo del individuo.⁵ Cabe resaltar que el desarrollo neurológico y la presencia de complicaciones varían de acuerdo al número de suturas afectadas.⁶

El término craneosinostosis fue utilizado por primera vez por Otto en 1830 en relación al cierre prematuro de las suturas.⁷ Posteriormente, en 1851 se describió la Ley de Virchow, que estipula que, debido al cierre temprano de las suturas, hay crecimiento del cráneo en el sentido con menor resistencia, en el sentido de la sutura, y restricción al crecimiento en sentido perpendicular a la sutura fusionada.^{6,8}

Esta patología tiene una prevalencia de 1/2.500^{9,10} y específicamente el subtipo no sindrómico, que es el más frecuente, de 0.4-1 por cada 1.000 nacidos vivos.¹¹ La complejidad de la CS requiere un manejo multidisciplinario. Recientemente la biología molecular y la genética han cobrado un papel más importante en su diagnóstico. Este artículo es una revisión narrativa actualizada sobre la epidemiología, clasificación, fisiopatología, abordaje diagnóstico y terapéutico de la CS en niños.

DESARROLLO DEL CRÁNEO Y SUTURAS

Para un mayor entendimiento de esta enfermedad es fundamental conocer el proceso de desarrollo embriológico del cráneo, el cual difiere para la bóveda craneana y la base del cráneo.^{5,12} La calvaria, que corresponde a la región del cráneo encima de la sutura mendosal (localizada en el punto medio del hueso occi-

pital), se forma por un proceso de osificación membranosa.¹³ (Figura 1) En contraparte, el desarrollo de la base del cráneo se da por osificación endocondral.¹⁴ En la mayoría de los individuos, la sutura mendosal está fusionada al final de la gestación.³ (Figura 1A)

El crecimiento del cráneo es estimulado por el crecimiento expansivo del encéfalo. Un recién nacido tiene aproximadamente el 40% del volumen cerebral adulto y en los primeros 2-3 años de vida alcanza un 80%.^{3,12} Por ende, el cráneo también presenta la mayoría de su crecimiento total durante estos años. Por esto es importante diagnosticar la CS de forma temprana para hacer un tratamiento oportuno que permita un desarrollo craneoencefálico y funcional adecuado de los pacientes.^{2,3}

Las suturas son, en esencia, tejido conectivo fibroso que une los huesos del cráneo para evitar su separación prematura; corresponden a una articulación de tipo sinartrosis.¹⁵ Son esenciales para que sea posible la deformación del cráneo que permite el paso del recién nacido por el canal del parto y actúan como centros de crecimiento del cráneo durante los primeros años de vida, al favorecer la osificación membranosa y regular la liberación de precursores osteogénicos a medida que crece el encéfalo.³ (Figura 1B-C)

Por su parte, las fontanelas corresponden a los espacios entre los huesos que permanecen permeables en recién nacidos e infantes.¹⁶ Usualmente hay seis fontanelas: la anterior y la posterior, que se localizan en la línea media en la parte superior del cráneo; y las anterolaterales y posterolaterales, que se ubican de forma lateral en ambos lados del cráneo. En el **cuadro 1** se presentan los tiempos aproximados del cierre fisiológico de suturas y fontanelas.^{12,17}

La mencionada Ley de Virchow (1851),¹⁸ respecto a la restricción de crecimiento del cráneo perpendicular a la sutura fusionada, explica el predominio

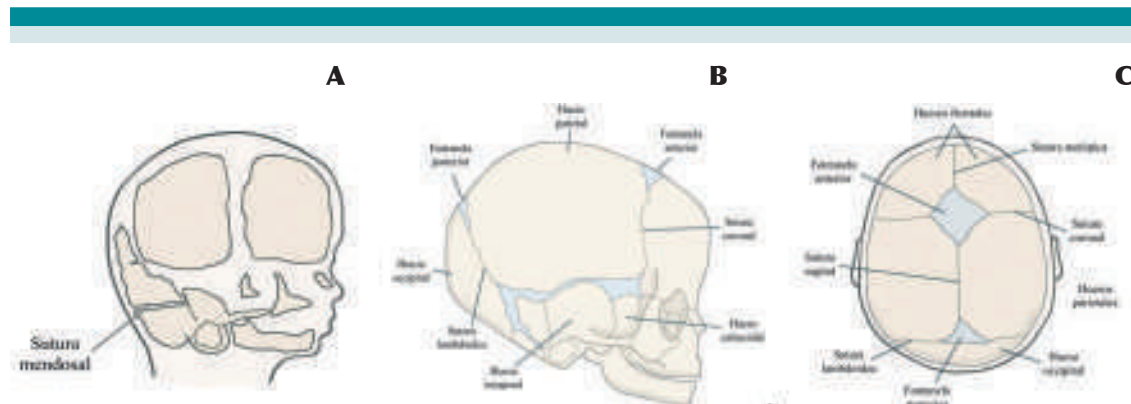


Figura 1. Desarrollo y anatomía del cráneo. **A)** Cráneo en la semana 12 de gestación, la sutura mendosa representa la división embriológica entre la formación ósea membranosa encima de la sutura, y el crecimiento endocondral debajo de esta. **B)** Cráneo del recién nacido desde vista sagital. **C)** Cráneo del recién nacido desde vista superior.

Cuadro 1. Tiempo de cierre de suturas y fontanelas, adaptado de Kabbani H, Raguver T. Craniosynostosis. *Am Fam Physician.* 2004;69(12):2863–70

Tipo de sutura-fontanela	Tiempo de cierre
Sutura metópica	9 meses a 2 años
Suturas coronal, sagital y lambdoidea	40 años
Fontanela anterior	9 a 18 meses
Fontanela posterior	3 a 6 meses
Fontanelas anterolaterales	3 meses
Fontanelas posterolaterales	2 años

del crecimiento del cráneo de forma paralela a las suturas cerradas, en compensación por la restricción al crecimiento craneal y la continuidad del crecimiento cerebral.⁵ Es importante mencionar que la fusión prematura de las suturas no solo genera deformidades del cráneo, sino que también puede causar alteraciones faciales secundarias.

