

Escafocefalia: alternativa quirúrgica mediante craniectomía en letra π . A propósito de dos casos.

Dr. Daniel Fernando Feliz Naveda.
Neurocirujano. Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante.
Dr. Jorge Ludgardo Chica Ramírez (+).
Neurocirujano. Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante.
Dra. Viviana Rosario Tenezaca Ordoñez.
Pediatra. Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

RESUMEN

La escafocefalia es la craneosinostosis monosutural globalmente más común, con una etiología oscura que apunta a causas genéticas y epogenéticas, poco entendidas actualmente, pero con efectos clínicos definidos en el neurodesarrollo e imagen personal futura del infante, lo que ha determinado un exhaustivas estudio de su manejo quirúrgico y las directrices para su selección. Se analiza el enfoque y manejo quirúrgico de dos casos de escafocefalia en condiciones específicas mediante la craniectomía abierta en letra π , y revisa la literatura actualizada vignte al respecto.

PALABRAS CLAVE

Craneosinostosis, escafocefalia, indicación quirúrgica, variante, técnica.

ABSTRACT

Scaphocephaly is the most common monosutural craniosynostosis globally, with a obscure etiology that points to genetic and epogenetic causes, little understood currently, but with definite clinical effects on neurodevelopment and personal image future of the infant, which has determined an exhaustive study of its surgical

management and guidelines for their selection. The approach and surgical management of two cases are analyzed. of scaphocephaly in specific conditions by open craniectomy in letter π and review the current updated literature on the matter.

KEYWORDS:

Craniosynostosis, scaphocephaly, surgical indication, variant, technique

INTRODUCCIÓN

El tamaño del encéfalo humano, en comparación a otras especies, determina que su desarrollo y crecimiento prosigan hasta los primeros años de vida, por lo que una intrincada serie de procesos biomoleculares regulan la capacidad de deformar el cráneo en el canal de parto y después su crecimiento sostenido, a merced del creciente volumen encefálico. Las suturas craneales, son sinfibrosis que unen las placas óseas de la bóveda y permiten su crecimiento mediante su complejo óseo-membranoso y extienden su participación hasta la llamada sutura mendosal, y a partir de la cual las articulaciones pasan a ser endocondrales. (Proctor & Meara, 2019), (Garrocho, y otros, 2018)

Esto describe un origen embrionario y señalización biomolecular distintos en bóveda craneal con respecto a las articulaciones de la cara. A medida que el cerebro aumenta de volumen, las placas se separan y las suturas generan rápidamente hueso nuevo. Se produce una mineralización craneal programada que inicia en el centro de las placas óseas entre las semanas 15 y 20, la sinfibrosis crece y ambas continúan radialmente, hasta su fusión completa en la adultez. (Proctor & Meara, 2019), (Abd-El-Barr & Proctor, 2017)

El fracaso de esos procesos que controlan el desarrollo craneal causa la craneosinostosis, definida como la fusión prematura de una o más suturas craneales y que, según la teoría de Virchow (1851), induce un crecimiento compensatorio perpendicular a las suturas permeables y paralelamente a las suturas afectadas ya que el cerebro sigue su crecimiento en sentido de la menor resistencia, deformando el cráneo en patrones predecibles; genera trastornos severos en el desarrollo nervioso y de los órganos cavitarios craneales, principalmente a causa del dismorfismo e hipertensión intracraneal consecuentes. (Hinojosa, Pascual, & Martín, 2017), (Betances, Méndez, & Das, 2022), (Lin, Persing, Jane Jr., & Jane Sr., 2017)

