



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΝΥ

ΟΔΗΓΟΣ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Επιτροπή Παιδονευροχειρουργικής και Διαταραχών ΕΝΥ

Γ. Μαρκογιαννάκης

Β. Τσιτούρας

Χ. Χαμηλός

Επιβλέποντα Μέλη Δ.Σ. ΕΝΧΕ

Α. Πρασσάς

Π. Τσιτσόπουλος

ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΗ

Νάσιος Αναστάσιος

Αλεξίου Γεώργιος

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Η συνδρομική κρανιοσυνοστέωση αποτελεί μία σπάνια μορφή κρανιοσυνοστέωσης. Πρόκειται για μία ετερογενή ομάδα γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την ανάπτυξη του σκελετού, με κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών. Περισσότερα από 200 σύνδρομα έχουν συσχετισθεί με κρανιοσυνοστέωση, κι έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 50 γονίδια υπεύθυνα για την εμφάνιση των συνδρόμων αυτών. Η διάγνωση τους στηρίζεται στον ενδεδειγμένο κλινικό έλεγχο των ασθενών, στους οποίους εγείρετε υψηλή κλινική υπόνοια συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης, κι ολοκληρώνεται μετά από στοχευμένο παρακλινικό έλεγχο. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών αποτελεί μία πρόκληση στην παιδονευροχειρουργική κοινότητα και βασίζεται στην συνεργασία πολλών ειδικοτήτων, με στόχο το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα.

Λέξεις Κλειδιά

Συνδρομική Κρανιοσυνοστέωση, Σύνδρομο Crouzon, Σύνδρομο Apert, Σύνδρομο Pfeiffer, Σύνδρομο Saethre-Chotzen, Σύνδρομο Muenke

Εισαγωγή

Ο όρος κρανιοσυνοστέωση αναφέρεται στην πρώιμη σύγκλειση των ραφών των οστών του κρανίου (Greenberg, 2020). Η πρώιμη αυτή σύγκλειση μπορεί να αφορά μία ή και περισσότερες ραφές του κρανίου (Governale, 2015). Οι ραφές του κρανίου αποτελούν αρθρικές επιφάνειες με τις οποίες συνενώνονται τα οστά του κρανίου κατά την ενδομήτριο ζωή και κατά τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση και συμβάλλουν στη φυσιολογική ανάπτυξη του κρανίου και κατά συνέπεια και του εγκεφάλου. Η πρώιμη σύγκλειση των ραφών αυτών προκαλείται από την οστεοποίηση αυτών των αρθρικών επιφανειών με αποτέλεσμα την αδυναμία φυσιολογικής ανάπτυξης του κρανίου. Η πρόωρη σύγκλειση μίας ραφής διακόπτει την ανάπτυξη του κρανίου κάθετα προς τη ραφή κι οδηγεί στην ανάπτυξη του κρανίου παράλληλα προς τη ραφή τροποποιώντας έτσι το φυσιολογικό σχήμα του κρανιακού θόλου (Greenberg, 2020). Η κρανιοσυνοστέωση συνεπώς, οδηγεί σε παραμόρφωση του φυσιολογικού σχήματος του θόλου του κρανίου. Αυτή η διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του κρανίου μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές της φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου και σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με αυτήν. Η κρανιοσυνοστέωση μπορεί να παρουσιάζεται με δύο διαφορετικές μορφές, ως μη συνδρομική ή ως συνδρομική κρανιοσυνοστέωση (Drymalski D, 2011). Η μη συνδρομική κρανιοσυνοστέωση εμφανίζεται σποραδικά ως μεμονωμένη διαταραχή, ενώ η συνδρομική κρανιοσυνοστέωση εμφανίζεται σε συνδυασμό με άλλες γενετικές ανωμαλίες και κλινικά σύνδρομα. Το παρόν κεφάλαιο επρόκειτο να παρουσιάσει τις περιπτώσεις συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης.

Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Στοιχεία Γενετικής

Η συνδρομική κρανιοσυνοστέωση εμφανίζεται σπάνιως κι αφορά περίπου 1/25,000-30,000 (Wang JC, 2016) γεννήσεις, συγκριτικά με τη γενική επίπτωση των

κρανιοσυνοστεώσεων που αφορούν περίπου 0,4-0,6/1,000 γεννήσεις (Lattanzi W, 2017). Η συνδρομική κρανιοσυνοστέωση έχει συνδεθεί με πολλές γενετικές ανωμαλίες και με πολλά σύνδρομα. Τα περισσότερα από αυτά περιλαμβάνουν πρώιμη σύγκλειση πολλαπλών ραφών του θόλου του κρανίου, πολλαπλές κρανιοπροσωπικές δυσμορφικές εκδηλώσεις και πολλαπλές άλλες σκελετικές ανωμαλίες. Έτσι η συνδρομική κρανιοσυνοστέωση ομοιάζει με μία γενικευμένη διαταραχή ανάπτυξης του σκελετού (Persing JA, 2011). Οι φαινοτυπικές αυτές ομοιότητες που εμφανίζονται στις περιπτώσεις συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης έχουν κοινή γενετική βάση. Υπάρχουν συγκεκριμένα γονίδια που επηρεάζουν σημαντικά την ανάπτυξη των οστών, του σκελετού και κατά συνέπεια και του κρανίου και του προσώπου. Μεταλλάξεις και διαταραχές στην έκφραση αυτών των γονιδίων μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές της ανάπτυξης του σκελετού (Drymalski D, 2011). Αν και η κρανιοσυνοστέωση μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια μεταλλάξεων πολλαπλών γονιδίων, οι περισσότερες περιπτώσεις συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης οφείλονται σε μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων, του *FGFR* (*Fibroblast Growth Factor Receptor* = υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών) και του *TWIST* (Drymalski D, 2011). Τα σύνδρομα που σχετίζονται πιο συχνά με την συνδρομική κρανιοσυνοστέωση είναι τα σύνδρομα *Crouzon*, *Apert*, *Pfeiffer*, *Saethre-Chotzen* και *Muenke*.

Σύνδρομο Κρανιοσυνοστέωσης – Κλινικές Εκδηλώσεις

Σύνδρομο *Crouzon*

Το σύνδρομο *Crouzon* περιλαμβάνει πολλαπλά κλινικά χαρακτηριστικά κρανιοπροσωπικής δυσμορφίας. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του συνδρόμου αποτελεί η σπάνια συνύπαρξη άλλων σκελετικών διαταραχών, εκτός αυτών του κρανίου και του προσώπου (Derderian C, 2012). Η επίπτωση του συνδρόμου ανέρχεται περίπου στις 1/25,000 γεννήσεις (Derderian C, 2012). Η αιτιολογία του συνδρόμου σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου του *FGFR-2* κι εμφανίζει αυτοσωμικό επικρατή

χαρακτήρα κληρονομικότητας (Sawh-Martinez R, 2019). Χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν η βραχυκεφαλία (μειωμένη προσθιοπίσθια διάμετρος της κεφαλής – μειωμένη απόσταση μεταξύ μετώπου και ινίου), η υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου (υποπλασία της άνω γνάθου) κι ο εξόφθαλμος (προβολή του οφθαλμικού βολβού εκτός των ορίων του οφθαλμικού κόγχου) (Gaur A, 2017). Άλλα συχνά απαντώμενα κλινικά χαρακτηριστικά αποτελούν ο υπερτελορισμός (αυξημένη απόσταση μεταξύ των οφθαλμικών κόγχων, πέραν του φυσιολογικού), ο στραβισμός (διαταραχή της ευθυγράμμισης των αξόνων οράσεως των οφθαλμών κατά την προσήλωση του βλέμματος σε συγκεκριμένο στόχο), το προεξέχον ραμφοειδές ριζορρίνιο, η επιπέδωση της μεσότητας του προσώπου, οι εισέχουσες παρειές, η χαμηλή πρόσφυση των ώτων, η υποδοντία (έλλειψη ενός ή περισσότερων οδόντων) ή οι υπεράριθμοι οδόντες, ο οδοντικός συνωστισμός κι ο προγναθισμός της κάτω γνάθου (η προεξέχουσα κάτω γνάθος) με ατελή σύγκλειση των οδόντων (Ahmed I, 2009). Το πιο σύνηθες πρότυπο κρανιοσυνοστέωσης του συνδρόμου *Crouzon* είναι η αμφιστεφανιαία κρανιοσυνοστέωση (Gaur A, 2017). Σε πολλές περιπτώσεις αφορά πολλαπλές ραφές του κρανίου, ακόμη κι εκείνες της βάσεως του κρανίου (Ahmed I, 2009). Η στεφανιαία, η οβελιαία κι η λαμβδοειδής ραφή εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού πρώιμη οστεοποίηση στους περισσότερους ασθενείς. Οι κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες του συνδρόμου μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές της υγείας των ασθενών αυτών (Smyth MD, 2011). Λόγω του εξόφθαλμου οι ασθενείς πάσχουν συχνά από επιπεφυκίτιδα κι από κερατίτιδα εξ εκθέσεως, καθώς κι από διαταραχές της οπτικής οξύτητας. Η υποπλασία της άνω γνάθου μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές λήψεως τροφής καθώς και σε δυσπλασία του αεραγωγού με συνοδές αναπνευστικές διαταραχές (Gaur A, 2017). Οι πιο σοβαρές επιπλοκές αφορούν την ανάπτυξη του εγκεφάλου των ασθενών αυτών. Το σύνδρομο *Crouzon* έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσεως σε σύγκριση με άλλες μορφές συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης (Gault DT, 1992). Άλλες εγκεφαλικές διαταραχές που μπορούν να εμφανιστούν είναι η δυσπλασία *Chiari* τύπου *I*, η ατροφία του οπτικού νεύρου, ο υδροκέφαλος και η συριγγομυελία (Smyth MD, 2011) και το σύνδρομο Dandy-Walker (Alexiou GA, 2010). Παρά τις