CLASIFICACIÓN Y TERMINOLOGÍA

Se han descrito múltiples formas de clasificar la CS; según su etiología, según la presencia

de alteraciones sindrómicas o la cantidad de suturas afectadas.^{2,19,20} En primera instancia, la CS primaria es aquella que se debe a un defecto en el proceso de osificación del cráneo; puede ser idiopática (esporádica) o por un síndrome genético asociado. En contraparte, la CS secundaria es aquella que resulta de alteraciones sistémicas conocidas con disfunción metabólica, hematológica, estructural, o por fármacos; por ejemplo, raquitismo, talasemia, microcefalia o uso de metotrexate durante el embarazo, respectivamente.^{2,19–21} Por otro lado, las CS primarias pueden ser clasificadas como no-sindrómicas o sindrómicas, estas últimas en caso de presentar la CS como parte de un síndrome genético. Por último, cuando se afecta una única sutura se denomina CS simple y cuando se afecta más de una sutura se llama CS compleja; la cual es genética en la mayoría de los casos.^{2,12} (Figura 2). La afección de una sola sutura típicamente corresponde a CS esporádica primaria, mientras que la afección de múltiples suturas es más frecuente en las CS sindrómicas. La clasificación más utilizada subdivide esta patología en CS sindrómica y no-sindrómica.

Craneosinostosis no-sindrómica

La CS no-sindrómica corresponde al 75% de los casos de esta patología⁶ y tiene una prevalencia de 0.4-1/1.000 nacidos vivos.⁵ En la mayoría de los casos afecta únicamente una sutura, pero hasta en el 8% la CS puede ser compleja.²² La sutura afectada con mayor frecuencia es la sagital, que representa aproximadamente 40-60% de los casos.^{5,6,22-24} (Figura 3)

crecimiento lateral del cráneo y resulta en un crecimiento compensatorio excesivo en sentido anteroposterior.^{24,27,28} Lo anterior causa una deformidad del cráneo en forma de "bote".²³ En algunos casos, se asocia a prominencia frontal y un realce palpable de la sutura afectada. Cabe resaltar que es más frecuente en hombres con una relación 4:1.^{10,29,30}

Escafocefalia o dolicocefalia

Corresponde al tipo de CS no-sindrómica más frecuente,^{25,26} se caracteriza por el cierre prematuro de la sutura sagital, lo cual limita el

Plagiocefalia anterior

Se debe a una fusión prematura de la sutura coronal de forma unilateral, es la segunda sutura más afectada entre las CS no-sindrómicas y corresponde al 20-35% de los casos.²⁶ Se presenta con mayor frecuencia en mujeres con una

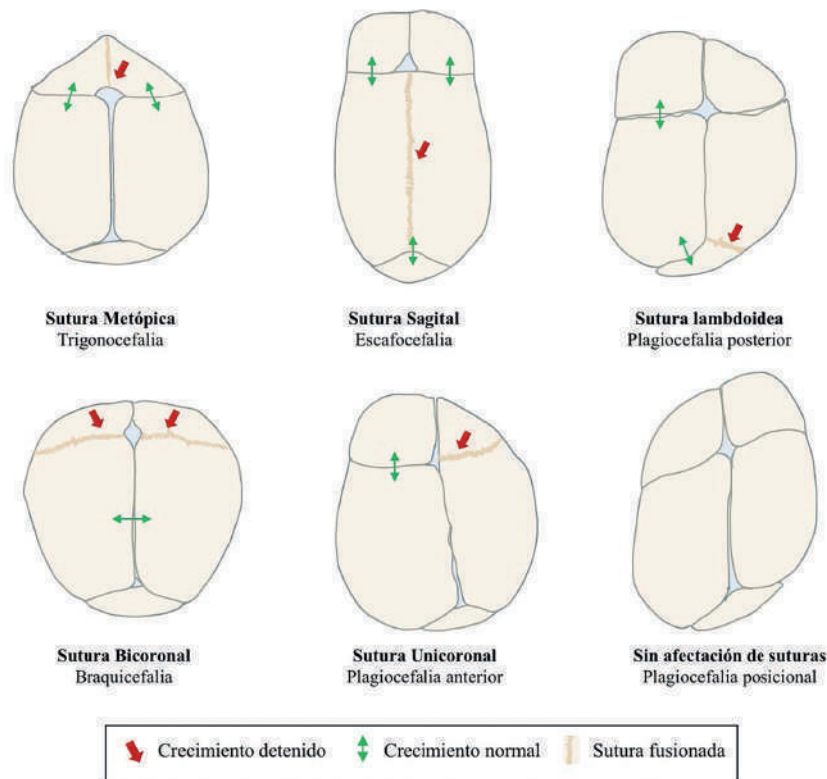


Figura 2. Clasificación de la craneosinostosis.

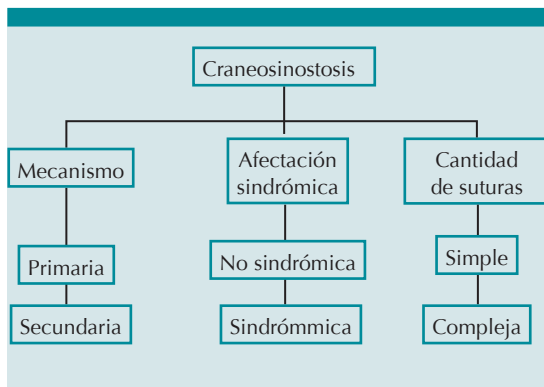


Figura 3. Tipos de craneosinostosis no sindrómica. Adaptada de Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(2):110–6. Dempsey RF, Monson LA, Maricevich RS, Truong TA, Olarunnipa S, Lam SK, et al. Nonsyndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg [Internet].* 2019;46(2):123–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.001>

relación 3:2.^{3,10,30} Puede alterar el crecimiento de los huesos del cráneo adyacentes y resultar en deformidad significativa.^{31,32} Usualmente, hay aplanamiento de la frente y la órbita ipsilateral a la CS, y prominencia de estos en el lado contralateral.^{2,24} También, puede acompañarse de deformidad nasal con desviación del dorso nasal ipsilateral a la fusión de la sutura y alteraciones oculares como ambliopía, astigmatismo y asimetría orbitaria.^{23,31} En la radiografía de cráneo anteroposterior se evidencia el signo del arlequín, que corresponde a una elevación del borde supero-lateral de la órbita.^{6,28}