El tipo de alteración que sufren los mecanismos de desarrollo craneal determina la manera en que la craneosinostosis se manifiesta y permite clasificarla en simple, cuando involucra una sola sutura y compleja, cuando son múltiples suturas. La presencia de factores genéticos hace posible que la alteración forme parte de anomalías que den forma a un síndrome, craneosinostosis síndrómicas, como en el síndrome de Apert, o se presente como un hallazgo aislado, craneosinostosis no síndrómicas. En todas sus formas, las craneosinostosis representan el 1/2500 nacidos vivos. Prevalencia en alza por

mutaciones de novo y factores epigenéticos predisponentes identificados. (Betances, Méndez, & Das, 2022)

Las craneosinostosis no síndrómicas representan el 75% de los casos, frente al 25% para las craneosinostosis síndrómicas. Existen importantes avances en la identificación de la genética detrás de las craneosinostosis síndrómicas, no así en las formas no síndrómicas, aunque la investigación de su manejo quirúrgico ha presentado valiosos progresos, merced a los escenarios y complicaciones que exhiben esos cuadros.

Las craneosinostosis no síndrómicas no tienen un perfil génico claramente detectado, en comparación con las formas síndrómicas; las sinostosis uni o bicoronales y multisuturales presentan una relación del 2 al 5%, con la presencia de mutaciones definidas. La sinostosis sagital y metópica, pese a ser la forma más frecuentes, con 1/5000 nacimientos, a predominio en varones, 4:1, presentan menos del 1% de relación con alteraciones génicas. Timberlake identifica el polimorfismo de nucleótido único rs1884302 ubicado a 345kb de la BMP2 como factor inhibidor del gen SMAD6 que presentó mutación positiva para riesgo de presentar sinostosis metópicas y sagitales en heterocigotos. El gen IL11RAes es un componente del receptor de IL11 y está involucrado en la transducción de señales extracelulares, relacionadas con sinostosis sagitales. (Wilkie, Johnson, & Wall, 2018), (Bin Alamer, Jimenez, & Azad, 2021), (Yilmaz, Mihci, Nur, M. Alper, & Taçoy, 2019)

Se ha identificado varios factores epigenéticos: edad paterna o materna avanzada, fenómenos mecánicos proinflamatorios y osificantes como constricción fetal por embarazo gemelar, macrosomía, embarazo postérmino, parto pretérmino y peso bajo al nacer; en

gestación: deficiencia de vitamina D, tabaquismo, ingesta fenitoína y fluconazol, hipertiroidismo, enfermedad autoinmune tiroidea y otras patologías osificantes como hipercalcemia y anemia falciforme. (Bin Alamer, Jimenez, & Azad, 2021), (Abd-El-Barr & Proctor, 2017), (Yilmaz, Mihci, Nur, M. Alper, & Taçoy, 2019), (Wu & Gu, 2019)

Con un encéfalo normal en desarrollo, la craneosinostosis y el crecimiento compensatorio consecuente alteran la compliance encefálica por constricción, y la circulación sanguínea normal, provocando isquemia tisular variable y en diferentes sectores del encéfalo, edema e hipertensión endocraneal aguda y severa o crónica y progresiva, que llevan a complicaciones según su presentación, desde muerte súbita, infartos encefálicos, a alteraciones del neurodesarrollo como retraso psicomotor, trastornos de la conducta, aprendizaje y lenguaje, trastornos convulsivos, en relación a déficits neurológicos focales o difusos. (Kajdic, Spazzapan, & Velnar, 2018), (Proctor & Meara, 2019), (Morris, 2016)

La sinostosis sagital da lugar al alargamiento craneal en sentido anteroposterior con crecimiento compensador que da al cráneo el aspecto del casco de un bote, lo que en 1860 Baer denominó escafocefalia, y presenta algunas variaciones según el compromiso sutural en su secuencia de cierre: esfenocéfalia, en la sutura metópica, leptocéfalia, más fontanela anterior y clinocéfalia, por detrás de la fontanela. La ampliación compensadora de la frente y la prolongación esférica occipital, usualmente llamada bolk o bala occipital dan una configuración característica que suelen llamar deformidad en tee de golf. (Hinojosa, Pascual, & Martín, 2017)

