



Metopik Sinostoziz (Trigonosefali)

Metopic Synostosis (Trigonocephaly)

Necati ÜÇLER¹, Murat GEYİK²

¹Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Yazışma adresi: Necati ÜÇLER ✉ necati_ucler@yahoo.com

ÖZ

Trigonosefali metopik sütür bebeklik döneminde erken kapanmasına bağlı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kozmetik sorunlar, görme ve psikomotor sorunlara neden olmasının yanında, beyin gelişiminin engelleyebilen bir kraniyosinostoz tipidir. İzole olabileceği gibi kompleks bir sendromun veya genetik sorunun parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Hipotelorbitalizm, biparietal genişleme, fronto-temporal daralma, supraorbital ve lateral orbital gerileme, orta hatta alında oluşan gemi omurgasını andıran görünüm trigonosefalide tipik bulgulardır. Trigonosefali tanı ve tedavisi pediatrik nöroşirürjinin konusu olmasına rağmen multidisipliner yaklaşım altın standarttır. Tedavisinde radyoloji ile gözlemsel takibin yanında, kompleks cerrahilere kadar gidebilen tedaviler yer almaktadır. Derlemede tanım, semptom ve bulguların yanında görüntüleme, indeksler ve tedavi yöntemleri de açıklanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Trigonosefali, Metopik sütür, Kraniyosinostoz, Tomografi

ABSTRACT

Trigonocephaly is a type of craniosynostosis that can inhibit brain development, as well as causing cosmetic problems and psychomotor problems later in life due to early closure of the metopic suture in infancy. It may be isolated or may appear as part of a complex syndrome or a genetic problem. Hypotelorbitalism, biparietal enlargement, fronto-temporal constriction, supraorbital and lateral orbital regression, and midline forehead spine-like appearance are typical findings in trigonocephaly. Multidisciplinary approach is the gold standard in the diagnosis and treatment. Patient management can range from observational follow-up with radiology to treatment with complex surgeries. In this review, the imaging, indexes and treatment methods are explained in addition to the definition, symptoms, and findings.

KEYWORDS: Trigonocephaly, Metopic suture, Craniosynostosis, Tomography

■ GİRİŞ

Trigonosefali üçgen anlamındaki Yunanca “trigonon” ile, kafa anlamındaki “kephale” kelimelerinin birleşimi ile oluşmaktadır. Bu kraniyosinostozisde metopik (Yunanca metopon alın anlamındadır) sütürün erken dönemde füzyon ve daha sonra ossifiye olması ile üçgen şeklinde veya kama şeklindeki alın oluşur. Trigonosefali ilk kez Welcker tarafından 1862 yılında yarık dudaklı, kama şeklinde kafatası olan bir çocuğu tanımlamak için kullanılmıştır (54) (Şekil 1).

Metopik sütür, doğumda iki frontal kemiği birbirinden ayırır ve doğumdan sonraki 3. ayda başlayarak yaklaşık 8. ayda fizyolojik olarak kapanır (52,53). Bu sütürün fizyolojik olmayan erken dönem kapanması, alnın kamalaşmasının yanında, frontal kemiklerin yanlardan da gelişimini engeller. Virchow’un teosine göre, bu kamalaşma kafatasının gelişmesine bağlı diğer sütürlerin de daha da büyümesine neden olur (51).

Kafatasının son şekli üçgen şeklinde bir alın, orta hatta bir çıkıntı ve ön kranyal fossanın küçülmesi ile sonuçlanır (Şekil 2). Sıklıkla orta hatta yumuşak doku fazlalığı da olur. Olguların

%55'inde ön fontanel erken dönem kapanması mevcuttur (12). Yetersiz yan orbital duvar gelişimi ile supraorbital retrüsyona ve bitemporal duvarlarda indentasyona neden olur. Şiddetli olgularda lateral kantal açı yükselmiştir. Orta orbital duvarlarda ise etmoidal hipoplazi ile birlikte olan hipotelorizm vardır. Epikantal orbital alanda göz yaşı görünümü ile açılı şekilde alnın ortasına açılı uzanım vardır (Şekil 3). Orta hat gelişim anormalliklerinin en önemli belirtisi olan azalmış auriküler kafa



Şekil 1: Trigonosefalide tipik kama şeklinde kafatası görünümü.



Şekil 2: Trigonosefalide üçgen şeklinde bir alın, orta hatta bir çıkıntı ve ön kranyal fossanın küçülmesi.

yüksekliği vertikal büyümede kısıtlanmıştır. Sefalik indeks (maksimal kafa genişliği/maksimal kafa uzunluğu), bitemporal ve bipariyetal genişliklerde kısalma olsa da, genelde normal sınırlardadır (3,17,42). Büyümenin erken dönemde kısıtlı kalması nedeniyle, intrakranyal hacim düşük kalır, cerrahinin amacı kafa şeklini düzeltmenin yanında hacmi de yükseltmektir.