Trigonocefalia

Es el tercer tipo más frecuente de CS, representado aproximadamente el 20% de los casos.²³ Hay fusión prematura de la sutura metópica, lo cual resulta en una frente angosta y puntiaguda, mientras la parte posterior de la cabeza es ancha.² En este orden de ideas, desde una vista superior el cráneo tiene forma de triángulo (de allí su nombre), y en estos pacientes suele haber hipotelorismo.³³⁻³⁵ La mayoría de los casos se

deben a una fusión in útero o al poco tiempo del nacimiento. Como esta sutura es la primera en cerrarse fisiológicamente, debe diferenciarse una fusión patológica de un proceso de fusión normal.³⁶

Plagiocefalia posterior

Se debe a una fusión prematura de la sutura lambdoidea de forma unilateral, es rara y representa menos del 5% de los casos.^{23,37} En el momento del diagnóstico es fundamental diferenciarla de la plagiocefalia posicional, que corresponde a una entidad benigna en la que hay cambios en la morfología del cráneo por una presión externa prolongada sobre el mismo.³⁷ En la plagiocefalia posterior hay desviación ipsilateral de la oreja hacia posterior e inferior, con prominencia occipito-mastoidea ipsilateral y prominencia fronto-parietal contralateral de forma compensatoria.¹² Estos cambios en la morfología del cráneo resultan en una cabeza con forma de trapecio desde una vista superior.³⁷⁻³⁹

Braquicefalia

En la minoría de los casos, la fusión de la sutura coronal se presenta de forma bilateral y da lugar a un cráneo corto, con aplanamiento tanto de la frente como del occipucio, con un crecimiento aumentado del hueso frontal en sentido vertical.^{6,24,28} Se asocia a hipertelorismo y en las imágenes es evidente el signo del Arlequín.²

Oxicefalia o turricefalia

Es una variante muy rara de CS. Corresponde a la fusión de todas o casi todas las suturas del cráneo,⁶ que aumenta la probabilidad de hipertensión intracraneal severa en estos pacientes.⁴⁰

Plagiocefalia posicional

Realmente no corresponde a un tipo de CS, porque no hay un cierre prematuro de ninguna

sutura, sin embargo, clínicamente puede presentarse con características de esta enfermedad por lo que su diferenciación es imperativa.²³ Lo anterior se debe a que es una causa benigna de deformidad del cráneo y su tratamiento difiere mucho del manejo agresivo de las CS. Se caracteriza por un aplanamiento occipital unilateral, acompañado de una prominencia frontal ipsilateral a la parte plana de la cabeza, con un desplazamiento de la oreja ipsilateral hacia anterior. Su incidencia es hasta de 1/300 nacidos vivos, es más frecuente que la plagiocefalia posterior, que se presenta aproximadamente en 1/100.000 nacidos vivos.^{12,41} Es la causa más frecuente de anomalías en la forma de la cabeza de los lactantes, con una frecuencia hasta del 46,6%,⁴² y en lugar de tratamiento quirúrgico, suele manejarse con cambios de posición para dormir y cascos especializados para este fin.

Craneosinostosis síndrómica

Representa el 25% de los casos de CS, aproximadamente, y se han descrito hasta 180 síndromes genéticos asociados a CS,⁴³ Los más frecuentes son el Síndrome de Apert, la enfermedad de Crouzon y el síndrome de Pfeiffer.^{44,45} En estos casos, es más frecuente la fusión de múltiples suturas; sin embargo, la más afectada es la sutura coronal.⁵ Aunque la mayoría de los casos síndrómicos se deben a alteraciones de tipo autosómico dominante, casi la mitad de los pacientes presentan mutaciones *de novo*.⁴⁶ Se han descrito diferentes grados de afectación dados por variabilidad expresiva, penetrancia incompleta y mosaicismo.^{24,47} Es importante mencionar, que hasta en un tercio de los pacientes con braquicefalia se detectan mutaciones de un único gen.^{43,48}

En la mayoría de los casos, hay alteraciones de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y mutaciones TWIST.⁴⁹ Los factores de crecimiento de fibroblastos participan en el proceso de esqueletogénesis y desarrollo

de extremidades; las mutaciones de hiperfunción de FGFR1, FGFR2 y FGFR3 se asocian a los síndromes de Crouzon, Apert, Pfeiffer, Beare-Stevenson, Jackson-Weiss y Muenke.^{49,50} En los pacientes con CS síndrómica es frecuente la presencia de malformaciones craneofaciales y la afectación de múltiples sistemas, como el musculoesquelético, el cardiovascular y el genitourinario.¹² Debido a esto, es fundamental realizar un examen físico completo y exhaustivo de cuello, columna, dedos y genitales, entre otros. A continuación, se describen los síndromes asociados con mayor frecuencia a la CS.

