



Craneosinostosis: Revisión de literatura

Craniosynostosis: Literature review

Irina Suley Tirado-Pérez¹, José Fernando Sequeda-Monterroza², Andrea Carolina Zarate-Vergara³

- 1 Médico, Entrenamiento en Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Centro de Investigación y docencia – Unidad de cuidados intensivos Fundación Doña Pilar - Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena, Colombia. e-mail: iri-29@hotmail.com
- 2 Médico pediatra. Docente Universidad de Cartagena, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena, Colombia. e-mail: sequeda@coomevemail.com
- 3 Médico. Centro de Investigación y docencia Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena, Colombia. e-mail: andreacarolinazratevergara@gmail.com

Fecha de recepción: Julio 07 - 2015

Fecha de aceptación: Marzo 18 - 2016

Tirado-Pérez IS, Sequeda-Monterroza JF, Zarate-Vergara AC. Craneosinostosis: Revisión de literatura. Univ. Salud. 2016;18(1):182-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.161801.29>

Resumen

Las craneosinostosis consisten en el cierre prematuro parcial o total de una o más suturas craneales, con una incidencia de 1 de cada 1000 a 3000 nacidos vivos, con mayor prevalencia en varones. Dentro del contexto de las craneosinostosis primaria, la escafocefalia o craneosinostosis sagital es la forma más frecuente y conocida. Al presentarse en un período de vida donde el crecimiento cráneo cerebral es muy importante, ocasiona en los niños una deformidad craneal característica que debe ser corregida, ya que en caso contrario y al ser progresiva, la afectación estética puede ser muy indeseable; las alteraciones funcionales que se pueden presentar van desde aumento de la presión intracraneana, hasta convulsiones, entre otras. Se realizó una búsqueda en bases de datos como PUDMED, RIMA, MEDLINE, MEDSCAPE de revisiones de temas, guías de manejo, artículos y análisis estadísticos, en idioma inglés, donde se encontraron 1.469 referencias. Después de una primera mirada de los artículos a través de sus resúmenes comprendidos en el periodo de tiempo año 2000 a 2014, finalmente se seleccionaron 50 artículos en texto completo abarcando el tema en su totalidad que cumplían los requisitos de búsqueda.

Palabras clave: Craneosinostosis; sinostosis; suturas craneales. (Fuente: DeCS, Bireme).

Abstract

The craniosynostosis consist of full or partial premature closure of one or more cranial sutures, with an incidence of 1 in 1000 3000 live births, with higher prevalence in males. Within the context of primary craniosynostosis, sagittal craniosynostosis scaphocephaly or is the most common and known form. To occur over a period of life where growth cranium is very important causes in children a characteristic skull deformity should be corrected, since otherwise and being progressive, aesthetic involvement can be very undesirable; functional alterations that may occur include increased intracranial pressure, seizures and others. A search was conducted in databases such as PUBMED, RIMA, MEDLINE, Medscape reviews issues, management guides, articles and statistical analysis, in english, where they found 1,469 references. After a first look at the articles through their summaries included in the period 2000 to 2014, finally 50 articles were selected in full text covering the subject fully meeting the conditions search.

Keywords: Craneosynostosis; synostosis; cranial sutures. (Source: DeCS, Bireme).

Introducción

El crecimiento del cráneo después del cierre de una sola sutura fue descrito en 1851 por Virchow, quien observó un crecimiento restringido en el plano perpendicular de una sutura fusionada.¹ Las craneosinostosis consisten en el cierre prematuro parcial o total de una o más suturas del cráneo. Se clasifican en primarias y secundarias. Las craneosinostosis primarias ocurren en el periodo prenatal por alteración del desarrollo. El 85% de las craneosinostosis primaria son no sindrómicas (aisladas en individuos normales), mientras que el 15% son sindrómicas (pertenecen a síndromes poliformativos).

