



Sendromik Kraniosinostozlar

Syndromic Craniosynostoses

Abdurrahim TAŞ, Abdurrahman AYCAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Van, Türkiye

Yazışma adresi: Abdurrahim TAŞ ✉ drabdurrahimtas@gmail.com

ÖZ

Kraniyal sütürlerin bir veya birden fazlasının erken kapanması ya da yokluğu kraniosinostoz olarak tanımlanabilir. Sendromik ve nonsendromik olarak iki gruba ayrılabilir. Tüm kraniosinostozların %20-30'unu sendromik kraniosinostozlar oluşturur. Sendromik kraniosinostozlarda genellikle birden fazla sütürde problem vardır. Ayrıca bunlar; kardiyak, yüz, ekstremiteler, santral sinir sistemi ve trakeal malformasyonlar gibi çeşitli ekstrakraniyal disformizmler ile ilişkili kalıtsal kraniosinostoz formlarıdır. Sendromik kraniosinostozların genetik etiolojisi günümüzde hâlâ kısmen açıklanabilmiştir. Ayrıca bu hastaların tanı ve tedavisi oldukça karmaşıktır. Etkili bir tedavi için mültidisipliner yaklaşım gereklidir. Derlemede en sık görülen kraniosinostozlar ile ilişkili genetik sendromlar, bunların karakteristik özellikleri, sendroma özgü sorunlar ve tedavi önerileri kısaca özetlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kraniosinostoz, Sendromik, Genetik, Çocuklar, Fibroblast growth factor receptor (FGFR), Apert sendromu, Couzon sendromu

ABSTRACT

Early closure or absence of one or more of the cranial sutures can be defined as craniosynostosis. It can be divided 2 groups as syndromic and non-syndromic. Syndromic craniosynostoses constitute 20-30% of all craniosynostoses. Syndromic craniosynostoses usually have problems in more than one suture. They are also hereditary forms of craniosynostosis associated with various extracranial dysformisms such as cardiac, facial, extremity, central nervous system and tracheal malformations. The genetic etiology of syndromic craniosynostoses is still only partially explained today. In addition, the diagnosis and treatment of these patients is quite complex. A multidisciplinary approach is required for an effective treatment. The most common genetic syndromes associated with craniosynostoses, their characteristics, syndrome-specific problems, and treatment recommendations are briefly summarized in the review.

KEYWORDS: Craniosynostosis, Syndromic, Genetics, Children, Fibroblast growth factor receptor (FGFR), Apert syndrome, Couzon syndrome

■ GİRİŞ

Kraniyosinostoz, kafatasındaki bir veya daha fazla sütürün erken kapanmasıyla oluşan, kafatasında farklı seviyelerde şekil bozuklukları ile birlikte nörolojik, oftalmolojik ve solunumsal disfonksiyonlarına neden olabilen kraniofasyal bir malformasyondur (26). Oküler hipertelorizm, proptozis, burunun gagalanması ve orta yüz hipoplazisi, kraniosinostozun ortak yüz özelliklerindedir (23). Kraniosinostozun prevalansı

343/1.000.000 (1/2500) canlı doğumdur (7). Nonsendromik ve sendromik olarak iki gruba ayrılır. Kraniosinostozların %20-30'una neden olan, genellikle birden fazla sütürü kapatan sendromik kraniosinostozlar; ekstremiteler, kardiyak, santral sinir sistemi ve trakeal malformasyonlar gibi gelişimsel gecikmenin eşlik ettiği ekstrakraniyal fenotiplerle ilişkili kalıtsal kraniosinostoz formlarıdır (9). Sendromik kraniosinostozlar, tüm kraniosinostozların %15-30'unu oluşturur. Bunlarda

spesifik tek gen mutasyonları veya kromozom anormallikleri, tüm olguların en az %20'sinde tanımlanabilir (23,25).

Başlıca FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1 ve EFNB1 genleri olmak üzere birçok farklı genin mutasyonlarının sıklıkla sendromik kraniosinostoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24,38). Çoklu sütün tutulumu gösteren çeşitli sendromik kraniosinostozda FGFR2 geninin mutasyonları kritik olarak rol oynar. Fakat, FGFR2 mutasyonları değişken klinik ekspresyon gösterdiğinden bu gen ile ilişkili kraniosinostoz sendromları, genellikle eşlik eden ekstremiteler, deri ve yüz anomalileri gibi ekstra kranial belirtilere göre adlandırılır (24).

Kraniosinostoz ile beraberliği olan 180'den fazla sendrom tanımlanmıştır(25). Bu derlemede en sık görülen sendromlardan kısaca söz edilecektir (Tablo I).