Síndrome de Apert

También se conoce como acro-céfalo-sindactilia. Es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia de 1/160.000 nacidos vivos, caracterizada por la presencia de fusión de la sutura coronal,¹² sindactilia y alteraciones craneofaciales dadas por hipoplasia de los huesos medios de la cara, estenosis coanal y subdesarrollo de la mandíbula.^{51,52} Puede acompañarse de anomalías intracraneales como megalocéfalia, agenesia del cuerpo calloso e hipoplasia de sustancia blanca resultando en afectación cognitiva.¹²

Síndrome de Crouzon

Afecta las suturas coronal, sagital y/o mastoidea, sin embargo, la CS más frecuente es la braquicefalia. Hay hipoplasia del tercio medio de la cara, exoftalmos, hipertelorismo e hipoacusia.⁵¹⁻⁵³ En estos pacientes, puede haber hidrocefalia o malformación de Chiari tipo 1, pero no hay alteraciones cognitivas. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, aunque el 60% de los casos se presentan como mutaciones *de novo*.^{6,49}

Síndrome de Pfeiffer

Se caracteriza por la fusión de la sutura coronal de forma bilateral resultando en braquicefa-

lia.^{6,54} Además, hay hipertelorismo, hipoplasia del maxilar, pulgares anchos, sindactilia e hipoacusia.^{51,52} Es una enfermedad autosómica dominante, pero también puede deberse a mutaciones *de novo*.^{54,55}

Síndrome de Muenke

La CS es dada por una afectación unilateral o bilateral de la sutura coronal, también hay hipoplasia del tercio medio de la cara, macrocefalia, hipertelorismo e hipoacusia.⁴⁹ La mayoría de los casos no presentan alteraciones cognitivas ni anomalías intracraneales asociadas. Su transmisión es autosómica dominante en la mayoría de los casos.⁵⁶

Síndrome de Kleeblattschadel o de cráneo en trébol

Ocurre como consecuencia de la fusión prematura in útero de las suturas coronal y lambdaidea, generando una deformación del cráneo en forma de trébol (trilobar).⁵⁷ Se acompaña de hipoplasia del maxilar, alteraciones en la forma de la nariz y desplazamiento inferior de las orejas.^{51,52}

Síndrome de Saethre-Chotzen

También se conoce como acro-céfalo-sindactilia tipo III, tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se debe a mutaciones en el gen TWIST-1. Este síndrome se caracteriza por la presencia de CS dada por afectación unilateral o bilateral de la sutura coronal, asimetría facial, pto-sis, estrabismo y estenosis del conducto lacrimal.⁵⁸

FISIOPATOLOGÍA

El origen mesenquimal de las suturas del cráneo explica que la CS pueda afectar cualquiera de las suturas y también varias de ellas.⁵⁹ El mesénquima de las suturas es una fuente de células madre para el crecimiento postnatal de los huesos del cráneo y para el mantenimiento de

la permeabilidad entre estos, por lo que varias vías moleculares involucradas en estas funciones pueden dar lugar a esta enfermedad.⁶⁰ Los elementos que contribuyen al desarrollo de la CS, por afectar algún aspecto de dicho mantenimiento, incluyen factores epidemiológicos, metabólicos y genéticos.

Factores asociados al desarrollo de craneosinostosis

Entre los factores epidemiológicos se ha descrito que la edad paterna avanzada puede influir en el desarrollo de síndromes craneosinostóticos, como los síndromes de Apert y de Crouzon, para los que se ha descrito asociación con edad paterna >34 años. La oxicefalia parece tener un mecanismo similar; reportada en asociación a la combinación de madres jóvenes con padres mayores en comunidades étnicas donde este emparejamiento es habitual.⁶¹ También se ha descrito mayor incidencia de CS en embarazos múltiples y en presencia de anomalías uterinas de la madre como el útero bicornio (un hallazgo que sugiere la compresión del cráneo del feto durante el embarazo como una etiología adicional, en este caso, mecánica).⁶²

Algunos factores metabólicos que dan lugar a CS secundarias involucran el antecedente de padres con raquitismo; una condición asociada a mayor incidencia de oxicefalia. Asimismo, la hipofosfatemia, la hipercalcemia, el hipertiroidismo, la deficiencia de vitamina D, la talasemia, la anemia de células falciformes, las mucopolisacaridosis y el tabaquismo se han postulado como factores de riesgo para desarrollar CS de varios tipos.^{61,63} Otra asociación descrita en la literatura es el consumo de ácido valproico indicado en epilepsia durante el embarazo con el desarrollo de trigonocefalia y el consumo de warfarina durante el embarazo con varios tipos de CS.^{61,62}

En cuanto a factores genéticos, se han descrito para CS sindrómicas y no-sindrómicas. Algunos

casos sindrómicos se han asociado a la insuficiencia en el gen *Mx2* y a mutaciones de los FGF y sus receptores (*4p*, *51*, *8p* y *10q*); que llevan a alteraciones en factores transformadores de crecimiento β (TGF- β); factores producidos por la duramadre y en las suturas. Cuando funcionan adecuadamente, previenen el cierre de la sutura. Estos mecanismos también están presentes en craneosinostosis no sindrómicas.⁶¹ Mutaciones del cromosoma *7p*, en los genes *TWIST* y *GLI3* son responsables de algunas CS, y están presentes en formas sindrómicas también: alteración *10q* en *Crouzon*, *8p* en *Pfeiffer*, *7p* en *Saethre-Chotzen*. La presentación clínica y el tiempo de su manifestación son variables y dependen de si coexisten diferentes mutaciones o si ocurren múltiples mutaciones en un mismo gen.^{59,61}

Para las CS sindrómicas las formas hereditarias son las predominantes. La distribución de los casos sindrómicos se ha descrito así: 39.2% de los casos hereditarios corresponden a la Enfermedad de Crouzon, 50.6% a Saethre-Chotzen, 24.5-30.2% al síndrome de Pfeiffer y 35% a la displasia fronto-nasal. Por el contrario, las formas hereditarias son infrecuentes en la CS no-sindrómica y se ha descrito en un 7.3% a 10.9%; con la excepción de la braquicefalia, donde las formas hereditarias corresponden al 29.6-32.6%.⁶¹

Fisiopatología

Como se describió previamente, bajo condiciones normales los huesos del cráneo crecen en sentido perpendicular a la orientación de las suturas. La fusión prematura de las suturas conlleva entonces a un crecimiento anormal del cráneo que lleva a deformidades variables, cuyas características dependen de la(s) sutura(s) implicada(s). También dependen del momento en el desarrollo del cráneo en el que ocurre la fusión y la secuencia en la que se fusionan cuando la CS es múltiple.⁶³

De acuerdo a Moss, la duramadre tiene un rol fundamental en la fusión prematura de las suturas, fenómeno en el que se han identificado adherencias durales anormales que ejercen fuerzas restrictivas que limitan el crecimiento óseo normal a partir de la sutura y por ende provocan CS.⁶⁴ Otra teoría de la fisiopatología de esta enfermedad sugiere que las alteraciones en el desarrollo de la base del cráneo llevan al cierre prematuro de suturas, por la mecánica de crecimiento de los diferentes componentes del cráneo.