El 70-85% de las craneosinostosis no sindrómicas son simples (afectan a una sutura) y el 20-25% multisuturales. Dentro del contexto de las craneosinostosis primaria, la escafocefalia o craneosinostosis sagital es la forma más frecuente. Al presentarse en un período de vida donde el crecimiento cráneo cerebral es muy importante, ocasiona en los niños una deformidad craneal característica que debe ser corregida, ya que en caso contrario y al ser progresiva, cursa con afectación estética; las alteraciones funcionales que se pueden presentar son: aumento de la presión intracraneana, hidrocefalia, deterioro mental, anormalidades visuales, pérdida de la audición, afección psicológica, convulsiones.^{2,4}

La escafocefalia es un cierre temprano de la fusión de la sutura sagital. La sutura va de adelante hacia atrás, limitada por los huesos parietales, frontal y occipital. Esta fusión causa un cráneo largo y estrecho. El cráneo es largo desde la parte anterior a la posterior y estrecho de oreja a oreja, por lo cual se le denomina dolicocefalia.^{2,5,6}

El diagnóstico es clínico, con la presencia característica de malformación del cráneo de la sutura o suturas afectadas, engrosamiento palpable de las mismas. El diagnóstico se complementa con estudios de imagen: Radiografías simples de cráneo, donde se observa la patencia o no de alguna sutura, y en casos donde exista duda o que se asocien más de una sutura afectada es recomendado realizar un

estudio tomográfico. El tratamiento es quirúrgico con dos objetivos principales: prevenir alteraciones cognitivas/retraso mental y el aspecto estético del paciente.⁷⁻¹⁰

Se realiza una revisión de la literatura actual debido a la importancia del tema concerniente al crecimiento y desarrollo del niño en Pediatría, con el objetivo principal de actualizar conocimientos y así aplicarlos a la atención integral de esta patología. Actualmente las revisiones nacionales son escasas, lo cual es una de las principales razones para escoger este tema. La intención de este manuscrito radica en la descripción y actualización de un tema de Pediatría con el fin de brindar información oportuna a un tema relevante y pueda ser aplicado en la práctica clínica.

Materiales y métodos

Reporte de artículos de revisiones de temas, guías de manejo y análisis estadísticos en búsqueda electrónica en bases de datos.

La evidencia se surtió de toda la literatura disponible al alcance bajo una búsqueda manual, constituida por artículos originales primarios indexados en bases de datos electrónicas existentes, basadas en las principales palabras claves concernientes al tema escafocefalia, craneosinostosis, suturas craneales, dolicocefalia pediatría, deformidad craneal. Esta información fue objeto de búsqueda, recolección, juicio crítico y resumen.

Luego de una búsqueda manual, el proceso en la segunda etapa se empezó con la búsqueda intensiva y sistemática de la literatura, los autores del artículo se basaron en las siguientes pautas: Información basada en actualización del tema, diagnóstico y manejo de la patología en edad pediátrica lo inespecífico y amplio de su espectro, las posibles complicaciones y secuelas a mediano y largo plazo, variabilidad de técnicas actuales para su manejo.

Esta búsqueda se realizó en idioma inglés, donde se encontraron 1.469 referencias en bases de datos como PUDMED, RIMA, MEDLINE,

MEDSCAPE. Luego se realizó una primera mirada de los artículos a través de sus resúmenes (abstracts), preseleccionados por su pertinencia con las pautas existentes y dando predilección por los estudios originales, primarios o secundarios comprendidos en el periodo de tiempo año 2000 a 2014. De esta manera finalmente, el soporte contextual y de evidencia del presente artículo quedó constituido por 50 artículos en texto completo abarcando el tema en su totalidad.