■ KLİNİK GÖRÜNÜM ve BULGULAR

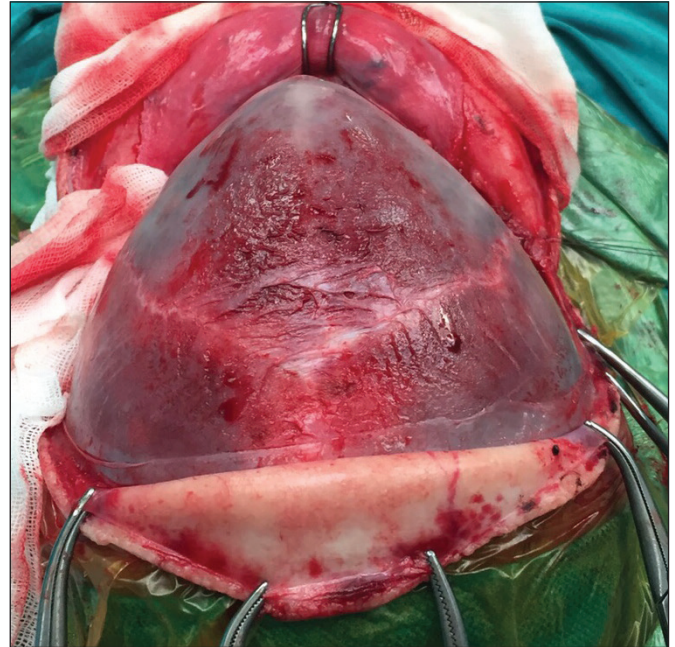
Klinik uygulamada, dışardan yapılan görsel değerlendirme büyük ölçüde yardımcı olsa da, tedavide belirleyici değildir. İleri yaşlarda tespit edilen trigonosefali olguları genelde daha hafif kliniğe sahiptir. Bu hastalardaki temel bozukluklar:

- Hipotelorbitalizm,
- Bipariyetal genişleme,
- Frontotemporal daralma,
- Supraorbital ve lateral orbital gerileme,
- Orta hatta alında oluşan gemi omurgasını andıran görünüm (keel).

Trigonosefalinin şiddeti oldukça farklı olabilmektedir. Metopik suture boyunca kemiğin artmış şekilde birikmesi ile trigonosefalinin kemik çıkıntısı oluşur. Trigonosefali için tipik olan supraorbital retrüzyon, orta dereceden şiddetli dereceye kadar olabilir. Aşağıdaki tanımlamalarla bu retrüzyon sınıflandırılabilir (48).

Frontal Açı

Frontal açı bilateral pterion ve nasion arasındaki iki hattın açısıdır (Şekil 4) (37). Ölçümü aksiyel tomografi ile yapılır. Eğer açı 89 dereceden düşükse şiddetli trigonosefali, 90-95 derecede ise orta, 96-103 arasında ise hafif trigonosefaliden bahsedilir (48). Eğer açı 104 veya daha fazla ise normal kranyumdur.



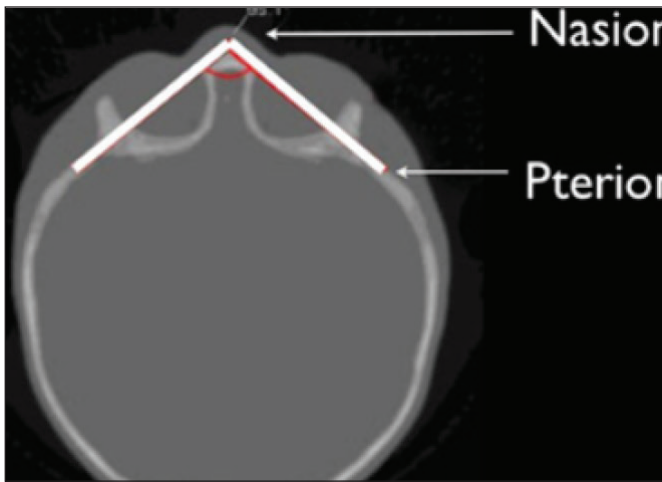
Şekil 3: Bi-koronal "zig-zag" insizyon ile cilt ve cilt altı geçilir ve kalvarium ortaya konulur.