Las alteraciones en la base del cráneo se han descrito en síndromes hereditarios que presentan CS y también responden a factores genéticos.⁶¹ Sin embargo, no se ha identificado una anomalía genética que se asocie de manera consistente al desarrollo de CS con fenotipos específicos, por lo que el entendimiento actual de la fisiopatología de esta enfermedad señala que los factores físicos/mecánicos y las diferentes vías moleculares, interactúan de formas diversas (diferentes intensidades, diferentes vías, etc.) para dar lugar a los distintos fenotipos conocidos. Como se describió, el sustrato genético es un factor descrito en la mayoría de -y probablemente parcialmente responsable en todas- las CS, por lo que ya no se hace la distinción entre los tipos "genética" o "no-genética".^{61,65}

Algunos genes implicados en la CS son esenciales para el crecimiento cerebral, por lo que aún no es claro si la morfología del cráneo se encuentra simultáneamente asociada con el desarrollo anormal del cerebro o si es un factor que lo influencia.⁶¹

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

Al abordar un paciente con sospecha de CS es fundamental hacerlo de forma integral: se debe

hacer una historia clínica completa y un examen físico riguroso, ya que el diagnóstico suele ser clínico. El abordaje diagnóstico es importante porque permite evaluar la presencia de la deformidad craneal y determinar si el manejo es electivo o urgente.^{28,35} Aparte de la evaluación del sistema nervioso, se debe hacer un examen físico general para descartar malformaciones craneofaciales, alteraciones genitales y/o alteraciones en los dedos que sugieran una etiología sindrómica.^{2,23} En caso de presentar alguno de estos, se debe hacer una valoración multidisciplinaria por las especialidades correspondientes. Con frecuencia la CS se presenta desde el nacimiento, pero en casos leves, no suele diagnosticarse inmediatamente porque los hallazgos pueden ser muy sutiles. Lo más común, es que se diagnostique en los primeros meses de vida, a medida que las malformaciones del cráneo se vuelven más evidentes.¹²

Inicialmente, se debe indagar por antecedentes perinatales de exposición a teratógenos durante el embarazo, complicaciones de la gestación (restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, posición fetal anormal, etc.) y peso al nacer.⁶⁶ Además, es importante determinar si hay antecedente familiar de CS y preguntar por la postura al dormir, especialmente si se sospecha una plagiocefalia posicional. Se debe identificar la presencia de alteraciones cognitivas o retroceso en el neurodesarrollo.²

El examen físico constituye el pilar diagnóstico, ya que la forma anómala del cráneo es la que hace sospechar esta patología, y en casos de CS simple permite sospechar la sutura que se encuentra afectada. Se debe evaluar la morfología del cráneo, así como el perímetro cefálico, ya que permite evaluar la presencia de micro o macrocefalia asociada.⁶ A nivel del cráneo, pueden palparse bordes elevados y firmes en los lugares de las suturas fusionadas. También debe evaluarse la presencia de vasos sanguíneos

prominentes a nivel del cuero cabelludo ya que son un indicador de un aumento de la presión intracraneana. Igualmente, se debe evaluar si las fontanelas se encuentran abombadas y hacer fundoscopia para descartar la presencia de papiledema; ya que estos hallazgos sugieren la presencia de hipertensión intracraneal, que indica la necesidad de tratamiento urgente.²⁴

Evaluación imagenológica

A pesar que en la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico, este suele confirmarse con imágenes. El método imagenológico de elección es la tomografía axial computarizada (TAC) con reconstrucción 3D, ya que permite confirmar el diagnóstico y hacer la planeación quirúrgica.⁶⁷ Es importante evaluar toda la extensión de las suturas, porque estas pueden afectarse de forma selectiva solo en una porción.¹² De igual forma, se debe evaluar la presencia de anomalías estructurales en el encéfalo; y en caso de identificarse, se debe ampliar el estudio con una resonancia magnética cerebral.²

La toma de imágenes diagnósticas debe ser individualizada, ya que implica radiación y no en todos los casos es necesaria. Por ejemplo, al sospechar una plagiocefalia postural puede no requerirse. Recientemente, se ha propuesto el ultrasonido como primera imagen tras la sospecha clínica para confirmación del diagnóstico; reservando la TAC con reconstrucción 3D para casos complejos y la radiografía de cráneo para casos de CS simple o seguimiento postquirúrgico.^{28,34,67}

La resonancia magnética es menos precisa para la visualización de las suturas comparada con la TAC. Hay nuevas secuencias, como la GRASE (*gradient-and-spin-echo*), que realza los límites entre el hueso y los tejidos blandos y permite una visualización hiperintensa de las suturas fusionadas, sin embargo, no es el método de elección.⁶⁷

Evaluación genética

Con los avances en los campos de genética y biología molecular ha evolucionado el entendimiento de esta entidad, siendo cada vez más preciso el papel de las alteraciones moleculares en las anomalías macroscópicas evidenciadas.⁵ Al sospechar una CS sindrómica, se recomienda la evaluación de los genes de los FGFR (FGFR3 y FGFR2) y de los factores de transcripción (TWIST, MSX2).²⁴ Se recomienda hacer la evaluación genética en todos los pacientes con sinostosis de múltiples suturas o de la sutura coronal, porque en la mayoría de los casos son secundarias a una alteración genética.⁴⁸

TRATAMIENTO

Los principales objetivos terapéuticos son proporcionar suficiente espacio dentro del cráneo para permitir un desarrollo encefálico normal, preservar una apariencia estéticamente aceptable, y, en caso de hipertensión intracraneal, disminuir la presión intra craneana (PIC) para evitar daño encefálico.³³⁻³⁵ En caso de que no se presenten signos de aumento de la PIC que sugieran la necesidad de un manejo urgente, el período óptimo para la intervención quirúrgica electiva debe ser temprano, entre los 3 y 7 meses de edad.⁶⁸ Lo anterior, se debe a que esta edad representa la fase más activa del desarrollo y crecimiento del cerebro y el cráneo.^{2,10}