Resultado y discusión

La escafocefalia se define como el cierre precoz y exclusivo de la sutura sagital que separa los huesos parietales, tiene como consecuencia una cabeza alargada en sentido antero posterior, son escasas las complicaciones destacando la hipertensión endocraneal. La sinostosis de la sutura sagital es la más frecuente seguida por la coronal. La epidemiología de la craneosinostosis es variable, y la malformación se observa con mayor prevalencia en caucásicos, asiáticos, indios americanos, africanos y poblaciones australianas. La fusión prematura de las suturas metópica y lambdaidea es menos frecuente.^{9,11,12}

Las craneosinostosis no sindrómicas involucran factores mecánicos y alteraciones en la producción de factores de inhibición. Entre los factores mecánicos se describe la restricción intrauterina, por mal posición fetal o por oligodramnios. Y entre los factores de inhibición que se han relacionado con la presencia de fusión prematura son el factor de crecimiento fibroblástico y el de transcripción Homebox. Las proteínas relacionadas son las proteínas óseas morfogénica y la Sonic Hedgehog. En estudios recientes se propone que la duramadre envía señales de inhibición para mantener abiertas las suturas, a través de un factor inhibitorio no identificado.^{9,13}

Entre la causas de suturas prematuramente fusionadas se incluyen factores genéticos y ambientales sospechosos de causar craneosinostosis los cuales han sido investigado. En contraste con otras dismorfología craneofacial se ha encontrado que el resultado en las

craneosinostosis se dan mutaciones en un solo gen y las causas teratogénicas ambientales son más raras. De la mutaciones genéticas encontradas en esta patología están las mutaciones en el fibroblasto, receptores del factor de crecimiento (FGFR 1, -2, -3) y los genes TWIST y MSX2 los más comúnmente citados. Los factores ambientales que se han relacionado etiológicamente con craneosinostosis incluyen el raquitismo (causada por la deficiencia de vitamina D, la resistencia a la vitamina D, insuficiencia renal crónica, o hipofosfatemia) y el hipertiroidismo. Los teratógenos que han sido implicados en la causalidad de craneosinostosis incluyen fenitoína, retinoides, valproato, aminopterina, metotrexato, fluconazol, y ciclofosfamida.¹⁴⁻¹⁶

La formación de las estructuras craneofaciales inicia con la formación de las células de la cresta neural, para ello se requiere de la participación de proteínas antagónicas de la proteína morfogenética de hueso (BMP) y factores de crecimiento de fibroblastos, entre otros. Posteriormente, en el dorso del tubo neural ocurre señalización mediada por contacto entre los tejidos, ocasionando que las células del neuroectodermo y no neuroectodérmicas de los bordes, pasen por una transición de células epiteliales a mesénquimales, altamente invasivas. Para que las células de la cresta neural migren desde el dorso del tubo neural hasta la región craneofacial, se requiere que pierdan su polaridad pico basal y simultáneamente se liberen complejos de adhesión intercelular quimiotácticos como FGF-2 y FGF-8. Una vez que han llegado a su destino proliferan para formar las estructuras craneofaciales.

Múltiples factores inducen y regulan esta proliferación, como las proteínas *Sonic Hedgehog* SHH, una vez que las células de la cresta neural ocupan los arcos faríngeos, también tienen en su centro una masa de células derivadas del mesodermo, cubiertas en el exterior por ectodermo y en el interior por endodermo. Las interacciones entre estos componentes tienen múltiples efectos críticos en el desarrollo craneofacial. Estos diálogos moleculares parecen afectar a varios procesos celulares, un aspecto

importante de esta interferencia es que se produce en los puntos de tiempo de desarrollo muy específicos, fuera de estos puntos de tiempo parece que hay mecanismos de desarrollo específicos de tejido que son independientes de otros tejidos. La dependencia y la independencia compartida por el cerebro y la cara en diferentes puntos de tiempo pueden explicar por qué el cerebro y las malformaciones faciales se ven a menudo juntos, pero también pueden explicar como un desarrollo facial anormal puede ocurrir en presencia de un cerebro aparentemente normal.¹⁷⁻²⁰

Diversos estudios demuestran que la ausencia de proteínas *Sonic Hedgehog* SHH, origina malformaciones como la holoprosencefalia, hipotelorismo, ciclopia, hipoplasia medio facial, así como labio y paladar hendido. Los genes Hox, anomalías en la expresión resultan en la malformación de cualquiera de las estructuras derivada de los arcos. Mutaciones en el gen FGFR1 se han relacionado con el Síndrome de Pffeifer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss y Beare Stevenson.^{1,17,21,22}