πολλαπλές μορφές δυσπλασίας που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, συνήθως δεν εμφανίζουν νοητικές διαταραχές (Kreiborg S, 1981).

Σύνδρομο *Apert*

Η πιο χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση του συνδρόμου *Apert* είναι η πυργοβραχυκεφαλία (αυξημένη κεφαλουραία διάμετρος κεφαλής, μειωμένη προσθιοπίσθια διάμετρος κεφαλής) (Derderian C, 2012). Εμφανίζεται περίπου σε 1/100,000 γεννήσεις (Derderian C, 2012), οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *FGFR-2* κι ακολουθεί αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονομικότητας (Sawh-Martinez R, 2019). Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί με αμφιστεφανιαία κρανιοσυνοστέωση ή και πανσυνοστέωση. Οι ασθενείς αυτοί έχουν χαρακτηριστικά μεγάλη ανοιχτή πρόσθια πηγή (Smyth MD, 2011). Κοινά χαρακτηριστικά με το σύνδρομο *Crouzon* αποτελούν ο εξόφθαλμος, ο υπερτελορισμός και η υποπλασία της άνω γνάθου (Kreiborg S, 1998). Οι εγκεφαλικές διαταραχές του συνδρόμου *Apert* περιλαμβάνουν αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσεως, δυσπλασία *Chiari* τύπου *I*, υδροκεφαλία, υποπλασία του μεσολοβίου και κύστη του διαφανούς διαφράγματος (Smyth MD, 2011). Χαρακτηριστική εκδήλωση του συνδρόμου αποτελεί η συνδακτυλία (συνένωση των δακτύλων των άκρων) που εμφανίζεται συμμετρικά στα άνω και κάτω άκρα και συνήθως περιλαμβάνει το 2^ο, 3^ο, και 4^ο δάκτυλο, καθώς κι άλλες ορθοπαιδικές διαταραχές συνοστέωσης μακρών οστών, όπως η βραχιονοκερκιδική συνοστέωση που εμφανίζεται με βραχέα άνω άκρα (Greenberg, 2020). Οι ασθενείς με σύνδρομο *Apert* εμφανίζουν σημαντικές μαθησιακές δυσκολίες, νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές (Mathijssen I, 2017).