Algunos de los efectos de la CS en el desarrollo cerebral incluyen hipoperfusión cerebral focal, deformidad mecánica de las estructuras neuroanatómicas e hipertensión intracraneal global (secundaria a hipertensión venosa, desproporción cráneo-cerebral, hidrocefalia o ambas).⁶¹ En los casos asociados a hidrocefalia, se requiere de intervenciones adicionales como procedimientos de derivación de líquido cefalorraquídeo o ventriculostomía del tercer ventrículo. Por otro lado, la hipertensión venosa puede manejarse efectivamente con la cirugía de expansión de

la bóveda craneana. El riesgo de que los pacientes con CS de una sola sutura desarrollen hipertensión intracraneal es de 4-14%, mientras que si tienen múltiples suturas comprometidas la incidencia aumenta a un 47-67%.⁶¹

El tratamiento de estos pacientes depende del tipo de CS: en los casos no sindrómicos y no complicados se indica tratamiento quirúrgico electivo, mientras que algunas CS sindrómicas requieren con mayor frecuencia una intervención urgente por compromiso de la vía área, requerimiento de soporte nutricional, protección ocular y oftalmológica, y/o incremento de la presión intracraneal.^{2,6,28} Los factores más importantes para determinar la extensión de la cirugía y el tipo de abordaje son la edad del paciente y presentación clínica.⁶⁹

Abordaje Quirúrgico

En las últimas dos décadas se han logrado avances tecnológicos que han ampliado las alternativas en el manejo de esta patología; estos incluyen la cirugía mínimamente invasiva, el uso de diferentes dispositivos de fijación y aplicación de protocolos de planificación virtual.³ Para la planeación quirúrgica se utiliza una TAC con reconstrucción tridimensional; existen técnicas interactivas que simulan las osteotomías y movimientos de los huesos, que también pueden ser utilizadas de forma intra-quirúrgica.⁷⁰⁻⁷²

La reconstrucción quirúrgica se recomienda entre el tercer y séptimo mes de vida, ya que a esta edad el paciente ya tiene una respuesta inmune mejor desarrollada y se han establecido los hábitos alimenticios y de sueño.⁶¹ Una intervención temprana permite una corrección de la deformidad craneal y un desarrollo neurológico normal. Cabe resaltar que en pacientes con CS simples la intervención temprana puede ser suficiente, mientras que, en pacientes con CS complejas, usualmente se requieren múltiples tiempos quirúrgicos. Dado que a los 4 años se

desarrolla el sentido de la imagen física, se recomienda terminar las correcciones quirúrgicas en pacientes con CS complejas antes de esta edad.⁶¹

Dependiendo del tipo de CS, cantidad de suturas comprometidas y edad del paciente el abordaje puede ser endoscópico o abierto.³ Ambos tipos de intervenciones se fundamentan en el mismo principio básico: suturectomía craneotomía en relación a las suturas fusionadas de forma prematura. Este procedimiento usualmente debe ser complementado con craneotomías adecuadas para el tipo de sutura fusionada; por ejemplo en forma de barril, radial u osteotomías curvilíneas de los colgajos de hueso libre.⁶¹

El abordaje abierto permite una mejor remodelación del cráneo, puede utilizarse en todo tipo de CS pero se utiliza preferiblemente para pacientes que requieren un avance fronto-orbitario.^{2,28} Es de mayor utilidad en pacientes con afectación de múltiples suturas o CS sindrómicas donde se requieren también intervenciones a nivel facial.⁷³ En contraparte, el abordaje endoscópico es preferible en pacientes menores de 6 meses ya que el hueso es más flexible y puede ser manipulado con mayor facilidad con el endoscopio.^{2,28} Cabe resaltar, que el hueso craneal es más fácil de extraer y hay menos pérdida de sangre si este tipo de reparación se hace antes de los 3 meses de edad.⁷³ La recuperación postoperatoria es más rápida, tiene menor pérdida de sangre y la cirugía es de menor duración comparada con la craneotomía abierta. Las CS más comúnmente tratadas por vía endoscópica son la sagital y la metópica.^{2,28}

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Pronóstico

La deformidad craneal tiene múltiples implicaciones como la elevación de la presión intracraneal, la inhibición del crecimiento cerebral (más probable cuando hay afección de

múltiples suturas), alteraciones cognitivas y del desarrollo neurológico. También puede haber lesión de pares craneales que pueden causar problemas de alimentación y pérdida de peso, alteraciones de la visión, audición y/o del habla.^{61,74} Esta patología además conlleva a problemas de baja autoestima y aislamiento social.⁶¹ El grado de retraso del desarrollo depende del tipo de CS; los niños con sinostosis sagital tienen un menor riesgo de problemas de aprendizaje en comparación con aquellos con fusión de las suturas metópica, unicoronal o lambdoidea.^{2,28}

Cuando la intervención quirúrgica se hace de forma oportuna, en la mayoría de los casos se logra un crecimiento y desarrollo cerebral relativamente normales. El seguimiento clínico del crecimiento de la cabeza y la vigilancia del patrón de cierre de las demás suturas es crucial para determinar la presencia de re-fusión y la necesidad de una nueva intervención en estos pacientes, especialmente en pacientes con CS sindrómica.^{2,28}

Complicaciones

El tratamiento quirúrgico puede asociarse a la presencia de hipertermia posoperatoria (complicación más común), infecciones del sistema nervioso, convulsiones, hematoma subgaleal, hematoma subcutáneo o pérdida de líquido cefalorraquídeo. El riesgo de las complicaciones aumenta con la re-intervención, así como con la craneotomía abierta en comparación con el abordaje endoscópico. En caso de pérdida significativa de sangre, la mortalidad y la morbilidad pueden alcanzar hasta el 50%.^{2,28}

Consideraciones de tratamiento en síndromes de craneosinostosis

El manejo de los síndromes craneofaciales incluye corrección de la CS entre los 3 y 6 meses de edad y corrección de los defectos de los miembros entre el primer y segundo año de vida.⁶⁶

Cuando el paciente es adulto joven, se pueden realizar cirugías para normalizar la apariencia y corregir la mal-oclusión dental.⁴⁹

CONCLUSIONES

La CS constituye una anomalía cráneo-facial que puede acompañarse de otras alteraciones, tanto intracraneales como sistémicas, por lo que su diagnóstico oportuno es imperativo. Al ser una entidad multifactorial con una presentación clínica heterogénea, su valoración debe ser integral y multidisciplinaria. El papel de la biología molecular en los casos sindrómicos es cada vez más claro, por lo que su evaluación genética es fundamental. El tratamiento está enfocado en un adecuado desarrollo encefálico y en un buen resultado estético.