Las mutaciones en el gen TWIST se relacionan al Síndrome de Saethre-Chotzen. Por otra parte, el gen TGF β 3, miembro de la familia de factores de transformación y crecimiento, ha demostrado ser requerido para la fusión palatina.^{3,23}

Los estudios en moléculas teratogénicas han mostrado los efectos que se pueden tener sobre el genoma, un ejemplo que ilustra lo anterior es el ácido retinoico. Aunque su papel como teratógeno es conocido desde hace 60 años, es hasta hace algunos años que se confirmó su papel sobre la regulación de *Sonic Hedgehog* SHH y los factores de transcripción Msx1 y Msx2. Esta desregulación génica ocasiona diversas malformaciones como microftalmia, holoprosencefalia, labio y paladar hendido, así como hipoplasia de la línea media facial. Con certeza se puede concluir que el estudio de éstos defectos al nacimiento mediante tecnología molecular permitirán continuar profundizando en el conocimiento de los mecanismos génicos y celulares que conllevan a un desarrollo facial normal, así como alteraciones

en cualquiera de estas vías del desarrollo conduce a malformaciones craneofaciales.²⁴⁻²⁵

También se han relacionado con la etiología de esta patología, factores intrauterinos locales relacionados con la limitación del feto, se consideran factores de riesgo que predisponen a esta. Estos factores incluyen posición anormal en el útero, el hacinamiento causado por múltiples embarazo, oligohidramnios y el aumento de la duración de la primera etapa del parto, todo con el consiguiente aumento de la restricción de la cabeza fetal.^{3,15}

En el caso de escafocefalia, el diámetro AP del cráneo esta aumentado y el diámetro lateral se reduce esto da como resultado un índice craneal cefálico anormalmente pequeño. Normalmente, la dimensión lateral más amplia del cráneo es el diámetro biparietal. En escafocefalia, el diámetro más ancho es el diámetro bitemporal o bifrontal.²⁶

La región frontal puede exhibir prominencia compensatoria. El occipucio es generalmente descrito como taza o en forma de cono. Hay muchas variaciones morfológicas en la forma de la cabeza, dependiendo de la fusión de la sutura sagital y en el individuo el grado de crecimiento compensatorio. La deformidad resultante es un largo y delgado cráneo, esto ha sido comparado con la quilla de un barco donde la cabeza está normalmente alargada en la dirección antero-posterior, pero se acorta en la dirección biparietal.²⁷⁻²⁸

La craneosinostosis se presenta con diferentes cuadros clínicos, dependiendo de la extensión y número de suturas fusionadas. Estos van desde alteraciones estéticas a los síntomas funcionales, tales como aumento de la presión craneal, hidrocefalia, déficit visual y trastornos neuropsiquiátricos. Estas alteraciones son los principales problemas funcionales asociados con craneosinostosis sindrómicas. El aumento de la presión intracraneal se encuentra más comúnmente en pacientes con sinostosis de suturas múltiples. Existen datos recientes que utilizan la grabación prolongada de la presión intracraneal y sugieren que el aumento de esta

también puede ocurrir en un paciente con una sola sutura fusionada de manera ocasional.²⁹⁻³²

El aumento de la presión intracraneal parece ser de baja calidad, intermitente y crónico; la frecuencia es mayor en los primeros 2 años de vida, y la presión tiende a normalizar después de seis años de edad. Debido a que la presión es de bajo grado, los síntomas clínicos son sutiles o ausente en la mayoría de los casos; una presión cerebral superior a 15 mmHg se define como hipertensión intracraneal acompañado de síntomas clínicos que incluyen dolor de cabeza, irritabilidad y dificultad para conciliar el sueño. La cefalea es el síntoma clásico asociado con un aumento de la presión intracraneal por cualquier causa; sin embargo, los niños con craneosinostosis y aumento de la presión intracraneal parecen experimentar dolor de cabeza de manera inconsistente. La cefalea es más común en pacientes con sinostosis de las suturas múltiples y menos frecuentes en los pacientes con una sola sinostosis de la sutura. Signos radiográficos incluyen adelgazamiento cortical o una apariencia de metal martillado de la tabla interna del cráneo.^{30,33}