Σύνδρομο *Pfeiffer*

Το σύνδρομο *Pfeiffer* επίσης αποτελεί μία μορφή κρανιοπροσωπικού συνδρόμου που συνδυάζεται με άλλες σκελετικές ανωμαλίες, κυρίως των άκρων (Smyth MD, 2011). Εμφανίζεται περίπου σε 1/100,000 γεννήσεις (Derderian C, 2012), οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *FGFR-2* κι ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονομικότητας (Sawh-Martinez R, 2019). Υπάρχουν περιπτώσεις που οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *FGFR-1* κι εμφανίζουν λιγότερο σοβαρές φαινοτυπικές εκδηλώσεις (Muenke M, 1994). Όπως και στο σύνδρομο *Apert*, ο βαθμός κρανιοσυνοστέωσης μπορεί να ποικίλλει από αμφιμετωπιαία κρανιοσυνοστέωση, έως πανσυνοστέωση οδηγώντας έτσι σε ποικιλία φαινοτυπικών εκδηλώσεων όσον αφορά τη σοβαρότητα των εκδηλώσεων του συνδρόμου (Drymalski D, 2011). Τα κλινικά ευρήματα του σκελετού του προσώπου περιλαμβάνουν πυργοβραχυκεφαλία, εξόφθαλμο, υπερτελορισμό, στραβισμό, υποπλασία της άνω γνάθου και προγναθισμό της κάτω γνάθου (Drymalski D, 2011). Οι διαταραχές του σκελετού των άκρων είναι μικρότερης βαρύτητας αυτών του συνδρόμου *Apert* και περιλαμβάνουν ευρείς αντίχειρες και ευρείς μεγάλους δακτύλους, μερική συνδακτυλία των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων και βραχιονοκερκιδική συνοστέωση (Smyth MD, 2011). Το σύνδρομο σχετίζεται με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και περιπτώσεις υδροκεφάλου σε κάποιους ασθενείς (de Jong T, 2010). Όσον αφορά τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων έχουν περιγραφεί τρεις τύποι του συνδρόμου, ο τύπος I (πιο συχνός) που περιλαμβάνει τα ανωτέρω χαρακτηριστικά, ο τύπος II που σχετίζεται με σοβαρότερου βαθμού κρανιοσυνοστέωση, με χαρακτηριστική εκδήλωση την εμφάνιση τριλοβωτής κεφαλής (κεφαλή δίκην "τριφυλλιού"), κι ο τύπος III που περιλαμβάνει πολλαπλές ανωμαλίες, πανσυνοστέωση κι εμφανίζει μειωμένα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών αυτών (Cohen, 1993).

Σύνδρομο *Saethre-Chotzen*

Το σύνδρομο *Saethre-Chotzen* επίσης περιλαμβάνει ποικιλία φαινοτυπικών εκδηλώσεων. Εμφανίζεται περίπου σε 1/25,000 με 50,000 (Derderian C, 2012) γεννήσεις κι οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *TWIST-1*, κληρονομούμενο κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (Sawh-Martinez R, 2019). Χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν η βραχυκεφαλία ή η πλαγιοκεφαλία (αποτέλεσμα αμφιστεφανιαίας ή μονοστεφανιαίας συνοστέωσης αντιστοίχως), η χαμηλή μετωπιαία γραμμή τριχοφυίας, ο εξόφθαλμος, η αμφοτερόπλευρη βλεφαρόπτωση, το προεξέχον ριζορρίνιο, το μικρό μέγεθος των ώτων κι η ασυμμετρία του προσώπου (Smyth MD, 2011). Οι σκελετικές δυσμορφίες των άκρων περιλαμβάνουν μερική συνδακτυλία και βραχυδακτυλία (βραχεία – μικρού μήκους δάκτυλα) (Drymalski D, 2011). Εν αντιθέσει με τα προαναφερθέντα σύνδρομα κρανιοσυνοστέωσης, οι κλινικές εκδηλώσεις των κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών και των εγκεφαλικών διαταραχών είναι ηπιότερες στο σύνδρομο *Saethre-Chotzen*, όπως κι η σοβαρή υποπλασία της μεσότητας του προσώπου είναι λιγότερη συχνή σε αυτούς τους αθενείς (de Jong T, 2010).

Σύνδρομο *Muenke*

Το σύνδρομο *Muenke* εμφανίζεται περίπου σε 1/30,000 (Derderian C, 2012) γεννήσεις, οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *FGFR-3* κι ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονομικότητας (Sawh-Martinez R, 2019). Χαρακτηριστικά ευρήματα του συνδρόμου αποτελούν η μονοστεφανιαία ή αμφιστεφανιαία κρανιοσυνοστέωση, η συμμετρική αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήριο βαρυκοΐα, η καθυστέρηση της φυσιολογικής ανάπτυξης του σκελετού, το προεξέχον μέτωπο, η βραχυδακτυλία, η εμφάνιση των μέσων φαλάγγων δικήν “δακτυλήθρας”, καθώς κι οι συνοστεώσεις καρπών και ταρσών (Drymalski D, 2011). Στο σύνδρομο *Muenke* είναι σπάνια η εκδήλωση σοβαρών

κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών όπως η υποπλασία της άνω γνάθου, καθώς επίσης σπάνια είναι κι η εκδήλωση νοητικών διαταραχών, μαθησιακών δυσκολιών ή η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσεως (de Jong T, 2010).