REFERENCIAS

- Nagaraja S, Anslow P, Winter B. Craniosynostosis. *Clin Radiol*. 2013;68(3):284–92.
- Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018;18(2):110–6.
- Proctor M, Meara J. A review of the management of single-suture craniosynostosis, past, present, and future. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;24:622–31.
- Heuzé Y, Holmes G, Peter I, Richtsmeier JT, Jabs EW. Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses. *Curr Genet Med Rep*. 2014 Sep;2(3):135–45.
- Yilmaz E, Mihci E, Nur B, Alper ÖM, Taçoy Ş. Recent Advances in Craniosynostosis. *Pediatr Neurol*. 2019;99:7–15.
- Betances EM, Mendez MD, M Das J. Craniosynostosis. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL); 2021.
- Otto A. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere*. Vol. 1. Berlin, Germany: Rucher; 1830.
- Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, Jane JA. Cranial vault growth in craniosynostosis. *J Neurosurg*. 1989 Feb;70(2):159–65.
- Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet A*. 2017 May;173(5):1406–29.
- Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg*. 2012 May;26(2):53–63.
- Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Jul;4(1):21–5.
- Kabbani H, Raguver T. Craniosynostosis. *Am Fam Physician*. 2004;69(12):2863–70.
- Miura T, Perlyn CA, Kinboshi M, Ogihara N, Kobayashi-Miura M, Morriss-Kay GM, et al. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. *J Anat*. 2009 Dec;215(6):642–55.
- Jin S-W, Sim K-B, Kim S-D. Development and Growth of the Normal Cranial Vault: An Embryologic Review. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016 May;59(3):192–6.
- Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT. Cranial sutures: A brief review. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(4):170–8.
- D'Antoni A V., Donaldson OI, Schmidt C, Macchi V, De Caro R, Oskouian RJ, et al. A comprehensive review of the anterior fontanelle: embryology, anatomy, and clinical considerations. *Child's Nerv Syst*. 2017;33(6):909–14.
- Aviv RI, Rodger E, Hall CM. Craniosynostosis. *Clin Radiol*. 2002 Feb;57(2):93–102.
- Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, Jane JA. Cranial vault growth in craniosynostosis. *J Neurosurg*. 1989;70(2):159–65.
- Kang S-G, Kang J-K. Current and Future Perspectives in Craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016 May;59(3):247–9.
- Saal HM. Genetic Evaluation for Craniofacial Conditions. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2016 Nov;24(4):405–25.
- Jallo, Kothbauer, Recinos. *Handbook of Pediatric Neurosurgery*. 2018.
- Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr;146A(8):984–91.
- Dempsey RF, Monson LA, Maricevich RS, Truong TA, Olarunpisa S, Lam SK, et al. Nonsyndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg [Internet]*. 2019;46(2):123–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.001>
- Governale LS. Craniosynostosis. *Pediatr Neurol*. 2015;53(5):394–401.
- Gupta PC, Foster J, Crowe S, Papay FA, Luciano M, Traboulsi El. Ophthalmologic findings in patients with nonsyndromic plagiocephaly. *J Craniofac Surg*. 2003 Jul;14(4):529–32.
- Kalantar-Hormozi H, Abbaszadeh-Kasbi A, Sharifi G, Davai NR, Kalantar-Hormozi A. Incidence of Familial Craniosynostosis Among Patients With Nonsyndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2019 Sep;30(6):e514–7.
- Timberlake AT, Persing JA. Genetics of Nonsyndromic Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jun;141(6):1508–16.
- Johnson D, Wilkie AOM. Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(4):369–76.
- Ursitti F, Fadda T, Papetti L, Pagnoni M, Nicita F, Iannetti G, et al. Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis. *Acta Paediatr*. 2011 Sep;100(9):1185–94.