Otros trastornos funcionales asociados con craneosinostosis son las anormalidades de los nervios craneales pero éstos son relativamente poco comunes, los nervios craneales afectados con mayor frecuencia son I, II, V, VI y VIII. Los síntomas y signos son anosmia, disminución de la agudeza visual, la ceguera, la alteración de la sensibilidad de la cara, neuralgia del trigémino, estrabismo medial, la pérdida de función del nervio craneal afectada, tinnitus audición y vértigo. La epilepsia parece ser más común cuando las múltiples suturas están involucradas. Los tipos de epilepsia reportados varían ampliamente y parecen ser el resultado de la misma encefalopatía difusa como retraso mental.³³

La tomografía computarizada (TC) es el método estándar para investigar una potencial craneosinostosis, y se han propuesto las imágenes 3D; las tomografías computarizadas permiten excelentes imágenes de alta definición de la estructura ósea subyacente, y esto proporciona

una guía invaluable como herramienta de diagnóstico para reconocer el tipo de anomalías y en la planificación preoperatoria de la corrección quirúrgica.³⁴⁻³⁵

El tratamiento quirúrgico con cualquiera de las variaciones de la clásica craneectomía lineal, extirpando la sutura sagital de anterior a la sutura coronal a posterior a la sutura lambdoidea, se recomienda generalmente dentro de los primeros tres a seis meses de vida.^{1,36} Es necesario que la extirpación sea al menos tres cm de ancho, porque los lactantes tienen enorme potencial osteoblástico y reosificación a través del canal, evitando la recurrencia que puede ocurrir en cuestión de semanas, si la craneectomía no es lo suficientemente amplia.³⁷⁻³⁹ El enfoque moderno de la escafocefalia y en general de las craneosinostosis se basa en el principio de interceptar la sinostosis tan pronto como sea posible, con el fin de evitar las deformidades de compensación. La tasa de crecimiento de los picos de cerebro durante el primer año de vida y en la ausencia de la corrección quirúrgica, el cráneo sinostótico progresa a deformidades crecientes que involucran la bóveda craneal, la base del cráneo y el esqueleto facial. La cirugía se realiza en la primera infancia, porque la bóveda craneal en un niño de 3-9 meses sigue siendo fácil de moldear.⁴⁰⁻⁴¹

La corrección quirúrgica de la craneosinostosis prevé la remodelación de la bóveda craneal para lograr una morfología cercana a la de las normas de la misma edad. Sin embargo, la técnica quirúrgica actual es altamente subjetiva y basada en gran parte en la visión artística del cirujano en la creación de una forma normal de cabeza, el uso de la cirugía virtual y guías de corte prefabricados permite una reconstrucción más precisa y rápida. Osteotomías quirúrgicas son pre planeado y llevadas a cabo rápidamente utilizando una plantilla, dando una mayor precisión de los segmentos óseos de calota, esto se logra sin la necesidad de una evaluación subjetiva reduciendo márgenes de error. Además, los pacientes y las familias tienen una mejor comprensión del proceso de la enfermedad y anticipar los resultados antes de la cirugía con la visualización a través de la cirugía virtual; se

traduce en una mejor alineación de las esperanzas y expectativas entre los padres y los cirujanos.^{35,}

42,43

En la mayoría de los casos de sutura única, sinostosis sagital no sindrómica, una sola operación es todo lo que se requiere para lograr un resultado estético razonable. Sin embargo, hay un número de pacientes que pueden experimentar la restricción del crecimiento de bóveda craneal postoperatoria sintomática secundaria a la fibrosis de hueso recién formado y pericráneo que reemplaza la sutura sagital extirpado quirúrgicamente, o debido a la fusión de otras suturas previamente abierta que conduce a un aumento de la presión intracraneal lo que exige una segunda operación. Pacientes con craneosinostosis sagital son más difíciles de tratar con cirugía de remodelación convencional si son mayores de un año.⁴⁴⁻⁴⁶