Frontal Stenoz

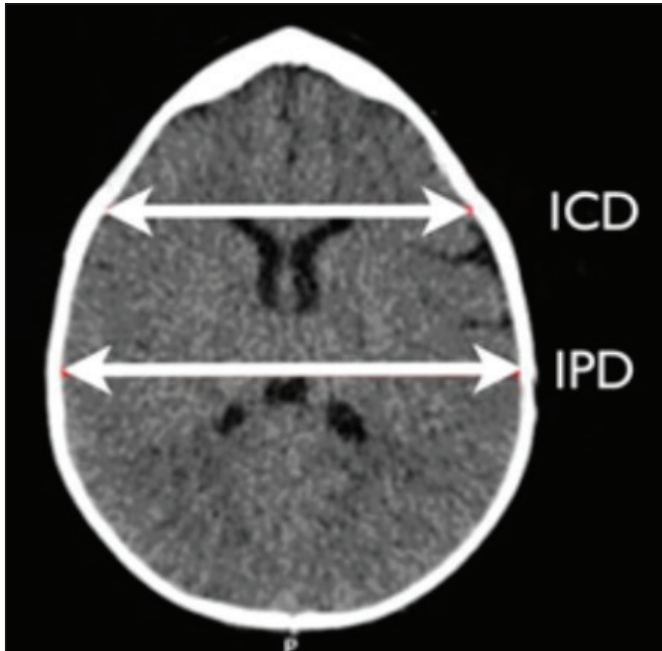
Frontal stenoz interparietal uzaklığın interkoronal uzaklığa oranıdır (Şekil 5) (11,40). Shimoji ve Tomiyama çocuklarda İPD/İCD'nin 1.21 olması gerektiğini tespit etmiştir (45). Aksiyel beyin tomografisi ölçümlerde kullanılır.

Trigonosefali daha çok izole metopik sütün sorunu gibi olsa da, olguların %35'inde sendromik olarak görülebilir (29).

Trigonosefali hastalarda zekâ ve psikiyatrik sorunlar ile yapılan çalışmalarda farklılıklar vardır. Trigonosefali çocuklarda mental gerilik, kognitif ve davranış bozukluğu diğer sendromik olmayan kranyosinostozlu çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (25). Cerrahi tedavinin, kozmetik sorunları düzeltmenin



Şekil 4: Fronal açı bilateral pterion ve nasion arasındaki iki hattın açısıdır (10).



Şekil 5: Frontal stenoz interparietal uzaklığın interkoronal uzaklığa oranıdır (11,12).

yanısıra kognitif bozukluk riskini azalmada da faydalı olduğunu vurgulayan yazarlar ile cerrahinin bu soruna faydası olmadığını bildiren yazarlar da vardır (7). Normal yaş gruplarına göre hastaların %31'inde görme sorunları vardır, ve eğer cerrahi tedavileri 7 ay sonrasına ertelenirse, cerrahinin faydasında azalma olabilmektedir (31).

■ EPİDEMİYOLOJİ

Metopik sütün sinostozinin insidansı 1/700 ve 1/15.000 gibi geniş bir yelpaze bildirilmektedir (1,15,29). Klasik bilgi olarak kranyosinostozis olguları arasında sagittal ve unikoronal sinostozisden sonra %3-27 ile üçüncü sırada bulunur (17,18). Genel insidansı artan bir sinostoz olup, 2008'de Avrupa çapında yapılan ve yedi birimin katıldığı 3240 olgulu çalışmada, 1997-2006 arasında metopik sütün sinostozunun arttığı gösterilmiştir (49). Başka çalışmalarda bu çalışma sonuçları desteklenmiştir (14,43,54). Bu çalışmalar ile metopik sütün sinostozu ikinci en sık kranyosinostozis tipi olarak gözükmektedir.

Erkek kız oranı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bu oran bazı çalışmalarda 2:1 (13,19,21,27), 6.5:1 (16,32), ve en fazla olgunun bulunduğu 237 olgulu çalışmada 3.3:1 şeklindedir (29). En son Lajeunie ve ark. çalışmasında pozitif aile hikayesi %5,6'sında bulunmakta ve ikizlerde bu oran %7,8'di (29). Olguların %22.4'ünde diğer malformasyonlar bulunmakta idi (13'ünde çok tanımlanmış sendromik olgular, 40'ında bir veya daha fazla malformasyon bulunmakta idi). Shilito ve Matson 21 olgulu serisinin %19'unda anormallikler bulmuş, %9,5'inde çoğul anormallikler tespit etmiştir (44). Başka bir çalışmada ise artmış anne yaşı, doğum ağırlığının 2.500 g'dan az olması risk faktörü olarak tanımlanmıştır (18).

■ ETİYOLOJİ

Metopik sinostozunun etiyojisi bilinmemekle birlikte üç teori genel olarak kullanılmaktadır.