Alpert Sendromu

İlk kez 1906 yılında Fransız Pediatrist Dr. Eugène Charles Apert (1868–1940) tarafından tanımlanan, bilateral koronal sinostoz, el ve ayaklarda kompleks sindaktili, midfasial hipoplazi, değişken mental retardasyon ve çeşitli kardiovasküler sistem anomalileri ile karakterize nadir görülen (1/100.000) konjenital bir anomalidir (2,46). Otozomal dominant bir kalıtım modu gösterebilen bu sendromun ileri baba ve anne yaşı ile ilişkisi bildirilmiştir (13,43). FGFR2 geninde %98 olguda mutasyon ve genelde de Ser252Trp (%66) veya Pro253Arg (%32) Igll ve Iglll alt birimleri arasındaki bölgede izlenmektedir (9,18). Brakisefali olarak adlandırılan bilateral koronal sinostoz vardır. Ayrıca bitemporal genişleme, büyük ön fontanel, düz bir alın ve oksipital düzleşme de en sık görülen kranial bulgulardır (Şekil 1) (11).

Korpus kollozum agenezisi, limbik, pyramidal sistem hipoplazisi gösterilmiştir. Bunlara bağlı olarak mental retardasyon görülebilir (15,28). En sık iki, üç ve dördüncü parmaklar ara-

sında olan sindaktili görülür. İkinci sıklıkta baş parmak hariç diğer parmaklarda füzyon olmasıdır (Şekil 2) (34).

Apert sendromunda tedavi; cerrahi olarak kraniosinostozun, sindaktilinin ve orta yüz anomalilerinin düzeltilmesine dayanır. Multipl sütün tutuluşunun olduğu olgularda artmış intrakranial basınca bağlı geridönüşümsüz görme problemleri olabileceğinden özellikle cerrahi düzeltme erken yapılmalıdır. Bilateral koronal sütünlerin açılması, frontoorbital ilerletme ile alının ileri alınması beyin parankimine alan kazandıracaktır (22,32).

Crouzon Sendromu

İlk kez Fransız nörolog Crouzon tarafından tanımlanmıştır (8). En sık görülen sendromik kraniosinostoz sendromudur (1/25000) (11). Bu sendromun klasik özellikleri arasında; bilateral koronal kraniosinostoz (sagittal, metopic lambdoid sütünler ile birlikte olabilir), hipertelorizm, brakisefali, zekâ geriliği, frontal çıkıntı, şaşılık, proptoz, maksiller hipoplazi, Chiari I malformasyonu, hidrosefali, dış kulak yolu kanallarının atrezisi, mandibular prognatizm bulunur (Şekil 3, 4) (9). Kraniofasial anomaliler en belirgin özellikleri olup diğer sendromik sinostozlarda olan ekstremiteler ve parmak anomalileri pek görülmez (32).

Crouzon sendromu, otozomal dominant kalıtım paterni gösteren FGFR2'nin Iglll benzeri alanındaki mutasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (37). Crouzon sendromunda da Apert sendromunda olduğu gibi baba yaşının ileri olması ile bağlantısı bildirilmiştir (14). Tedavi olarak yukarıda belirtilen Apert sendromu tedavi yöntemi uygulanmaktadır.

Muenke Sendromu

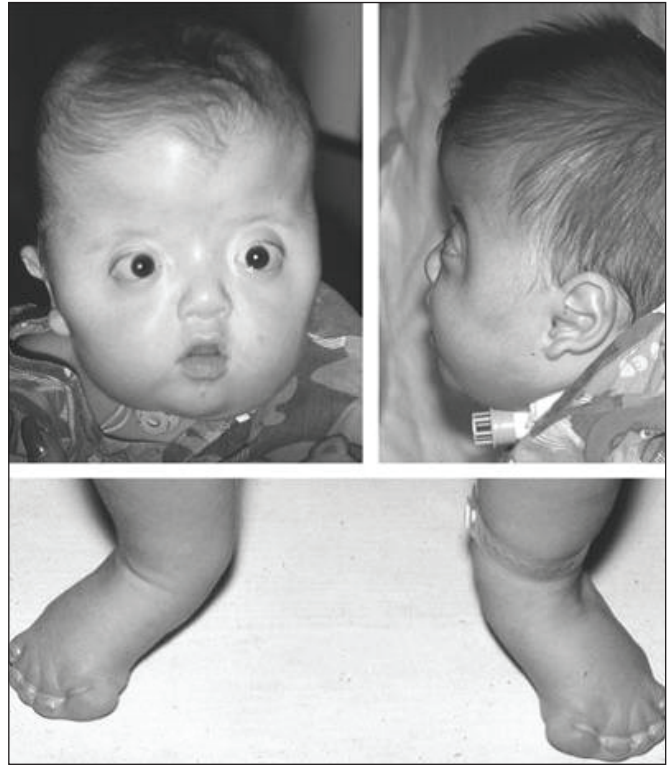
Muenke sendromu, adını fenotipten alan diğer sendromik sinostozların aksine bir genetik mutasyonun ilk raporundan alır. Mutasyon, 1/10000 insidansa sahip olan ve değişken ekspresyonlu bir otozomal dominant kalıtım modeli sergileyen