Διάγνωση – Κλινικός και Παρακλινικός Έλεγχος

Η διάγνωση της συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης περιλαμβάνει ένα συνδυασμό κλινικών και παρακλινικών στοιχείων που οδηγούν στην οριστική διάγνωση. Η διάγνωση συνήθως τίθεται κατά το πρώτο έτος της ζωής. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος ξεκινά με τη λήψη προσεκτικού ιστορικού των ασθενών που υπάρχει υπόνοια συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης (Johnson D, 2011). Αναζητώνται στοιχεία παθολογικών σχημάτων κεφαλής στο οικογενειακό ιστορικό, προβλημάτων κατά την κύηση, όπως ολιγοϋδράμνιο, πιθανής έκθεσης σε τερατογόνους παράγοντες και πιθανών προβλημάτων κατά τον τοκετό. Η κλινική εξέταση στοχεύει στην αναγνώριση δυσμορφικών στοιχείων του προσώπου (υποπλασία άνω γνάθου, υπερτελορισμός), στην αξιολόγηση της περιμέτρου της κεφαλής και στη μέτρηση του κεφαλικού δείκτη και κυρίως στην αξιολόγηση του σχήματος της κεφαλής. Αξιολογείται το σχήμα, η τάση και η κατάσταση των πηγών (ανοικτή ή κλειστή) και ψηλαφώνται οι ραφές του θόλου του κρανίου. Αναζητώνται ειδικά κλινικά ευρήματα όπως η ύπαρξη συνδακτυλίας του συνδρόμου *Apert* ή η ύπαρξη ευρέων αντιχειρών με κερκιδική απόκλιση του συνδρόμου *Pfeiffer* (Drymalski D, 2011). Οι ασθενείς υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση, όπου μέσω αυτής αξιολογείται και η κατάσταση της ενδοκρανιακής πίεσεως, αξιολογώντας την ύπαρξη ή μη οιδήματος των οπτικών θηλών κατά τη βυθοσκόπηση, καθώς και της κατάστασης του οπτικού νεύρου για πιθανή ύπαρξη ατροφίας αυτού (Governale, 2015). Σε περιπτώσεις όπου τα κλινικά ευρήματα δεν επαρκούν για την ασφαλή διάγνωση κάποιου συνδρόμου κρανιοσυνοστέωσης, χρησιμοποιούνται απεικονιστικές μέθοδοι για να συνδράμουν σε αυτή. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου με τρισδιάσταση ανασύνθεση των εικόνων *CT-3DR (Computed tomography – 3 dimensional reconstruction)*, αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανάδειξη των

ραφών του κρανίου λεπτομερώς (Tartaro A, 1998). Οι απλές ακτινογραφίες κρανίου αδυνατούν να απεικονίσουν με την ίδια σαφήνεια τις ραφές του κρανίου, γι' αυτό και δεν χρησιμοποιούνται ως απεικονιστικό εργαλείο όταν υπάρχει υψηλή κλινική υπόνοια συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περιπτώσεις ανοιχτών πηγών και να προσφέρει πληροφορίες για πιθανές συνυπάρχουσες ενδοκρανιακές βλάβες. Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση της απλής μη συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης κατά την ενδομήτριο ζωή (Stelnicki EJ, 1997). Για την αξιολόγηση των πιθανών ενδοκρανιακών διαταραχών που μπορεί να συνυπάρχουν στις περιπτώσεις συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης, η εξέταση εκλογής είναι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου *MRI (Magnetic Resonance Imaging)* (Kim HJ, 2016). Η *MRI* μπορεί να αναδείξει ευκρινώς την κατάσταση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, παθολογικά ευρήματα όπως κοιλιομεγαλία, υδροκεφαλία, υποπλασία του μεσολοβίου, κύστη του διαφανούς διαφράγματος και δυσπλασία *Chiari*. Η διάγνωση των συνδρόμων κρανιοσυνοστέωσης επιβεβαιώνεται με την διενέργεια γενετικών εξετάσεων, που στοχεύουν στην ανίχνευση μεταλλάξεων των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση αυτών των συνδρόμων (*FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, TWIST*) (Twigg SR, 2015).