1. İntrinsik kemik malformasyonu

Gebeliğin erken döneminde gelişen prematür sütün füzyon kemik patolojisi olduğunu göstermektedir. En sık ve klasik teori budur. Bunun metabolik (55), genetik (39) veya farmakolojik (29) yollarla olduğu öne sürülmektedir. Trigonosefali hastasının birinde fibroblast büyüme faktörü reseptör 1'de mutasyon gösterilmiştir (28). Yapılan bir çalışmada olguların %5.6'sında kalıtsal bulgular tespit edilirken (29), başka çalışmalarda otozomal dominant penetrasyon %2-5 arasında bildirilmiştir (20,23). Tiroid hormon replasman tedavisinin metopik kranyosinostozise neden olduğu gösterilmiştir (39,41). Gebelik sırasında Valproat kullanımının da bu duruma neden olabileceği vurgulanmıştır (5,29). Folik asid kullanımı ile ilgili sonuçlar ise tam olarak ortaya konulamamıştır (49).

2. Fetal başın sıkışması

Bu teori gebeliğin geç döneminde pelvik alanda fetüs başının sıkışması sinostoz oluşumuna neden olabileceği yönündedir. İki trigonosefali hastasında fetal takipde, başlarının pelvik alanda sıkıştığı gösterilmiş ve bunun da kranyosinostozise neden olabileceği belirtilmiştir (22). Bu teori fareler üzerinde yapılan modelleme ile desteklenmiştir (47).

3. İntrinsik beyin malformasyonu

Bu teoride beynin kendisinin kraniyosinostozis oluşmasının temel nedeni olduğu öne sürülmektedir (35,52). Frontal loblardaki malformasyon, anterior kranyal alanda daha dar bir alana ihtiyaç duyduğu için, metopik suture sinyal göndererek daha erken kapanmasını sağladığı düşünülmüştür (35,52). Nöro-gelişimin bulguları bu teoriyi desteklemiştir (46).

İlk ve bu son teorinin kombinasyonu genetik bozuklukların (FGFR1, TWIST ve EFNB1) kraniyosinostozda suçlu olabileceği yönündedir (28,50). Bununla birlikte, trigonosefalide değişik kromozomal bozukluklarla birlikte.

- 3q, 7p (24),
- 9p22-24 (2),
- 11q23 (Jacobsen sendromu) (36),
- 22q11.2 (36).

Yaygın şekilde üç teoride desteklenmesine rağmen, kesin bir neden ortaya konulamamıştır, bunun nedeni sinostozis multifaktoriyel olması olabilir.

■ TANI

Tam olarak patofizyolojisi bilinmeyen trigonosefalide bilgisayarlı tomografide suture'nin kapanmış olduğunun tespiti aktif tedaviye yönlendirmez. Alın ortasındaki endokranyal çıkıntı diğer sinostozlu hastalarda yaygın görülmemesine karşılık, trigonosefali hastalarında %93 oranında gözükür ve erken başlaması suture kapanması için kesin tanısız değer taşır (26,57).

Kafatasının farklı noktalarından ölçümle elde edilen baş genişliği ve uzunluğu oranlarına dayalı bir sagittal sinostoz indeksi, metopik ve tek taraflı koronal sinostoz indeksinin yanısıra, interparietal ve inter koronal mesafeler, interkoronal ve interorbital mesafeler ve interkantalar mesafeleri ile ölçümlerde trigonosefali tanısında kullanılmaktadır (26).

■ KLİNİK KARAR

Basit kraniyosinostozlarda öğrenme ve dil zorlukları ile kognitif kusurlar açısından normalin 3-5 katına varan yüksek risk oluşturduğu (10,11), ve 5-6 ay gibi erken cerrahi girişimin mental geriliği önlemeye veya mental yetkileri artırmaya yaradığı iddia edilmişken (4,6), diğerleri bu etkilerin olmadığını iddia etmişlerdir (30).

Trigonosefalide cerrahinin amacı estetik sorunun yanında, mental işlevlerin iyileşmesi veya kötüleşmemesi için yapılır (26). Tam olarak kemikleşmemiş hastalarda kafatasının büyümesindeki ilerlemeyi en aza indirecek şekillendirme kullanılabilir (26). Ameliyatta amaç, hastalarda kafatasını hayat boyu geri dönmeyecek şekilde düzeltmektir (26). Trigonosefali cerrahisi, plastik cerrahlar, beyin cerrahları, göz doktoru, çocuk doktorları, anestezi doktorları, donanımlı ameliyathane ekiplerinden oluşan, multidisipliner ekip tarafından yapılır. Multidisipliner ekiple etkin bir tarama ve hasta değerlendirilmesinin yanında zamanında ve uygun destek de sağlanabilir.