Tablo I: Kraniosinostoz ile ilişkili Yaygın Genetik Sendromlar (26)

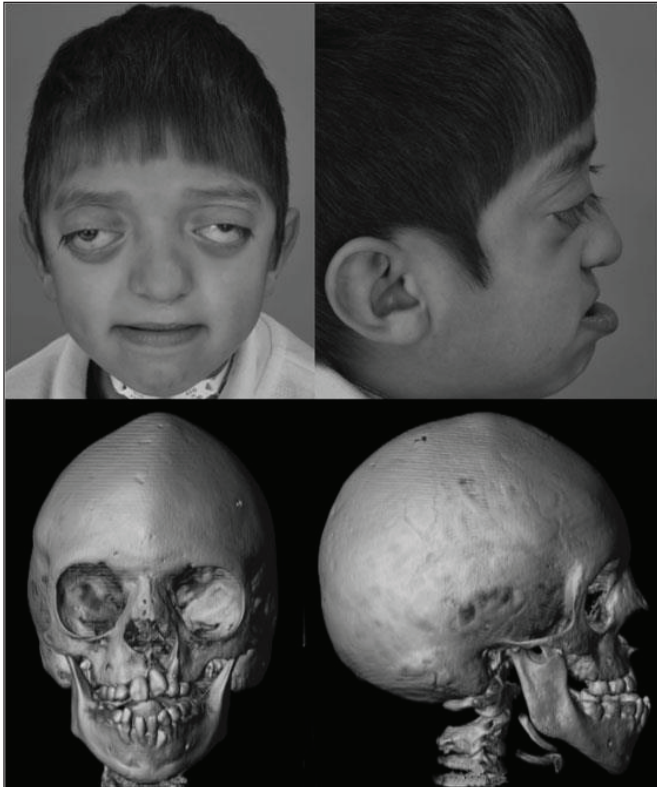
Genetik Sendrom	Gen	Kromozom	Geçiş	İlgili Sütün	El-Ayak Anomalisi
Apert Sendromu	FGFR2	10q26	Otozomal dominant	multipl	Sindaktili
Pfeiffer Sendromu	FGFR2 FGFR1	10q26 8p11.2–11.1	Otozomal dominant	multipl	Geniş ve medialde kaymış başparmak ve büyük ayak parmakları, brakidaktili
Crouzon Sendromu	FGFR2 FGFR3	10q26 4p16.3	Otozomal dominant	multipl	Normal el-ayaklar; normal zekâ
Antley-Bixler Sendromu	FGFR2 POR	10q26	FGFR2; Otozomal dominant POR; Otozomal resesif	multipl	Radyo-humeral veya radyo-ulnar sinostoz, Konjenital Adrenal Hiperplazi (POR)
Saethre-Chotzen Sendromu	TWIST1	7p21	Otozomal dominant	koronal	Pitozis, İşitme kaybı, Sindaktili
Muenke Sendromu	FGFR3 (p.Pro250Arg)	4p16.3	Otozomal dominant	koronal	Normal el-ayaklar
Kraniofrontonazal Sendrom	EFNB1	Xq12	X'e bağlı dominant	koronal	Dudak ve/veya damak yarığı, sindaktili, oluklu tırnaklar, bölünmüş burun ucu



Şekil 1: Apert sendromlu 1 aylık kız. Fotoğraflar orta yüz içbükeyliğini, aşağı eğimli palpebral fissürleri ve turribrakisefali'yi gösteriyor. Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi rekonstrüksiyonla, büyük ön fontanel ve bitemporal genişleme ile kısmi bikoronal kraniosinostozu gösterir (13).



Şekil 2: Apert sendromunun klasik özellikleri. Turribrakisefali, proptoz, orta yüz hipoplazisi ve sindaktili. Orta yüz hipoplazisi sonucu hava yolu obstrüksiyonu gelişmesi nedeniyle trakeostomi uygulanmış (3).



Şekil 3: Tedavi edilmeyen Crouzon sendromlu 6 yaşında bir erkek çocuk. Fotoğraflar exorbitizmi ve orta yüz hipoplazisini ve üç boyutlu bilgisayarlı tomografi rekonstrüksiyonları, pankraniosinostoz ve ön açık kapanışı göstermektedir (13).