Se han realizado varias pruebas utilizando diversas escalas reconocidas en los niños con craneosinostosis, las cuales mostraron cambios en la comunicación receptiva y expresiva en el área de comunicación receptiva del Battelle que evalúan la discriminación, reconocimiento y comprensión de sonidos de voz o el seguir órdenes sencillas, mientras que el área de comunicación expresiva evalúa la producción de sonidos y palabras. El que no se hayan encontrado déficits en el área cognitiva en estos pacientes podría estar indicando que el retraso cognitivo identificado utilizando las escalas Bayley de desarrollo, es secundario a las deficiencias en el lenguaje que presentan estos pacientes, ya que el índice de desarrollo mental que reporta el Bayley tiene un componente de lenguaje.^{6,24,47,48}

Los pacientes pediátricos con deformidades craneales en especial con craneosinostosis sindrómicas que son muy infrecuentes, el éxito del tratamiento se da por un equipo multidisciplinario incluyendo un neurocirujano pediatra, cirujano plástico, ortodoncista, genetista, otorrinolaringólogo, oftalmólogo, psicólogo, y trabajo social. Llevando a cabo la realización de los procedimientos previstos, y el establecimiento de un seguimiento adecuado para la evaluación de los resultados.^{11,49,50}

Conclusiones

La escafocefalia es la craneosinostosis más frecuente en nuestro medio. El diagnóstico precoz de la escafocefalia es fundamental para el seguimiento por un equipo interdisciplinario; Los resultados de estos pacientes tienen una mortalidad mínima y con resultado estético excelente.

El tratamiento de las craneosinostosis es eminentemente quirúrgico y éste debe realizarse tempranamente, antes de los 12 meses de edad, el objetivo es descomprimir el cráneo y remodelarlo, disminuir la presión endocraneana, prevenir problemas visuales y del desarrollo mental. Casos severos requieren de cirugía en los primeros días o semanas de nacidos.

El reconocimiento temprano del cierre prematuro de las suturas del cráneo, puede ayudar al reconocimiento y diagnóstico de esta patología; lo cual ayuda a establecer estrategias terapéuticas correctas teniendo un buen pronóstico.

Referencias

1. Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, Jane JA. Cranial vault growth in craniosynostosis. *J Neurosurg. Journal of Neurosurgery Publishing Group*; 1989 Feb 1;70(2):159-65.
2. Vega-Gutiérrez ML, Alía-Arroyo I. Craneosinostosis sagital: A propósito de un caso. *Pediatría Atención Primaria . scieloes* ; 2012;14; 149-152.
3. Ursitti F, Fadda T, Papetti L, Pagnoni M, Nicita F, Iannetti G, et al. Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis. *Acta Paediatr. Norway*. 2011 Sep;100(9):1185-94.
4. Peña JL, Sierra J, Cáceres A, Cantero J, García-Oguiza A, López-Pisón. J. Deformidades craneales en consultas de neuropediatría y neurocirugía. *Neuropediatría Pediatría CS La Jota Neurocir*. 2007.
5. Persing J, James H, Swanson J KJ. Prevention and management of positional skull deformities in infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):1236-41.
6. Cohen MMJ. No man's craniosynostosis: The arcana of sutural knowledge. *J Craniofac Surg. United States*; 2012 Jan;23(1):338-42.
7. Alvarez-Zallo N, Sánchez-Carpintero R. Utilidad de la TC-D para diagnosticar craneosinostosis 3D-CT in the diagnosis of craniosynostosis. *An Pediatr. An Pediatr*.2010;72:355-6
8. Esparza-Rodríguez J, Hinojosa Mena-Bernal J, Muñoz-Casado Ma, Romance-García A, García Recuero I, Muñoz-