■ TEDAVİ

Konservatif Tedavi

Cerrahi tekniklerin yerine springoplasti ve kask kullanımı 1997'den beri kullanılmaktadır (30). Yaşamın ilk altı aylık döneminde kullanılabilen bu yöntemleri, daha sonraki aylarda kemikleşmenin artması nedeniyle kullanmak faydalı olamayacaktır, bu dönem için sadece cerrahi tekniklerle şekillendirme yapmak uygun olacaktır. Cerrahi teknikler sadece alni düzeltirken, yay-destekli (springoplasti) kraniyoplasti eşlik eden hipotelorizmi de düzeltebilmektedir. Ne kadar kemikleşme başlamadan önce uygulanırsa, faydasının artacağı öngörülebilmektedir. Yapılan çalışmada 23 hastada interorbital mesafe, postoperatif beşinci ayda kontrol grubunun değerlerine ulaşmıştır (30). Hatta bu çalışmada bazı olgularda aşırı çekilmeye bağlı hipertelorizm bile görülmüştür. Buna ek olarak yay-destekli kraniyoplastinin orbita morfolojisini de değiştirdiği gösterilmiştir.

Cerrahi Teknik

Ameliyatın zamanlaması genel anlamda tartışmalıdır. Cerrahların çoğu ilk altı ay içinde yapılacak bir müdahalenin astigmatizm ve şaşılık gelişimini engelleyebileceğine inandıkları için ilk üç ve dokuz aylık dönemde müdahaleyi tercih etmektedirler (8). Eskiden erken cerrahinin nöro-gelişime faydalı olacağı düşünülmeye rağmen, son yıllardaki çalışmalarla bu teori desteklenmemiştir (52). Trigonosefalisin tedavisi konservatif tedaviden, basit şekilde endoskopik olarak taşlamaya, kafatası rekonstrüksiyonu ve orbita ilerletmesi gibi karmaşık cerrahlara kadar değişebilmektedir. Anormalliklerin uzun vade de önemsiz olduğu ve olası kozmetik sorunların ciddi sorunlar oluşturmayacağı aile ve cerrah arasındaki konsensüse göre, trigonosefali cerrahi yapılmadan sadece kozmetik sorunlar açısından takip edilebilir.

İlk kez 1921 yılında Mehner, kraniyosinostozun cerrahi tedavisini uygulamıştır (34). Sonrası cerrahi teknikler ve sonuçları birbirinden çok farklı olsa da, kraniyosinostoz hastalarının tedavisinde cerrahi yerini almıştır.

Genel olarak cerrahi sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

Cerrahi hazırlıkta, hasta ve ameliyathane düzeni ağır bir ameliyat için gerekli olacak şekilde tam olarak hazırlanılır. Cerrahide olgunun pediatrik olgulara uygun yaklaşımla hipotermi ve hipovolemi gibi temel kaygılar göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahide suprorbital damar sinir paketinin zarar görmemesi önemlidir. Yanlarda temporal kas fasyası üst sınır boyunca kesilip, fazla zarar görmemesine dikkat edilir, kas-temporal fossa-skuamozal suture ortaya konur. Cilt flebinin çevrilmesi sırasında boynun fleksiyonu artabileceği akılda tutulmalıdır. Dural yaralanmalar kontrol edilmeli ve mutlaka tamir edilmelidir. Kanama takibi mutlaka yapılmalıdır.

Hasta, supine pozisyonda ve baş hafif fleksiyona alınarak tespit edilir. Cilt ve cilt-altına kanama kontrolüne yardımcı olması için adrenalinli enjeksiyonu yapılabilir. Cerrahi alan steril şartlarda örtülür. Bi-koronal "zig-zag" insizyon ile cilt ve cilt altı geçilir ve kalvarium ortaya konulur (Şekil 3) (38). Bitemporal kaslar subperiosteal olarak disseke edilir. Orbital barın 1 cm