Şekil 4: Crouzon tarafından açıklanan prognatizmi gösteren orijinal olgular: Maksiller hipoplazi, ekzoftalmi, papilödem ve şaşılık (19).

kromozom FGFR-3'teki bir p.pro250Arg mutasyonudur (33). Muenke sendromunun belli başlı özellikleri arasında tek veya iki taraflı koronal kraniosinostoz, konik epifizler, brakidaktili, yüksük benzeri orta falanks, karpal ve tarsal füzyonlar, sensörinöral işitme kaybı, Klippel – Feil anomalisi ve bilişsel bozukluklar sayılabilir (Şekil 5) (16). Orta hat hipoplazisi yaygın değildir. Bilateral, simetrik düşük-orta frekans paternli sensorial işitme kaybı görülür (12).

Muenke sendromunda da Crouzon ve Apert sendromunda olduğu gibi ileri baba yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

Pfeiffer Sendromu

Pfeiffer sendromu, Alman genetikçi Rudolf Arthur Pfeiffer tarafından 1964 yılında Akrocephalosyndaktylie olarak tanımlandı (35). Otozomal dominant kalıtım paterni gösteren, 1/100000 insidansı olan bir sendromik kraniosinostozdur (6). Bilateral koronal kraniosinostoz, eksorbitizm, orta yüz hipoplazisi, ayırt edici geniş başparmak, büyük ayak parmakları ve değişken yumuşak doku sindaktilisi özellikleri ile karakterizedir. Hipertelorizm, palpebral fissürler, sınıf III maloklüzyon ve gagalı bir burun deformitesi, vertebral füzyonlar da seyrekte olsa görülebilir (Şekil 6) (9). Kalvaryal ve orta yüz anomalisinin şiddetine göre 3 tipe ayrılır. Tip 1 en hafif, Tip 3 en ağır formudur (6). Pfeiffer sendromunun iki farklı gen olan FGFR1 ve FGFR2'deki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu özellik ile diğer sendromik sinostozlardan ayrılır (39).

Hidrocefali, chiari malformasyonu, epilepsinin bu sendroma eşlik ettiği bildirilmiştir (42).

Acanthosis Nigricans ile ilişkili Crouzon (Crouzonodermoskeletal syndrome)

1971 yılında yayınlanan bir makalede, akantozis zencilerindeki crouzon benzeri özellikleri olan hastaları, iyi-kötü huylu ve sendromik acanthosis nigricans ayırımını yaparken ilk defa bahsedilmiştir (10). Koronal ve sagittal kraniosinostoz, propto, orta yüz hipoplazisi ve koanal atrezi bu sendromun en belirgin özelliğidir (Şekil 7) (44). 1995'te Meyers ve ark., akondroplastik cüceliğin Gly380Arg mutasyonundan FGFR3'ün transmembran alanında sadece 11 amino asitte yeni bir A391E formasyonu tanımladı (30). Bu tanımlamayı destekler şekilde Acanthosis Nigricans'ın yokluğunda Crouzon sendromu olgularında FGFR3 (A391E) mutasyonu hakkında hiçbir olgu tanımlanmamıştır.

Literatürde günümüze kadar yaklaşık 37 olgu bildirilmiştir (21). Bu haliyle en nadir sendromik kraniosinostoz olarak düşünülse de Crouzon sendromu fenotipik benzerlikleri gerçek tanıda eksiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Bu, Acanthosis Nigricans sendromunu, sendromik kraniosinostozun en nadir formlarından biri yapıyor gibi görünse de, Crouzon sendromu ile fenotipik benzerlikler yetersiz tanıya yol açabilir.

Saethre-Chotzen Sendromu (SCS)