- González A. Enigmas y confusiones en el diagnóstico y tratamiento de la plagiocefalia posicional. *Protocolo asistencial. An Pediatría. Elsevier*; 2007 Sep 1;67(3):243-52.
9. Hernández CD, Guerra RM, Azucena M, Ochoa D. Plagiocefalia anterior: Descripción de técnica quirúrgica y revisión de la literatura de las opciones en el manejo neuroquirúrgico. 2009;76(2):88-93.
 10. Flores L. Avances en craneosinostosis. *Rev Mex Neurci.* 2003;4(2):63-74.
 11. Ridgway EB, Weiner HL. Skull deformities. *Pediatr Clin. Elsevier*; 2015 Dec 17;51(2):359-87.
 12. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Jul;4(1):21-5.
 13. Machin G a. Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:99-101.
 14. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery.* Tampa: Ed. Greenberg Graphics. 2010: 222.
 15. Hunter AG, Rudd NL. Craniosynostosis. I. Sagittal synostosis: its genetics and associated clinical findings in 214 patients who lacked involvement of the coronal suture(s). *Teratology.* 1976 Oct;14(2):185-93.
 16. Jeffrey C. Scaphocephaly: Sagittal synostosis. In: *Craniofacial and maxillofacial surgery in children and young adults.* Philadelphia: Ed. Elsevier. 2000. 199-230.
 17. Melnick M, Witcher D, Bringas PJ, Carlsson P, Jaskoll T. Meckel's cartilage differentiation is dependent on hedgehog signaling. *Cells Tissues Organs.* 2005;179(4):146-57.
 18. Palafox D, Ogando-Rivas E, Herrera-Rodríguez DL, Queipo G. Malformaciones craneofaciales. De las bases moleculares al tratamiento quirúrgico. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2012;75(7):50-9.
 19. Czerwinski M, Hopper RA, Gruss J, Fearon JA. Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: An analysis of 8101 major procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Jul;126(1):181-6.
 20. Tapadia MD, Cordero DR, Helms JA. It's all in your head: new insights into craniofacial development and deformation. *J Anat. England*; 2005 Nov;207(5):461-77.
 21. Cole GF. *Pediatric Neurosurgery. Surgery of the developing nervous system.* Arch Dis Child. 1990 Mar;65(3):344.
 22. Hankinson TC, Fontana EJ, Anderson RCE, Feldstein NA. Surgical treatment of single-suture craniosynostosis: An argument for quantitative methods to evaluate cosmetic outcomes. *J Neurosurg Pediatr.* 2010 Aug;6(2):193-7.
 23. Brunet CL, Sharpe PM, Ferguson MW. Inhibition of TGF-beta 3 (but not TGF-beta 1 or TGF-beta 2) activity prevents normal mouse embryonic palate fusion. *Int J Dev Biol.* 1995 Apr;39(2):345-55.
 24. Starr JR, Kapp-Simon KA, Cloonan YK, Collett BR, Craddock MM, Buono L, et al. Presurgical and postsurgical assessment of the neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: comparison with controls. *J Neurosurg.* 2007 Aug;107(2 Suppl):103-10.
 25. Young DL, Schneider RA, Hu D, Helms JA. Genetic and teratogenic approaches to craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(3):304-17.
 26. Calandrelli R, D'Apolito G, Gaudino S, Stefanetti M, Massimi L, Di Rocco C, et al. Radiological assessment of skull base changes in children with syndromic craniosynostosis: role of "minor" sutures. *Neuroradiology.* 2014 Oct;56(10):865-75.
 27. Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):2032-48; quiz 2049.
 28. Kabbani H, Raghuvver TS. Craniosynostosis. *Am fam physician.* 2004 Jun;69(12):2863-70.
 29. Ghali GE, Sinn DP, Tantisawasasin S. Management of nonsyndromic craniosynostosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2002 Mar;10(1):1-41.
 30. Bristol RE, Lekovic GP, ReKate HL. The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure. *Semin Pediatr Neurol.* 2004 Dec;11(4):262-7.
 31. Gregory S. Liptak JMS. Consultation with the specialist: Pediatric approach to craniosynostosis. *Pediatr Rev.* 1998;19(10).
 32. Aviv RI, Rodger E, Hall CM. Craniosynostosis. *Clin Radiol.* 2002 Feb;57(2):93-102.
 33. Persing J, Jane J a. Craniofacial deformity. *Neurosurg Focus [Internet].* 2011;31(2):1-2.
 34. Tartaro A, Larici AR, Antonucci D, Merlino B, Colosimo C, Bonomo L. [Optimization and diagnostic accuracy of computerized tomography with tridimensional spiral technique in the study of craniostenosis]. *Radiol Med.* 1998;96(1-2):10-7.
 35. Cohen SR, Pryor L, Mittermiller PA, Meltzer HS, Levy ML, Broder KW, et al. Nonsyndromic craniosynostosis: current treatment options. *Plast Surg Nurs.* 2008;28(2):79-91.
 36. Jimenez DF, Barone CM, McGee ME, Cartwright CC, Baker CL. Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, barrel stave osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the management of sagittal suture craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr. Journal of Neurosurgery Publishing Group*; 2004 May 1;100(5):407-17.
 37. Keshavarzi S, Hayden MG, Ben-Haim S, Meltzer HS, Cohen SR, Levy ML. Variations of endoscopic and open repair of metopic craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2009;20(5).
 38. Kandasamy J, Anderson K, Dunne J, Grogan J, Duncan C, Sinha A, et al. Treatment of scaphocephaly with combined vertex craniectomy and bilateral microbarrel staving. *J Craniofac Surg.* 2011;22(1).
 39. 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.
 40. Mehta VA, Bettegowda C, Jallo GI, Ahn ES. The evolution of surgical management for craniosynostosis. *Neurosurg Focus.* 2010 Dec;29(6):E5.
 41. E. Arnaud, D. Marchac DR. Le traitement des craniosténoses: Indications et techniques. *Neurochirurgie.* 2006;52:264-91.
 42. Mardini S, Alsubaie S, Cayci C, Chim H, Wetjen N. Three-dimensional preoperative virtual planning and template