üzerinden frontal kraniotomi yapılır (38). Fronto-nazal sütürün üzerinde olacak biçimde ve medial orbita duvarlarının orbita tavanları ile kesiştiği noktadan orta hat osteotomisi uygulanır (Şekil 6). Bitemporal bölgelerde ise orbital barın her iki lateral kenarından 2 cm arkaya doğru uzanan osteotomiler ile orbital bar serbestleştirilir. Orbita barının üçgeni şekli remodelize edilerek normal anatomik açılar ve kavisler sağlanır (38). Burun kökü üzerine yerleştirilerek emilebilir plak-vidalar ile sabitlenir (38). Serbest kemik flep çıkartılarak orbital barın üzerine tespit edilir. Tekrar şekillendirilen frontal kemik ile orbital bar tercihe göre 2-0-3-0 vicryl-ipel veya emilebilir plak-vidalar ile bitemporal bölgelere tespit edilir. Biparietal boşluk, sinostotik metopik sütürün olduğu frontal kemik uygun şekilde kesilerek serbest kemik flepler ile doldurulur ve sabitlenir (38). Disseke edilen her iki temporal kas remodelize edilen orbital bar üzerine, öne doğru mobilize edilerek 3-0 vcryl ile sütüre edilir. Cilt altına, kemik flep üzerine silikon dren yerleştirilip, cilt ve cilt altı 5-0 ve 4-0 ile sütürüze edilip ameliyata son verilir (Şekil 7).

Trigonosefali cerrahisinin ölüm oranı göreceli olarak düşüktür (46). Kraniyosinostoz hastaları için perioperatif komplikasyon oranı %5 olarak bildirilmiştir (33). Bunlar arasında subgagal hematoma, beyin omurilik sıvısı kaçağı, serebral kontüzyo, nöbet, yüzeysel yara yeri enfeksiyonları, pnömotoraks, leptomeningeal kist, kanama gibi sorunlar rapor edilmiştir (9,56).

■ TAKİP

Tüm kraniyosinostoz olgularında olduğu gibi trigonosefali olguları da hasta ergenlik dönemine ulaşana kadar izlenmelidirler (38). Cerrahi sonrası beyin gelişimi için oluşturulan boşluğa, beyin doku dokusunun doldurması beklenen gelişmedir. Bunu görüntüleme amacı ile postoperatif altıncı ayda hastanın 3D BT'si tekrarlanır (38). Trigonosefali hastalarında görülebilecek mental gerilik, psikososyal gelişim, astigmatizme ve şaşılığa takibe de, kozmetik sorunlar kadar önem verilmelidir.

■ SONUÇ

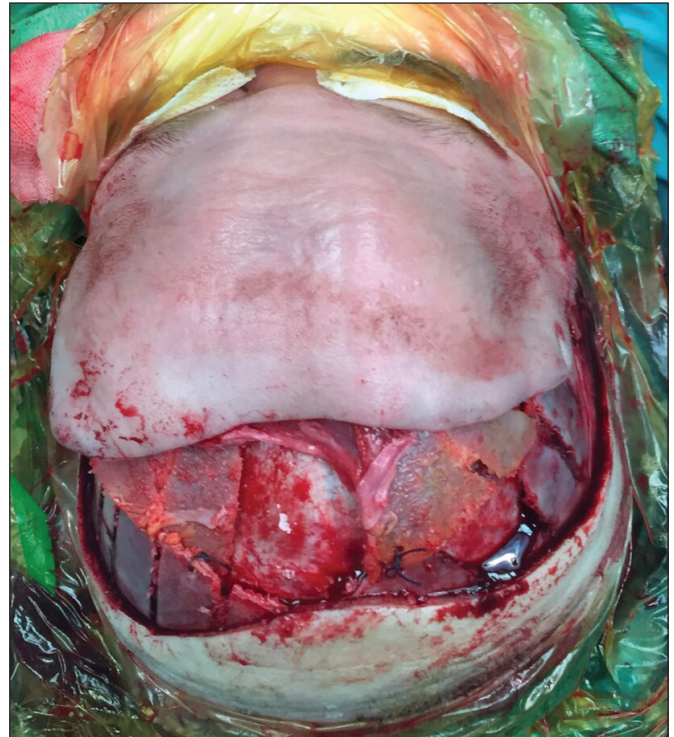
Trigonosefali; kendini ifade edemeyen çocuğun, ileride yaşayabileceği kozmetik, mental, psikolojik ve görme sorunları için aile ve tedavi-takip ekibince karar verilen bir sorundur. Cerrahi tedavi her zaman tek seçenek olmayıp, basit ve hafif olgularda konservatif kalınarak sadece takip edilebilirirken, sorun tespit edildiğinde müdahale edilmesi gerekir.

■ KAYNAKLAR

1. Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ, Ferguson SW: Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniyosinostosis in Colorado. Arch Pediatr Adolesc Med 151:159-164, 1997
2. Alfı O, Donnell GN, Crandall BF, Derencsenyi A, Menon R: Deletion of the short arm of chromosome no.9 (46,9p-): A new deletion syndrome. Ann Genet 16:17-22, 1973
3. Anderson FM: Treatment of coronal and metopic synostosis: 107 cases. Neurosurgery 8:143-149, 1981



Şekil 6: Fronto-nazal sütürün üzerinde olacak biçimde ve medial orbita duvarlarının orbita tavanları ile kesiştiği noktadan orta hat osteotomisi uygulanır.