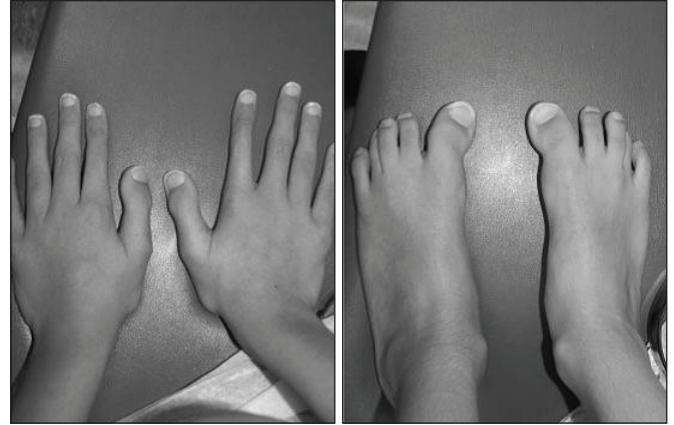
Saethre Chotzen Sendromu, heterozigot TWIST1, mutasyonu-na bağlı gelişen nadir görülen otozomal dominant geçişli bir sendromik kraniosinostozdur (1). Bu sendromda, lambdoid ve koronal sinostoz ile birlikte ptosis, aşağı yerleşimli alın saç çizgisi, fasiaal asimetri, deviyen nazal septum ve ellerde parsiyel sindaktili bulguları görülmektedir (Şekil 8) (4,15,41). Fenotip açısından SCS ve Muenke sendromu arasında benzerlikler bildirilmiştir. Fakat; pitozis, düşük saç çizgisi, küçük kulaklar ve iki ila üç sindaktili varlığı Muenke sendromunda yoktur (27).

Kraniofrontonazal Displazi

X'e bağlı dominant geçiş gösteren, kadınları daha şiddetli etkileyen bir hastalıktır (40). Hastalığın belirgin bulguları arasında, brakisefali ile koronal sinostoz ve hipertelorizm, frontonazal



Şekil 5: FGFR3 P250R'nin aracılık ettiği bilateral koronal sinostozun klasik örneği. Bu hastada ciddi iki taraflı koronal kraniosinostoz var ve önemli orta yüz hipoplazisinin yokluğunda propto görülmekte (Muenke Sendromu) (23).



Şekil 6: Geniş başparmak ve büyük ayak parmakları ve kısmi ikinci ve üçüncü ayak parmağı sindaktilisi Pfeiffer sendromu ile ilişkilidir (13).



Şekil 7: Crouzonodermoskeletal sendromda kraniofasial ve cilt bulguları. Periorbital ve perioral akantozis Nigricans. Bu hastada Crouzonodermoskeletal sendromun klasik FGFR3 (A391E) mutasyonuna sahip olduğu bulundu (3).



Şekil 8: Saethre (A) ve Chotzen (B) tarafından sırasıyla 1931 ve 1932'de açıklanan orijinal olgular. Düşük ön saç çizgisi, ptoz, yüz asimetrisi ve sapmış nazal septum (35,36).

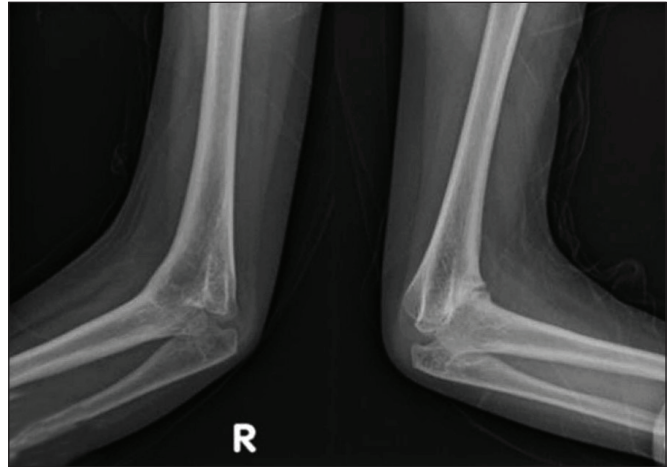
displazi, bifid burun ucu, dudak ve damak yarığı, aşağı eğimli palpebral fissürler sayılabilir. Xq12'de bulunan EFNB1 mutasyonları bu sendroma neden olmaktadır (5).

Antley-Bixler Sendromu (ABS)

Antley-Bixler sendromu (ABS), radyo-humeral veya radyo-ulnar sinostoz dahil olmak üzere ek sistemik sinostozla birlikte nadir görülen bir sendromik kraniosinostoz şeklidir (Şekil 9) (26). ABS'de görülen orta yüz hipoplazisi hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Doğuştan kalp hastalıkları ve böbrek anomalileri nadir görülebilir. ABS'ye neden olan iki gen (FGFR2 ve POR) tanımlanmıştır (31). POR mutasyonları olan hastalarda, FGFR2 mutasyonlarında olmayan, iskeletsel belirtiler ve belirsiz genital bölge ile birlikte doğuştan adrenal hiperplaziye sahiptir (47). Otozomal dominant kalıtım modelinin tersine, POR mutasyonları otozomal resesif kalıtıma sahiptir (26).