La escafocefalia se diagnostica por exploración clínica, cabeza en quilla, diámetro anteroposterior incrementado y

lateral acortado, protuberancias frontales y surco sagital palpable. Pueden estar presentes signos clínicos relacionados con las complicaciones citadas, según la severidad de la deformación y el tiempo transcurrido. Se debe evaluar características adicionales que sugieran un síndrome asociado, examinar signos de comorbilidad que determinen necesidad de tratamiento urgente o electivo, como forma y tensión fontanelar, constantes hemodinámicas, fondo de ojo, hitos de neurodesarrollo; o que impliquen un diagnóstico diferencial como trastornos hematológicos, metabólicos u hormonales; antecedentes familiares, trastornos obstétricos, exposición a factores epigenéticos.

La tomografía computada TC, con reconstrucción 3D es el estudio idóneo para diagnóstico por imagen. Permite evaluar todas las suturas además de posibles anomalías estructurales encefálicas. Índice cefálico, aunque se puede optar por la ultrasonografía o la resonancia magnética para evitar la irradiación pero con menos precisión en la evaluación ósea. Es fundamental evaluar el índice cefálico (IC), que se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{índice cefálico (IC)} = \frac{\text{Diámetro biparietal (BP)}}{\text{Diámetro anteroposterior (AP)}}$$

El valor indicativo de anomalía estructural clínicamente significativa es un IC menor a 0.75. (Kajdic, Spazzapan, & Velnar, 2018), (Harter & Staffenberg, 2018), (Sandoval & De Jesús, 2021)

El riesgo de muerte y lesión aguda se presenta en casos extremos. La justificación de manejo suele ser en atención a dos parámetros electivos: 1. corrección y prevención de deformidades cosméticas y 2. prevención del desarrollo anormal del cerebro. El compromiso del desarrollo cognitivo y de funciones ejecutivas en pacientes con craneosinostosis aunque aún

levanta dudas, se ha patentado en valores más bajos en la BSID II, previas a remodelamiento quirúrgico o cuando este no se realizó, en comparación con pacientes operados.

El manejo de la sinostosis sagital es quirúrgico. El objetivo principal va desde el acortamiento anteroposterior hasta una reconstrucción casi total de la bóveda craneal. La reparación puede ser un procedimiento muy grande para un niño muy pequeño por lo que la técnica debe apuntar a minimizar la invasividad, determinar la edad idónea y optimizar la anestesia y el sangrado. Históricamente, la craneotomía abierta, con la separación y remodelación ósea, ha dado paso a variantes y adiciones tecnológicas que incluyen la suturotomía endoscópica, el uso de resortes y distractores y complementos ortésicos. (Sandoval & De Jesús, 2021)

El tratamiento quirúrgico más temprano se considera que tendrá mejores resultados con mejoría funcional y morfológica mediante la liberación de la constricción cerebral. Gracias a la delgadez ósea y elasticidad craneal a los 3 meses de edad, puede contemplarse una temprana intervención endoscópica consistente en suturotomía lineal, y uso de órtesis. Una variante de craneotomía en forma de letra π mantiene el seno longitudinal cubierto, mientras se reseca hueso craneal en bandas paralelas al seno sagital y coronal, hasta la sutura lambdaídea, dibujando una letra Pi en la dura expuesta y combinándose con extensiones en hoja de barril se ha considerado igual en etapas tempranas. (Kyutoku & Inagaki, 2017), (Sandoval & De Jesús, 2021)