Şekil 7: Cilt altına, kemik flep üzerine silikon dren yerleştirilip, cilt ve cilt altı 5-0 ve 4-0 ile sütürüze edilip ameliyata son verilir.

4. Anderson FM, Geiger L: Craniosynostosis: A survey of 204 cases. *J Neurosurg* 22:229-240, 1965
5. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ, Majewski F, Schinzel A, Toriello HV, Hanson JW, Optiz JM, Reynolds JF: Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 29:171-185, 1988
6. Arnaud E, Renier D, Marchac D: Prognosis for mental function in scaphocephaly. *J Neurosurg*, 83:476-479, 1995
7. Arnaud E, Renier D, Marchac D, Brunet L, Pierre-Kahn A: Le pronostic mental des scaphocéphalies (Mental prognosis in scaphocephaly). *Arch Pediatr* 3:16-21, 1996
8. Aryan HE, Jandial R, Ozgur BM, Hughes SA, Meltzer HS, Park MS, Levy ML: Surgical correction of metopic synostosis. *Childs Nerv Syst* 21:392-398, 2005
9. Aryan HE, Meltzer HS, Gerras GG, Jandial R, Levy ML: Leptomeningeal cyst development after endoscopic craniosynostosis repair: Case report. *Neurosurgery* 55:235-237, 2004
10. Becker PT, Engelhardt KF, Steinmann MF, Kane J: Infant age, context, and family system influences on the interactive behavior of mothers of infants with mental delay. *Res Nurs Health* 20:39-50, 1997
11. Bottero L, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D, Renier D: Functional outcome after surgery for trigonocephaly. *Plast Reconstr Surg* 102:952-958, 1998
12. David DJ, Posswillo D, Sompson D: The craniosynostosis: Causes, Natural History and Management. Berlin: Springer, 1992
13. Di Rocco C, Caldarelli M, Ceddia A, Iannelli A, Velardi F: Craniostenosi Analisi di 161 casi operati nel primo anno di vita (Craniostenosis. Analysis of 161 cases surgically treated during the first year of life). *Minerva Pediatr* 41:393-404, 1989
14. Di Rocco F, Arnaud E, Meyer P, Sainte-Rose C, Renier D: Focus session on the changing "epidemiology" of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985-1989 and 2003-2007) and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades. *Childs Nerv Syst* 25:807-811, 2009
15. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D: Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr* 4:21-25, 2009
16. Dhellemmes P, Pellerin P, Lejeune JP, Lepoutre F: Surgical treatment of trigonocephaly. Experience with 30 cases. *Childs Nerv Syst* 2:228-232, 1986
17. Eppley BL, Sadove AM: Surgical correction of metopic suture synostosis. *Clin Plast Surg* 21:555-562, 1994
18. Fearon JA, Kolar JC, Munro IR: Trigonocephaly-associated hypotelorism: Is treatment necessary? *Plast Reconstr Surg* 97:503-509, 1996
19. Friede H, Alberius P, Lilja J, Lauritzen C: Trigonocephaly: Clinical and cephalometric assessment of craniofacial morphology in operated and nontreated patients. *Cleft Palate J* 27:362-367, 1990
20. Frydman M, Kauschansky A, Elian E: Trigonocephaly: A new familial syndrome. *Am J Med Genet* 18:55-59, 1984
21. Genitori L, Cavalheiro S, Lena G, Dollo C, Choux M: Skull base in trigonocephaly. *Pediatr Neurosurg* 17:175-181, 1991-1992
22. Graham JM Jr, Smith DW: Metopic craniostenosis as a consequence of fetal head constraint: Two interesting experiments of nature. *Pediatrics* 65:1000-1002, 1980
23. Haaf T, Hofmann R, Schmid M: Opitz trigonocephaly syndrome. *Am J Med Genet* 40:444-446, 1991
24. Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethoré MO, Lejeune J: Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases. *J Med Genet* 25:741-749, 1988
25. Kapp-Simon KA: Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 35:197-203, 1998
26. Keskil İS: Metopik sinostozis. *Pediyatrik Nöroşirurji*, Ankara: Türk Nöroşirurji Derneği, 2014:161-176
27. Kolar JC, Salter EM: Preoperative anthropometric dysmorphology in metopic synostosis. *Am J Phys Anthropol* 103:341-351, 1997
28. Kress W, Petersen B, Collmann H, Grimm T: An unusual FGFR1 mutation (fibroblast growth factor receptor 1 mutation) in a girl with non-syndromic trigonocephaly. *Cytogenet Cell Genet* 91:138-140, 2000
29. Lajeunie E, Le Merrer M, Marchac D, Renier D: Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: Analysis of a series of 237 patients. *Am J Med Genet* 75:211-215, 1998
30. Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R: Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 32:331-338, 1998
31. Losken A, Williams JK, Burstein FD, Cohen SR, Hudgins R, Boydston W, Reisner A, Simms C: Outcome analysis for correction of single suture craniosynostosis using resorbable fixation. *J Craniofac Surg* 12:451-455, 2001
32. Maltese G, Tarnow P, Lauritzen CG: Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis. *Plast Reconstr Surg* 119:977-984, 2007
33. McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB, Epstein FJ, Grayson BH, Ruff G, Thorne CH, Wisoff J, Zide BM: Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: I. Isolated craniofacial synostosis-results and unsolved problems. *Plast Reconstr Surg* 96:272-283, 1995
34. Mehner A: Beiträge zu den Augenveränderungen bei der Schadeldeformität des sog. Turmschädels mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 61:204, 1921
35. Moss ML: The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anat (Basel)* 37:351-370, 1959
36. Obregon MG, Mingarelli R, Digilio MC, Zelante L, Giannotti A, Sabatino G, Dallapiccola B: Deletion 11q23-->qter (Jacobsen syndrome). Report of three new patients. *Ann Genet* 35:208-212, 1992
37. Oi S, Matsumoto S: Trigonocephaly (metopic synostosis). Clinical, surgical and anatomical concepts. *Childs Nerv Syst* 3:259-265, 1987
38. Özek M, Başarı M: Trigonocefali. *Türk Nöroşir Derg* 27:307-313, 2017