Carpenter Sendromu

Otozomal resesif geçiş gösteren, sagittal ve lambdoid suturelerin tutulduğu bir sendromik kraniosinostoz formudur (45). Polisindaktili, parsiyel yumuşak doku sindaktilesi görülebilir. Göz bulguları içerisinde aşağı doğru sarkan palpebral, epikanthal katlanma, korneal opasite, optik atrofi sayılabilir (Şekil 10) (22). Kardiyovasküler anomaliler siktir (3,17). Bu bulgulara ek olarak seyrek de olsa kısa boyun, boy kısalığı, obezite, mental defisit görülür (32).



Şekil 9: Antley-Bixler sendromunda dirsek eklemlerinin bilateral radyo-humeral sinostozisi (1).

Jackson-Weiss Sendromu

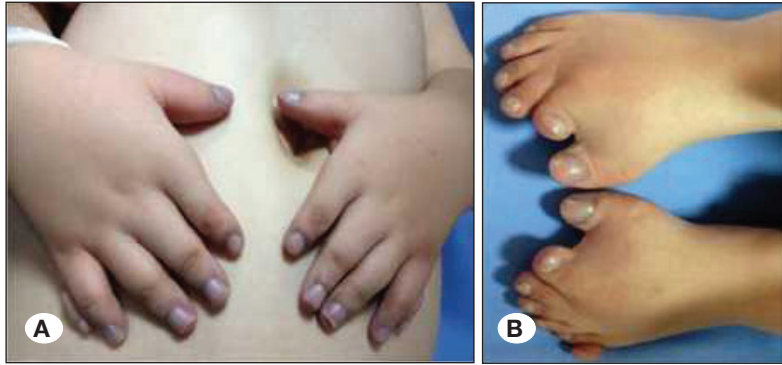
1976 yılında 138 üyenin etkilendiği büyük bir Amish akrabaları arasında, normal olmayan kraniofasial ve ayak anomalileri spektrumunun varlığını tanımladılar (20). Hipertelorizm, orta yüz hipoplazisi, proptozis, ve akrocefali gibi kranial ve göz bulguları mevcuttur. Ayak anomalileri arasında; geniş ve medial olarak sapmış ayak başparmağı, geniş ve kısa metatarsalları,

ikinci ve üçüncü ayak parmaklarının kısmi kutanöz sindaktiliye bulguları vardır. Tarsal ve metatarsal kemiklerin füzyonunu, geniş kısa ilk metatarsallar ve geniş proksimal falankslar ayak radyograflerinde görülebilir (Şekil 11).

1994 yılında ise orijinal Amish akrabasındaki bireylerde, etkilenen bölgede bir $FGFR2^{A344G}$ mutasyonu tanımlamıştır (19).

Kleeblattschadel (Yonca Yaprağı) Anomalisi

Kraniosinostozların en ağır formu olan bu sendromda, tüm sütürlerin sinostozu görülür. Trilobüle bir kafa şekli ve bal pe-teği görünümü vardı (Şekil 12A-C) (29). Kraniofasial bulgular arasında egzoftalmi, hipertelorizm, maksiller hipoplazi, çökük supraorbital kenar, düşük burun, kornea ülseri görülebilir (32). Etiyolojisi hâlen tam olarak bilinmemekle birlikte, tanato-



Şekil 10: (A) Sağ ve sol elinde kısa olan altı parmağın olduğu, çomak parmak bulunduğu (B) sağ ayağında altı, sol ayağında yedi parmağın olduğu ve sindaktili bulunduğu izlenmekte (29).



Şekil 11: Orijinal Amish akrabalarında dört nesilde etkilenen üyeler. Jackson-Weiss sendromunun geniş fenotipik değişkenliğini göstermektedir. Sağdaki fotoğrafta şiddetli iki taraflı koronal sinostoz gözlemlenirken, ortadaki fotoğrafta büyükbaba ve soldaki fotoğrafta büyük büyükbaba daha hafif kraniofasial özelliklere sahiptir. Sağdaki fotoğraftaki hastanın dayısının radyografisinde medial çivi yazısı ve navikulanın füzyonu görülmektedir (3).



Şekil 12: Kleeblattschadel deformitesi ile başvuran 1 yaşındaki bir bebeğin ön-arka (A) ve yan (B) fotoğrafları. Öne çıkan frontal ve hafif bitemporal çıkıntılara ve ayrıca kafa derisi damarlarında belirgin kan dolaşımı görülmektedir. Yüksek intrakraniyal basınç ortamında görülen tipik gözenekli kafatası anormalliklerine sahip koronal sütürlerin yokluğunu gösteren bilgisayarlı tomografi rekonstrüksiyon görüntüsü (C) (46).

forik displazilerin %40 ve Pfeiffer sendromu (tip II) olgularının %20'sinde görülür (25). Adölesan döneme varmadan ölümler bildirilmiştir.