Sobre los 3 meses, la opción quirúrgica ha sido a un cruento remodelamiento craneal abierto, a realizarse antes del año, a una edad de preferencia menor a 6 meses, junto

con el uso de distractores de placas. El procedimiento consiste en una craneotomía en tira y remoción de la bóveda craneal con escisión de los huesos frontal, parietal y occipital, que se recortan, remodelan y fijan a distractores o coils para alejar los rebordes óseos o para futuros tiempos quirúrgicos. Varios estudios retrospectivos, sin embargo, recomiendan cirugías de remodelamiento en edades mayores, antes de los 9 y 18 meses de edad con resultados que cumplen con las justificaciones requeridas. De todas maneras mientras más cruentos sean los procedimientos, en un cráneo de más edad, las complicaciones transoperatorias potenciales y las hemorragias masivas tienen mayor riesgo de producirse así como un postoperatorio más penoso para el lactante. (Kyutoku & Inagaki, 2017)

Entre las variantes usadas en escafocefalia, una muy aplicada es la suturotomía de sinfibrosis coronales y lambdaídea permeables, Beuriat demostró la aparición de neosuturas que hablan de un comportamiento multifactorial y aún poco entendido de la osificación craneal y que influye en el resultado final y las consideraciones a tomar en la decisión quirúrgica (Beuriat & Szathmari, 2021)

Kuta y col. demostraron que la autoestima por su aspecto no se afectaba de manera significativa en los pacientes jóvenes con escafocefalia, sin corrección cosmética completa pero con adecuado BSID II, por lo que la justificación que ha de primar para el proceder quirúrgico es conservación de la morfofunción encefálica, concluye. (Beuriat & Szathmari, 2021), (Kuta, McNeely, Walling, & Bezuhly, 2017)

Presentación de casos clínicos Caso 1

Masculino de 5 meses, producto de tercera gesta a término, cesarea, a las 40 semanas, por distocia de presentación. Sin otros antecedentes. Dos meses atrás, en controles pediátricos se detecta deformidad craneal y discreto retraso motor global, por lo que acude. Despierto, activo, reactivo, funciones sensoriales preservadas para la edad. Sostiene con dificultad la cabeza, hipotonía e hiporreflexia globales, leves. Evaluación ocular y auditiva normales. Deformidad craneal, por aumento simétrico de diámetro anteroposterior, cráneo dismórfico, biotipo compatible con escafocefalia, IC menor de 70. sutura sagital palpable, fontanela triangular. Peso 9,8kg. Análisis sanguínea normal. TC simple de cráneo con reconstrucción 3D muestra integridad de arquitectura parenquimatosa, espacios de reserva patentes, signos indirectos de amoldamiento encefálico. Reconstrucción 3D muestra fusión de la sutura sagital, variante clinocefalia con confirmación de IC en 0.64. Se descarta comorbilidades, factores hereditarios y epigenéticos negados (Figura 1).

Sometido a variante de craniectomía en letra π con osteotomías en barril a los bordes. Se cruza sutura línea media por tres puntos obteniéndose dos láminas óseas de la sutura osificada sobre el seno longitudinal (Figura 2). Protocolo Intensivo por 48 horas sin novedades. El paciente permaneció con medidas ortésicas de vendaje y dispositivos acolchados. Por 6 meses. A la exploración, cumple completamente hitos de neurodesarrollo al año de edad. Por fuerza mayor, acude dos años después a control, con indemnidad de las funciones neurológicas y un IC:0.77

Figura 1. Paciente 1 Con escafocefalia, preoperatorio. A. Diagnóstico clínico. B. REconstrucción 3D evidencia fusión de sutura sagital e IC 0.64. C. Tejido encefálico indemne.



Fuente: Departamento de imagenología HFIB. Fotografía de los autores.

Figura 2. Procedimiento caso 1. Craniectomía con variante en letra Pi y osteotomías en bordes resultantes en barril. En la imagen de la derecha se refuerza los bordes para mostrar el patrón de craniectomía.



Fuente: Fotografía de los autores durante el procedimiento quirúrgico.

Figura 3. Caso 1. Control postoperatorio. A. Paciente a los 3 años. Mejoría cosmética y neurológica. B. Radiográfico, patencia de craniectomía en proceso de cierre. IC: 0.77 a los 6 meses de cirugía.