30. Persing JA. MOC-PS(SM) CME article: management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Apr;121(4 Suppl):1–11.
31. Balaji SM. Unicoronal Craniosynostosis and Plagiocephaly Correction with Fronto-orbital Bone Remodeling and Advancement. Vol. 7, *Annals of maxillofacial surgery*. 2017. p. 108–11.
32. Macintosh C, Wall S, Leach C. Strabismus in unicoronal synostosis: ipsilateral or contralateral? *J Craniofac Surg*. 2007 May;18(3):465–9.
33. Sharma RK. Craniosynostosis. *Indian J Plast Surg Off Publ Assoc Plast Surg India*. 2013 Jan;46(1):18–27.
34. Burokas L. Craniosynostosis: caring for infants and their families. *Crit Care Nurse*. 2013 Aug;33(4):39–50; quiz 51.
35. Esparza J, Hinojosa J, García-Recuero I, Romance A, Pascual B, Martínez de Aragón A. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugia (Astur)*. 2008 Dec;19(6):509–29.
36. Weinzweig J, Kirschner RE, Farley A, Reiss P, Hunter J, Whitaker LA, et al. Metopic synostosis: Defining the temporal sequence of normal suture fusion and differentiating it from synostosis on the basis of computed tomography images. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Oct;112(5):1211–8.
37. Rhodes JL, Tye GW, Fearon JA. Craniosynostosis of the lambdoid suture. *Semin Plast Surg*. 2014 Aug;28(3):138–43.
38. Huang MH, Gruss JS, Clarren SK, Mouradian WE, Cunningham ML, Roberts TS, et al. The differential diagnosis of posterior plagiocephaly: true lambdoid synostosis versus positional molding. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Oct;98(5):765–6.
39. Haas-Lude K, Wolff M, Will B, Bender B, Krimmel M. Clinical and imaging findings in children with non-syndromic lambdoid synostosis. *Eur J Pediatr*. 2014 Apr;173(4):435–40.
40. Vinchon M, Pellerin P, Baroncini M, Wolber A, Dhellemmes P. Non-syndromic oxycephaly and brachycephaly: a review. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2012 Sep;28(9):1439–46.
41. Kane AA, Mitchell LE, Craven KP, Marsh JL. Observations on a recent increase in plagiocephaly without synostosis. *Pediatrics*. 1996 Jun;97(6 Pt 1):877–85.
42. Mawji A, Vollman AR, Hatfield J, McNeil DA, Sauvé R. The incidence of positional plagiocephaly: a cohort study. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):298–304.
43. Kimonis V, Gold J-A, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2007 Sep;14(3):150–61.
44. Panigrahi I. Craniosynostosis genetics: The mystery unfolds. *Indian J Hum Genet*. 2011 May;17(2):48–53.
45. Greenwood J, Flodman P, Osann K, Boyadjiev SA, Kimonis V. Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. *Genet Med*. 2014 Apr;16(4):302–10.
46. Ko JM. Genetic Syndromes Associated with Craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016 May;59(3):187–91.
47. Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Renier D. Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: a study of twins and their families. *J Neurosurg*. 2005 Oct;103(4 Suppl):353–6.
48. Wilkie AOM, Byren JC, Hurst JA, Jayamohan J, Johnson D, Knight SJL, et al. Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):e391-400.
49. Dicus Brookes C, Golden BA, Turvey TA. Craniosynostosis syndromes. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet]*. 2014;22(2):103–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cxom.2014.04.001>
50. Morriss-Kay GM, Wilkie AOM. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat*. 2005 Nov;207(5):637–53.
51. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2012 Sep;28(9):1447–63.
52. O'Hara J, Ruggiero F, Wilson L, James G, Glass G, Jeelani O, et al. Syndromic Craniosynostosis: Complexities of Clinical Care. *Mol Syndromol*. 2019 Feb;10(1–2):83–97.
53. Padmanabhan V, Hegde AM, Rai K. Crouzon's syndrome: A review of literature and case report. *Contemporary clinical dentistry*. 2011;2:211–4.
54. Greig AVH, Wagner J, Warren SM, Grayson B, McCarthy JG. Pfeiffer syndrome: analysis of a clinical series and development of a classification system. *J Craniofac Surg*. 2013 Jan;24(1):204–15.
55. Vogels A, Frys J-P. Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Jun;1:19.
56. Doherty ES, Lacbawan F, Hadley DW, Brewer C, Zaleski C, Kim HJ, et al. Muenke syndrome (FGFR3-related craniosynostosis): expansion of the phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2007 Dec;143A(24):3204–15.
57. Varghese B, Patel A. Kleeblattschädel Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2021;88(6):625–6.
58. Santana Hernández EE, LLauradó Robles RA. Síndrome de Saethre-Chotzen. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2017;21(2):121–6.
59. Ishii M, Sun J, Ting MC, Maxson RE. The Development of the Calvarial Bones and Sutures and the Pathophysiology of Craniosynostosis [Internet]. 1st ed. Vol. 115, *Current Topics in Developmental Biology*. Elsevier Inc.; 2015. 131–156 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.004>
60. Zhao H, Feng J, Ho T-V, Grimes W, Urata M, Chai Y. The suture provides a niche for mesenchymal stem cells of craniofacial bones. *Nat Cell Biol*. 2015 Apr;17(4):386–96.
61. Turgut M, Tubbs RS, Turgut AT, Dumont AS. The Sutures of the Skull. *The Sutures of the Skull*. Springer; 2021.

62. Cohen MMJ. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am.* 1991 Jul;2(3):507–13.
63. Khanna PC, Thapa MM, Iyer RS, Prasad SS. Pictorial essay : The many faces of craniosynostosis. 2011;21(1).
64. Moss ML. Functional anatomy of cranial synostosis. *Childs Brain.* 1975;1(1):22–33.
65. Tiberio F, Parolini O, Lattanzi W. Ciliary signalling and mechanotransduction in the pathophysiology of craniosynostosis. *Genes (Basel).* 2021;12(7).
66. Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):2032–48; quiz 2049.
67. Kim HJ, Roh HG, Lee IW. Craniosynostosis : Updates in Radiologic Diagnosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016 May;59(3):219–26.
68. Utria AF, Mundinger GS, Bellamy JL, Zhou J, Ghasemzadeh A, Yang R, et al. The importance of timing in optimizing cranial vault remodeling in syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Apr;135(4):1077–84.
69. Chong S, Wang K-C, Phi JH, Lee JY, Kim S-K. Minimally Invasive Suturectomy and Postoperative Helmet Therapy : Advantages and Limitations. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016 May;59(3):227–32.
70. Emmez H, Küçüködük I, Börcek AO, Kale A, Seçen E, Erbaş G, et al. Effectiveness of skull models and surgical simulation: comparison of outcome between different surgical techniques in patients with isolated brachycephaly. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2009 Dec;25(12):1605–12.
71. Marmulla R, Niederdellmann H. Computer-assisted bone segment navigation. *J cranio-maxillo-facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 1998 Dec;26(6):347–59.
72. Gateño J, Teichgraeber JF, Aguilar E. Computer planning for distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Mar;105(3):873–82.
73. Mathijssen IMJ. Updated Guideline on Treatment and Management of Craniosynostosis. Vol. 32, *The Journal of craniofacial surgery.* 2021. 371–450 p.
74. Choi JW, Lim SY, Shin HJ. Craniosynostosis in growing children: Pathophysiological changes and neurosurgical problems. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(3):197–203.