39. Penfold JL, Simpson DA: Premature craniosynostosis-a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr* 86:360-363, 1975
40. Posnick JC, Lin KY, Chen P, Armstrong D: Metopic synostosis: Quantitative assessment of presenting deformity and surgical results based on CT scans. *Plast Reconstr Surg* 93:16-24, 1994
41. Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA: Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol* 110:369-377, 2007
42. Riemenschneider PA: Trigenocephaly. *Radiology* 68:863-865, 1957
43. Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, Sutton LN, Zackai EH, McDonald-McGinn D, Sonnad SS, Whitaker LA, Bartlett SP: The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. *Plast Reconstr Surg* 122:527-533, 2008
44. Shillito J Jr, Matson DD: Craniosynostosis: A review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 41:829-853, 1968
45. Shimoji T, Tomiyama N: Mild trigonocephaly and intracranial pressure: report of 56 patients. *Childs Nerv Syst* 20:749-756, 2004
46. Sloan GM, Wells KC, Raffel C, McComb JG: Surgical treatment of craniosynostosis: Outcome analysis of 250 consecutive patients. *Pediatrics* 100:E2, 1997
47. Smartt JM Jr, Karmacharya J, Gannon FH, Teixeira C, Mansfield K, Hunenko O, Shapiro IM, Kirschner RE: Intrauterine fetal constraint induces chondrocyte apoptosis and premature ossification of the cranial base. *Plast Reconstr Surg* 116:1363-1369, 2005
48. van der Meulen J: Metopic synostosis. *Childs Nerv Syst* 28:1359-1367, 2012
49. van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, Habets E, Hinojosa J, Mathijssen I, May P, Morritt D, Nishikawa H, Noons P, Richardson D, Wall S, van der Vlugt J, Renier D: The increase of metopic synostosis: A pan-European observation. *J Craniofac Surg* 20:283-286, 2009
50. van der Meulen J, van den Ouweland A, Hoogeboom J: Trigenocephaly in Muenke syndrome. *Am J Med Genet A* 140:2493-2494, 2006
51. Virchow R: Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. *Verh Phys Med Gesell* 2:230-270, 1851
52. Vu HL, Panchal J, Parker EE, Levine NS, Francel P: The timing of physiologic closure of the metopic suture: A review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg* 12:527-532, 2001
53. Weinzweig J, Kirschner RE, Farley A, Reiss P, Hunter J, Whitaker LA, Bartlett SP: 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* 112:1211-1218, 2003
54. Welcker H: Untersuchungen über wachstum und bau des menschlichen Schädels. Leipzig: Engelmann, 1862
55. Wilkie AO: Craniosynostosis: Genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 6:1647-1656, 1997
56. Winston K, Beatty RM, Fischer EG: Consequences of dural defects acquired in infancy. *J Neurosurg* 59:839-846, 1983
57. Whitaker LA, Schut L, Kerr LP: Early surgery for isolated craniofacial dysostosis. Improvement and possible prevention of increasing deformity. *Plast Reconstr Surg* 60:575-581, 1977