Fuente: Departamento de imagenología HFIB. Fotografía de los autores.

Caso 2

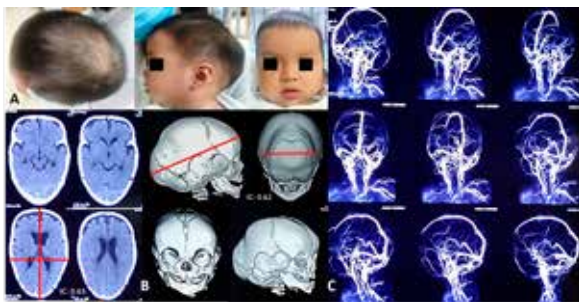
Masculino de 8 meses, producto de tercera gesta, luego de un aborto. Madre portadora de síndrome de Goldenhar, Controles prenatales regulares, ecos obstétricos reportados normales, recibe hierro y ácido fólico; leucorrea y cistitis, tratadas en el 3º trimestre. Nace a término 38 semanas, cesarea por preeclampsia, pasa al lado de la madre, no recibe inmunizaciones completas, se diagnostica hemangioma en miembro superior izquierdo; recibe tratamiento con propranolol; se descarta otros factores epigenéticos. Desde los 2 meses de edad en evaluación pediátrica seriada y durante estudio de comorbilidades, se determina deformidad craneal compatible con escafocefalia, con severa deformación occipital. Es referido en forma tardía a la especialidad.

Despierto, activo, reactivo.
Neurológicamente cumple con hitos del

desarrollo para la edad. Deformidad craneal evidencia estrechez parietotemporal posterior con engrosamiento del surco sagital y deformidad en "bala" o "bolk". Eminencias frontales laterales amplias. Analítica dentro de parámetros normales. La TC con reconstrucción 3D demostró clinocefalia en T de golf, con bolk occipital. Crecimiento compensador pronunciado a nivel frontal coronal. Se visualiza fontanela en triángulo. Configuración parenquimatosa sin anomalías, espacios de reserva apretados hacia dorsal y caudal. El IC medido tanto en la ventana parenquimatosa como a nivel de la estrechez parietal visible en 3D, arrojó un valo alrededor de 0.63. Por antecedentes de hemangioma cutáneo, se realizó una angioRMN cerebral que mostró lagunas venosas sagitales recibiendo emisarias oseas tortuosas, hallazgo importante para el plan quirúrgico (Figura 4).

Dado el grosor óseo y la gran vascularización venosa parasagital, fue necesario realizar una craniectomía en letra π con una lámina osea sagital muy amplia, con un prolijo control de hemostasia; un delgado puente coronal y uno más amplio a través de línea media, a nivel de lambda. Se hizo osteotomías periféricas en barril (Figura 5). Perioperatoiro sin complicaciones neurológicas. Postoperatorio intensivo por 5 días. Se inicia de inmediato el uso de ortesis acolchada artesanal. Paciente mantiene indemne su neurodesarrollo. Controles sucesivos con progresos sostenidos. Estudios a 10 meses de intervención evidencian mejoría estética considerable. Liberación de espacio intracraneal y un IC:0.75 (Figura 6).

Figura 4. Caso 2. A. Clínica de escafocefalia en bolk occipital. B. TC simple, encéfalo preservado. 3D, IC: 0.63. C. Angio RMN, gruesas venas emisarias sagitales.



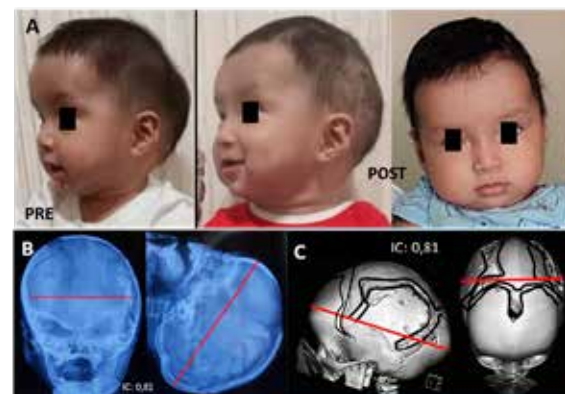
Fuente: Departamento de imagenología HFIB. Fotografía de los autores.