■ SONUÇ

Genetik, gelişimsel, teratojenik, metabolik veya idiyopatik birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkan kraniosinostozun gelişimi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Sendromik kraniosinostozların etiolojisi hakkında son yüzyılda birçok genetik analiz ve tanımlama yapılmıştır. Ancak özellikle sendromik kraniosinostozlar; heterojen, karmaşık, tanı ve tedavisi zorlu bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Her sendromun doğal geçmişi, karakteristik bulguları, klinik problemleri, doğal seyri, tedavi stratejileri hakkında geniş bilgiye sahibi olmak etkili bir tedavi için gereklidir. Sendromik kraniosinostoz hastalarının tanı, tedavi ve takibinin, multidisipliner bir yaklaşımla yapılmasının zorunlu olduğu gözönüne alındığında, bunların tedavisinin birçok disiplinin profesyonel ekiplerinin olduğu üçüncü basamak ileri merkezlerde yapılması gerekir.

■ KAYNAKLAR

- American Cleft Palate-Craniofacial Association: Standards for Cleft Palate and Craniofacial Teams. 2016. Available at http://www.acpa-cpf.org/team_care/standards.
- Apert ME: De l'acrocephalosyndactylie. Bulletin de la Socié'té Desmé'decins des Ho'pitaux de Paris 23:1310,1906
- Carpenter G: Two sisters showing malformations of the skull and other congenital abnormalities. Rep Soc Study Dis Child (London) 1:110-118,1901
- Chotzen F: Eine eigenartige familiaere Entwicklungsstoerung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). Mschr Kinderheilk 55:97-122, 1932
- Ciurea AV, Toader C: Genetics of craniosynostosis: Review of the literature. J Med Life 2(1):5-17, 2009
- Cohen MM Jr: Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. Am J Med Genet 45(3):300-307, 1993
- Cohen MM Jr, MacLean RE: Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation, and management, ikinci baskı, New York: Oxford University Press, 2000
- Crouzon F: Dysostose craniofaciale hereditaire. Bull Mem Soc Med Hop Paris 33:545-555,1912
- Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV: Syndromic craniosynostosis: From history to hydrogen bonds. Orthod Craniofacial Res 10:67-81, 2007
- Curth HO: Acanthosis nigricans. Birth Defects Orig Artic Ser 7:31-39, 1971
- Derderian C, Seaward J: Syndromic craniosynostosis. Semin Plast Surg 26(2):64-75, 2012
- Doherty ES, Lacbawan F, Hadley DW, Brewer C, Zalewski C, Kim HJ, Solomon B, Rosenbaum K, Domingo DL, Hart TC, Brooks BP, Immken L, Lowry RB, Kimonis V, Shanske AL, Jehee FS, Passos Bueno MR, Knightly C, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Muenke M: Muenke syndrome (FGFR3-related craniosynostosis): Expansion of the phenotype and review of the literature. Am J Med Genet A 143A (24):3204-3215, 2007
- Erickson JD, Cohen MM Jr: A study of parental age effects on the occurrence of fresh mutations for the Apert syndrome. Ann Hum Genet (London) 38:89-96,1974
- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AO, Jabs EW: Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. Am J Hum Genet 66:768-777, 2000
- Gorlin R, Cohen MM Jr, Levin L: Syndromes with craniosynostosis in syndromes of the head and neck, üçüncü baskı, New York: Oxford University Press, 1990:520-521
- Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, Glat PM, Cassileth LB, Mayro R, Zackai EH, Muenke M: Identification of a genetic cause for isolated unilateral coronal synostosis: A unique mutation in the fibroblast growth factor receptor 3. J Pediatr 132:714-716, 1998
- Guvenc O, Cimen D, Arslan D, Guler İ: Co-occurrence of Carpenter syndrome and double outlet right ventricle. Turk Kardiyol Dern Ars 45(5):454-457, 2016
- Holmes G, Rothschild G, Roy UB, Deng CX, Mansukhani A, Basilico C: Early onset of craniosynostosis in an Apert Mouse model reveals critical features of this pathology. Dev Biol 328: 273-284, 2009
- Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, Mao JI, Charnas LR, Jackson CE, Jaye M: Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. Nat Genet 8:275-279, 1994
- Jackson CE, Weiss L, Reynolds WA, Forman TF, Peterson JA: Craniosynostosis, midfacial hypoplasia and foot abnormalities: An autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. J Pediatr 88:963-968, 1976
- Jefftha A, Stephen L, Morkel JA, Beighton P: Crouzonoder-moskeletal syndrome. J Clin Pediatr Dent 28:173-176, 2004
- Johns FR, Jane Sr JA, Lin K: Syndromic craniosynostosis. Moore AJ, Neville DW (ed), Neurosurgery, Springer: Springer Specialist Surgery Series, 2005:461-473
- Johnson D, Wilkie AO: Craniosynostosis. Eur J Hum Genet 19:369-376, 2011
- Kan SH, Elanko N, Johnson D, Cornejo-Roldan L, Cook J, Reich EW, Tomkins S, Verloes A, Twigg SRF, Rannan-Eliya S, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Wall SA, Muenke M, Wilkie AOM: Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. Am J Hum Genet 70:472-486, 2002
- Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA: Genetics of craniosynostosis. Semin Pediatr Neurol 14:150-161, 2007