- use for surgical correction of craniosynostosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* Netherlands; 2014 Mar;67(3):336–43.
43. Branson HM, Shroff MM. Craniosynostosis and 3-dimensional computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR.* United States; 2011 Dec;32(6):569–77.
 44. David L, Glazier S, Pyle J, Thompson J, Argenta L. Classification system for sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg.*; 2009 Mar;20(2):279–82.
 45. Sauerhammer TM, Seruya M, Ropper AE, Oh AK, Proctor MR, Rogers GF. Craniectomy gap patency and neosuture formation following endoscopic suturectomy for unilateral coronal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* United States; 2014 Jul;134(1):81e – 91e.
 46. Oh TS, Ra YS, Hong SH, Koh KS, Kim YO, Choi J-W. Cranial compression using distractors in reverse fashion as an alternative method for correcting scaphocephaly in older patients. *Pediatr Neurosurg.* 2013;49(1):1–10.
 47. Starr JR, Collett BR, Gaither R, Kapp-Simon KA, Craddock MM, Cunningham ML, et al. Multicenter study of neurodevelopment in three-year-old children with and without single-suture craniosynostosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* United States; 2012 Jun;166(6):536–42.
 48. Moreno-Villagómez J, Prieto-Corona B, Muñoz-Bellizzia JA, García-Méndez A, Hernández-Echeagaray E. Evaluación neuropsicológica de niños mexicanos con craneosinostosis simple con el Inventario de Desarrollo Battelle. *Rev Mex Neurocienc.* 2014;15(6):327–34.
 49. Burstein F. Be alert for increased ICP in progressive postnatal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2004;12(2).
 50. Mathijssen IMJ. Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: Working group on craniosynostosis. *J Craniofac Surg* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2015 Sep 22;26(6):1735–807. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4568904/>