Figura 5. procedimiento caso 2. Craniectomía con variante en letra Pi, separación media amplia y osteotomías en bordes resultantes en barril. En la imagen de la derecha se refuerza los bordes para mostrar el patrón de craniectomía.



Fuente: Fotografía de los autores durante el procedimiento quirúrgico.

Figura 6. Caso 1. Control postoperatorio a 6 meses. A. Mejoría cosmética y neurológica, se hace un comparativo pre y postoperatorio. B. Radiográfico, patencia de craniectomía; C. marcada en TC, 3D. IC: 0.81



Fuente: Departamento de imagenología HFIB. Fotografía de los autores.

Discusión

Las craneosinostosis monosuturales, en general y las variantes sagitales, en particular, son dismorfismos frecuentes, con una etiología de la que muy poco se sabe y que apunta a causas genéticas y epogenéticas, poco estudiadas de momento. Sin embargo tienen claras las dianas terapéuticas a cuales apuntar en función de su fisiopatología y su clínica, por lo que han sido ampliamente investigadas y establecidas sus directrices. Se presenta dos casos que confrontan los lineamientos vigentes para su manejo con la técnica resolutive utilizada con modificaciones, que describe una indicación diferente a la dada. La variante de craniectomía en π se indica en pacientes menores de 3 meses, por vía endoscópica, más remodelamiento ortésico, dejando cruentas cirugías abiertas de remodelamiento con dispositivos distractores, para pacientes mayores, hasta los 18 meses. Los dos pacientes superaban

los 5 meses cuando fueron sometidos a una craniectomía en letra π abierta y con extensión mediante osteotomías en barril. El mayor, con 8 meses, presentaba anomalías venosas óseas craneales y comorbilidad que influía en una diploje significativamente más gruesa de lo normal. Ambos casos presentaron en el preoperatorio, por mucho, un IC < a 0.70. y compromiso inicial o potencial de alteración al neurodesarrollo. Por tanto ambos requerían un procedimiento que resolviera la desproporción cefálica que presentaban de forma efectiva, en un cráneo más grueso de lo esperable y con un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas, fistulares, de desgarro y lesión parenquimatosa con técnicas cruentas. Por eso se aplicó una variante que opte por una osteotomía más gentil y en un lecho quirúrgico que permita manejar hueso más grueso y osificado. El resultado fue la recuperación de un IC > 75, el control adecuado de sangrado y no haber registrado complicaciones neuroquirúrgicas para los dos casos. Una limitación de este análisis a considerar es la limitada disponibilidad de insumos y recursos tecnológicos que nos hubieran ampliado la gama de posibilidades en el proceder quirúrgico. Si embargo, esta es una razón adicional por la que destaca esta variante, pues requiere de menos implementación para su ejecución y obtener buenos resultados para el paciente. Se concluye que la variante de craniectomía abierta en letra π , con osteotomías en barril fue útil en la resolución de la escafocefalia que presentaron los casos estudiados. Se requiere un estudio ampliado del tema y es recomendable someterlo a análisis en una serie estadísticamente significativa en futuras investigaciones.

En memoria



En memoria del querido maestro y amigo Dr. Jorge Chica Ramírez (+), distinguido profesional, líder del servicio de Neurocirugía, de noble trayectoria en la institución. Su recuerdo y enseñanzas perduran.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abd-El-Barr, M., & Proctor, M. (2017). Molecular Genetics and Principles of Craniosynostosis. En R. Winn, & R. Winn (Ed.), Youmans & Winn. Neurological Surgery (7 ed., Vol. 2, págs. 1550-1555). Philadelphia: Elsevier.