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των ασθενών με συνδρομική κρανιοσυνοστέωση περιλαμβάνει μία πολυπαραγοντική προσέγγιση (Buchanan EP, 2017). Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη της φυσιολογικής ανάπτυξης του εγκεφάλου. Για το λόγο αυτό, πρωταρχικός στόχος είναι η αύξηση του ενδοκρανιακού χώρου, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδοκρανιακής υπέρτασης, και να μορφοποιηθεί κατάλληλα το σχήμα το κεφαλής (Esparza J, 2008). Ωστόσο, η διατήρηση της ενδοκρανιακής πίεσεως σε φυσιολογικά επίπεδα δεν είναι ο μοναδικός στόχος της θεραπείας. Λαμβάνεται μέριμνα για την αντιμετώπιση συστηματικών διαταραχών, που αφορούν την αναπνευστική λειτουργία, τη σίτιση, την όραση, την ακοή καθώς και τη φυσιολογική νοητική, συναισθηματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη των

ασθενών αυτών (Johnson D, 2011). Στο πλαίσιο της πολυσυστηματικής αντιμετώπισης, συχνά παραπέμπονται σε ιατρούς λοιπών χειρουργικών ειδικοτήτων, ώστε να αντιμετωπιστούν ειδικές συνυπάρχουσες κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, ορθοδοντικές διαταραχές και παραμορφώσεις των άκρων (Sawh-Martinez R, 2019). Όσον αφορά την συνδρομική κρανιοσυνοστέωση, λόγω του υψηλού κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών, η θεραπεία είναι κυρίως χειρουργική και παρέχεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, από τη στιγμή της διάγνωσης (Governale, 2015). Στις περιπτώσεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης η χειρουργική θεραπεία παράσχεται άμεσα, ενώ στις λοιπές περιπτώσεις με φυσιολογική ενδοκρανιακή πίεση, η βέλτιστη περίοδος αντιμετώπισης ορίζεται ηλικιακά μεταξύ των 6 και 12 μηνών (Utria AF, 2015). Η χειρουργική αποκατάσταση της συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης περιλαμβάνει ανοιχτές χειρουργικές τεχνικές καθώς κι ενδοσκοπικά υποβοηθούμενες τεχνικές ακολουθούμενες συχνά από τη χρήση ειδικών διαμορφωτικών κρίνων στη μετεγχειρητική περίοδο (Chong S, 2016). Οι χειρουργικές τεχνικές στοχεύουν στην αύξηση του όγκου του κρανιακού θόλου και στην αναδιαμόρφωση του σχήματος της κεφαλής. Οι μέθοδοι αυτές περιλαμβάνουν εκτομή των οστεοποιημένων ραφών, εκτομή τμημάτων οστού του κρανιακού θόλου (κρανιεκτομία) κι αναδιαμόρφωση αυτού. Συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές αποτελούν η μετωποκογχική προώθηση (*FOA – Fronto-orbital Advancement*), η οπίσθια επέκταση του κρανιακού θόλου (*PVE – Posterior Vault Expansion*), η οπίσθια εξ αποσπάσεως οστεογένεση του κρανιακού θόλου (*PVD – Posterior Vault Distraction*) και η υποβοηθούμενη με ελατήριο κρανιοπλαστική (*SAC – Spring-assisted Cranioplasty*) (Derderian C, 2012). Η επιλογή της τεχνικής βασίζεται στην ηλικία του ασθενούς, η οποία καθορίζει τις ιδιότητες του οστίτη ιστού του κρανίου και το βαθμό ελαστικότητας ή ανελαστικότητας αυτού, στην ύπαρξη ή όχι αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσεως, καθώς και στη μορφή της κρανιοσυνοστέωσης, δηλαδή στον αριθμό και στο μοτίβο των ραφών που εμφανίζουν πρόωπη οστεοποίηση. Τις κυριότερες επιπλοκές της χειρουργικής θεραπείας της κρανιοσυνοστέωσης αποτελούν η μετεγχειρητική υπερθερμία, η διεγχειρητική αιμορραγία, η εμφάνιση μετεγχειρητικού υποδορίου αιματώματος, η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος και η διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Esparza, 2008). Κλειδί στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών αποτελεί η στενή