26. Ko JM: Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc* 59(3):187-191, 2016
27. Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Busse-Ratzka M, Kunz J, Reinhart E, Schäfer WD, Sold J, Hoppe F, Pahnke J, Trusen A, Sörensen N, Krauss J, Collmann H: Saethre-Chatzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: Functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet* 14:39-48, 2006
28. Lefebvre A: A psychiatric profile before and after reconstructive surgery in children with Apert's syndrome. *Br J Plast Surg* 39:510-513,1986
29. Manjila S, Chim H, Eisele S, Chowdhry SA, Gosain AK, Cohen AR: History of the Kleeblattschädel deformity: Origin of concepts and evolution of management in the past 50 years. *Neurosurg Focus* 29(6):E7, 2010
30. Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW: Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nat Genet* 11:462-464, 1995
31. Miller WL: P450 oxidoreductase deficiency: A new disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations. *Trends Endocrinol Metab* 15:311-315, 2004
32. Mutluer MS: *Pediyatrik Nöroşürüjü*. Ankara: Türk Nöroşürüjü Derneği, 2014:145
33. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, Markowitz RI, Robin NH, Nwokoro N, Mulvihill JJ, Losken HW, Mulliken JB, Guttmacher AE, Wilroy RS, Clarke LA, Hollway G, Adès LC, Haan EA, Mulley JC, Cohen Jr MM, Bellus GA, Francomano CA, Moloney DM, Wall SA, Wilkie AO: A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 60(3):555-564,1997
34. Narayan H, Scott IV: Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 10:187-192,1991
35. Pfeiffer RA: Dominant hereditary acrocephalosyndactylia. *Z Kinderheilkd* 90:301-320, 1964
36. Rannan-Eliya SV, Taylor IB, De Heer IM, Van Den Ouweland AM, Wall SA, Wilkie AO: Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. *Hum Genet* 115:200-207, 2004
37. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S: Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 8:98-103,1994
38. Robin NH, Falk MJ: Craniosynostosis Syndromes (FGFR-related): Gene Reviews. Available at <http://www.genetests.org>
39. Rossi M, Jones RL, Norbury G, Bloch-Zupan A, Winter RM: The appearance of the feet in Pfeiffer syndrome caused by FGFR1 P252R mutation. *Clin Dysmorphol* 12:269-274, 2003
40. Saavedra D, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML, Cohen Jr MM: Craniofrontonasal syndrome: Study of 41 patients. *Am J Med Genet* 61:147-151, 1996
41. Saethre M: Ein Beitrag zum Turmschaedel problem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). *Dtsch Z Nervenheilk* 119:533-555, 1931
42. Saldino RM: Familial acrocephalosyndactyly (Pfeiffer syndrome). *Am J Roentgenol* 116:609-622,1972
43. Shotelersuk V, Mahatumarat C, Ittiwut C, Rojvachiranonda N, Srivuthana S, Wacharasindhu S, Tongkobpetch S: FGFR2 mutations among Thai children with Crouzon and Apert syndromes. *J Craniofac Surg* 14:101-104; discussion 105-107, 2003
44. Suslak L, Glista B, Gertzman GB, Lieberman L, Schwartz RA, Desposito F: Crouzon syndrome with periapical cemental dysplasia and acanthosis nigricans: The pleiotropic effect of a single gene? *Birth Defects Orig Artic Ser* 21:127-134, 1985
45. Temtamy SA: Carpenter's syndrome. Acrocephalopolysyndactyly: An autosomal recessive syndrome. *J Pediatr* 69:111-120, 1966
46. Tunte W, Lenz W: Zur Häufigkeit und Mutationstrates des Apert- Syndroms. *Hum Genet* 4:104-111,1967
47. Williamson L, Arlt W, Shackleton C, Kelley RI, Braddock SR: Linking Antley-Bixler syndrome and congenital adrenal hyperplasia: A novel case of P450 oxidoreductase deficiency. *Am J Med Genet A* 140A:1797-1803, 2006