Betances, E., Méndez, M., & Das, J. (8 de August de 2022). Craniosynostosis. Obtenido de StatPearls Publishing. National Library of Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544366/>

Beuriat, P., & Szathmari, A. (April de 2021). Coronal and lambdoid suture evolution following total vault remodeling for scaphocephaly. Neurosurgical Focus, E4. doi: 10.3171/2021.1.FOCUS201004.

- Bin Alamer, O., Jimenez, A., & Azad, T. (2021). Single-suture craniosynostosis and the epigenome: current evidence and a review of epigenetic principles. 50(4), E10. doi:<https://doi.org/10.3171/2021.1.FOCUS201008>
- Garrocho, A., Manriquez, L., Flores, J., Rosales, M. A., Martínez, R., & Pozos, A. (21 de Junio de 2018). Non-syndromic craniosynostosis in children: Scoping review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23(4), e421-428. doi:<https://doi.org/10.4317/medoral.22328>
- Harter, D., & Staffenberg, D. (2018). Sinostosis no sindrómica: descripción. En A. Cohen, & A. Cohen (Ed.), *Neurocirugía Pediátrica* (Y. Vitale, I. Arocha, & A. Zhennamir, Trads., Vol. 1, págs. 113-118). Caracas: AMOLCA.
- Hinojosa, J., Pascual, B., & Martín, P. (2017). Craneosinostosis monosuturales. En J. Orduna, & j. López, *Neurocirugía pediátrica. Fundamentos de patología neuroquirúrgica para pediatras* (págs. 95-104). Madrid: Ergon.
- Kajdic, N., Spazzapan, P., & Velnar, T. (2018). Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics,. *BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCE*, 18(2), 110-116. doi:<https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.2083>
- Kuta, V., McNeely, D., Walling, S., & Bezuhly, M. (19 de May de 2017). Sagittal craniosynostosis: a utility outcomes study. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*, 20(2), 113-118. doi:<https://doi.org/10.3171/2017.2.PEDS16567>
- Kyutoku, S., & Inagaki, T. (12 de April de 2017). Review of Past Reports and Current Concepts of Surgical Management for Craniosynostosis. *Neurologia Medico-chirurgica*, 57(7), 217-224. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0006
- Lin, K., Persing, J., Jane Jr., J., & Jane Sr., J. (2017). Nonsyndromic Craniosynostosis. Introduction and Single-Suture Synostosis. En R. Winn, Youmans & Winn. *Neurological Surgery* (Vol. 2, págs. 1556-1569). Philadelphia: Elsevier.
- Morris, L. (November de 2016). Nonsyndromic Craniosynostosis and Deformational Head Shape Disorders. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 24(4), 517-530. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.007>
- Proctor, M., & Meara, J. (2019). A review of the management of single-suture craniosynostosis, past, present, and future. *Journal of Neurosurgery*, 24(6), 622-631. doi:<https://doi.org/10.3171/2019.7.PEDS18585>
- Sandoval, J., & De Jesús, O. (15 de December de 2021). Scaphocephaly. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567753/>
- Wilkie, A., Johnson, D., & Wall, S. (December de 2018). Clinical Genetics of Craniosynostosis. *Current Opinions in Pediatrics*, 29(6), 622-628. doi:10.1097/MOP.0000000000000542. PMID: 28914635; PMCID: PMC5681249.
- Wu, X., & Gu, Y. (2019). Signaling Mechanisms Underlying Genetic Pathophysiology of Craniosynostosis. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 298-311. doi:10.7150/ijbs.29183
- Yilmaz, E., Mihci, E., Nur, B., M. Alper, Ö., & Taçoy, Ş. (2019). Recent Advances in Craniosynostosis. *Pediatric Neurology*, E27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2019.01.018>