μετεγχειρητική παρακολούθησή τους. Πρέπει να ελέγχεται τακτικά η μετεγχειρητική πορεία, η ανάπτυξη του σχήματος της κεφαλής και του εγκεφάλου του ασθενούς, ώστε αποκλίσεις από τη ομαλή κλινική πορεία να ανιχνεύονται συντόμως κι οι ασθενείς να λαμβάνουν το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alexiou GA, et al, 2010. Dandy-Walker malformation in Crouzon syndrome. *J Child Neurol.*, Issue 25 pp. 653.
2. Ahmed I, A. A., 2009. Diagnosis and evaluation of Crouzon syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.*, Issue 19, pp. 318-20.
3. Buchanan EP et al, 2017. Multidisciplinary care of craniosynostosis. *J Multidiscip Healthc.*, Issue 10, p. 263–270.
4. Chong S et al, 2016. Minimally Invasive Suturectomy and Postoperative Helmet Therapy : Advantages and Limitations. *J Korean Neurosurg Soc*, Issue 59, pp. 227-32.
5. Cohen, M. J., 1993. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am. J. Med. Genet.*, Issue 45, pp. 300-307.
6. de Jong T et al, 2010. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. *Plast Reconstr Aesthet Surg.*, Issue 63, pp. 1635-41.
7. Derderian C, S. J., 2012. Syndromic Craniosynostosis. *Semin Plast Surg.*, Issue 26, pp. 64-75.
8. Drymalski D, P. M., 2011. Genetics of Craniosynostosis. In: *Youmans Neurological Surgery*. s.l.:Saunders (Elsevier), pp. 1936-1939.
9. Esparza J et al, 2008. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugia (Astur).*, Issue 19, pp. 509-29.
10. Esparza, J. H. J., 2008. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. *Childs Nerv Syst*, Issue 24, p. 1421–1430.
11. Gault DT et al, 1992. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.*, Issue 90, pp. 377-81.
12. Gaur A et al, 2017. Crouzon syndrome: A comprehensive review and case report. *J NTR Univ Health Sci*, Issue 6, pp. 114-7.
13. Governale, L. S., 2015. Craniosynostosis. *Pediatric Neurology*, Issue 53, pp. 394-401.
14. Greenberg, 2020. *Handbook of Neurosurgery*. 9th ed. s.l.:Thieme Medical Publishers.
15. Johnson D, W. A., 2011. Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet.*, Issue 19, pp. 369-76.
16. Kim HJ et al, 2016. Craniosynostosis : Updates in Radiologic Diagnosis. *J Korean Neurosurg Soc.*, Issue 59, p. 219–226.
17. Kreiborg S, C. M. J., 1998. Is craniofacial morphology in Apert and Crouzon syndromes the same?. *Acta Odontol Scand.*, Issue 56, pp. 339-41.

18. Kreiborg S, P. S., 1981. Craniofacial growth in premature craniofacial synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg.*, Issue 15, pp. 171-86.
19. Lattanzi W et al, 2017. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet A.*
20. Mathijssen I et al, 2017. Letter to the Editor. Raised intracranial pressure and cognitive delay in craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr.*, Issue 20, pp. 498-502.
21. Muenke M et al, 1994. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet.*, Issue 8, pp. 269-74.
22. Persing JA et al, 2011. Craniosynostosis. In: *Youmans Neurological Surgery*. s.l.:Saunders (Elsevier), pp. 1940-1954.
23. Sawh-Martinez R, S. D., 2019. Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg.*, Issue 46, pp. 141-155.
24. Smyth MD et al, 2011. Syndromic Craniosynostosis. In: *Youmans Neurological Surgery*. s.l.:Saunders (Elsevier), pp. 1955-1968.
25. Stelnicki EJ et al, 1997. Ultrasonic prenatal diagnosis of coronal suture synostosis. *J Craniofac Surg.*, Issue 8, pp. 252-8.
26. Tartaro A et al, 1998. Optimization and diagnostic accuracy of computerized tomography with tridimensional spiral technique in the study of craniostenosis. *Radiol Med.*, Issue 96, pp. 10-17.
27. Twigg SR, W. A., 2015. A Genetic-Pathophysiological Framework for Craniosynostosis. *Am J Hum Genet.*, Issue 97, p. 359–377.
28. Utria AF et al, 2015. The importance of timing in optimizing cranial vault remodeling in syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.*, Issue 135, pp. 1077-1084.
29. Wang JC, N. L. D. J., 2016. Syndromic Craniosynostosis. *Facial Plast Surg Clin North Am.*