

ความพิการของกะโหลกศีรษะและใบหน้าแต่กำเนิด

ภัทรา ตันติภาสวสิน ท.บ.*, ดักลาส พี ซินส์ ท.บ.** , กาลี อี กาลิ, ท.บ. พบ.***, วิจิตร ธารานนท์ ทบ.****, สิทธิชัย ตันติภาสวสิน ท.บ.*****

บทคัดย่อ

ความพิการของกะโหลกศีรษะและใบหน้าแต่กำเนิด ส่งผลต่อพัฒนาการและการเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะและใบหน้าทำให้ศีรษะและใบหน้าผิดรูป กระทั่งต่อพัฒนาการของสมอง และถ้าความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มสูงขึ้น จะรบกวนการไหลเวียนของระบบเลือดและน้ำไขสันหลังในสมอง ความผิดปกติเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดจากการที่รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ความรุนแรงของความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและพัฒนาการของสมอง ขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วย จำนวนและตำแหน่งของรอยประสานกะโหลกศีรษะที่เกี่ยวข้อง พบอัตราอุบัติการณ์ระหว่าง 1 ใน 2,100 ถึง 1 ใน 2,500 ของการเกิดมีชีวิตทั่วโลก ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด จำแนกเป็น 2 ประเภทคือ ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดไม่ใช่ซินโดรม และภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดที่ไม่ใช่ซินโดรม ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ รอยประสานซอกกีเทิลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ร้อยละ 60 รอยประสานโครแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ด้าน ร้อยละ 15-20 รอยประสานโครแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน ร้อยละ 5-10 รอยประสานเมโทปิกเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ร้อยละ 15 และ รอยประสานแลมบ์ดอยด์เชื่อมติดกันก่อนกำหนด ร้อยละ 2 ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ เมงเคซินโดรม, คุชชิงซินโดรม, เซเรสโซซินโดรม, ไฟเฟอร์ซินโดรม และเอเพิร์ตซินโดรม ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด แม้เป็นความผิดปกติของกะโหลกศีรษะที่พบน้อยในประเทศไทย แต่นำไปสู่การเกิดความผิดปกติของศีรษะและใบหน้า ความพิการ และความบกพร่องของระบบประสาท สติปัญญา และความสามารถในการเรียนรู้ การให้การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม ตั้งแต่เนิ่น ๆ มีความสำคัญเพื่อลดความพิการและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

คำสำคัญ : ความพิการของกะโหลกศีรษะและใบหน้าแต่กำเนิด, รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด, รอยประสานซอกกีเทิลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด, รอยประสานโครแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ด้าน, รอยประสานโครแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน, รอยประสานเมโทปิกเชื่อมติดกันก่อนกำหนด, รอยประสานแลมบ์ดอยด์เชื่อมติดกันก่อนกำหนด, เมงเคซินโดรม, คุชชิงซินโดรม, เซเรสโซซินโดรม, ไฟเฟอร์ซินโดรม, เอเพิร์ตซินโดรม

Congenital Craniofacial Abnormalities

Pattira Tantipawasasin D.D.S*, Douglas P Sinn D.D.S**, Ghali E. Ghali D.D.S, MD.***, Wichit Tharanon D.D.S****, Sittichai Tantipawasasin D.D.S*****

Abstract

Congenital craniofacial abnormalities affect growth of the skull and face result in craniofacial deformities, limited brain development, increase intracranial pressure and disturb blood brain circulation and also cerebrospinal fluid in the brain. Most of these disorders are caused by craniosynostosis. The severity of the craniofacial deformities and brain development depend on the age of onset, the number and location of the associated cranial sutures involvement. The incidence rate was found between 1 to 2,100 and 1 to 2,500 of live birth around the world. They are classified into 2 types: non-syndromic craniosynostosis and syndromic craniosynostosis. The most common non-syndromic craniosynostosis are sagittal craniosynostosis (60%), unicoronal craniosynostosis (15-20%), bicoronal craniosynostosis (5-10%), metopic craniosynostosis (15%) and lambdoid craniosynostosis (2%) The most common types of syndromic

* กลุ่มงานทันตกรรม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

** หน่วยศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล มหาวิทยาลัยเท็กซัส ศูนย์การแพทย์ตะวันตกเฉียงใต้ดัลลัส ประเทศสหรัฐอเมริกา

*** หน่วยศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล ศัลยกรรมศีรษะและคอ ศูนย์การแพทย์อีสต์ไนท์ ลุยเซียนาตะวันตกเฉียงเหนือ ประเทศสหรัฐอเมริกา

**** ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ มูลนิธิทันตนวัตกรรม ในพระบรมราชูปถัมภ์

***** กลุ่มงานศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี

* Dental Department, Faculty of Medicine, Burapha University

** Division of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, USA

*** Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Head and Neck Surgery, Willis Knighton Medical Center, Northwest Louisiana, USA

**** Thailand Center of Excellence for Life Sciences, Dental Innovation under Royal Patronage

***** Oral and Maxillofacil Department, Chonburi Hospital

craniosynostosis are Muenke syndrome, Crouzon syndrome, Saethre-Chotzen syndrome, Pfeiffer syndrome and Apert syndrome. Although craniosynostosis is a rare craniofacial deformity in Thailand. It leads to the disability and impairment of the nervous system, intelligence, and learning ability. Early diagnosis and appropriate treatment are important to reduce disability and improve the quality of life.

Keywords : congenital, craniofacial abnormalities, craniosynostosis, sagittal craniosynostosis, unicoronal craniosynostosis, bicoronal craniosynostosis, metopic craniosynostosis, lambdoid craniosynostosis, Muenke syndrome, Crouzon syndrome, Saethre-Chotzen syndrome, Pfeiffer syndrome, Apert syndrome

บทนำ

ความพิการของกะโหลกศีรษะและใบหน้าแต่กำเนิด (congenital craniofacial abnormalities) ทำให้ศีรษะและใบหน้าผิดปกติส่งผลต่อการพัฒนาและการเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะและใบหน้า. ความผิดปกตินี้ส่วนใหญ่เกิดจากการที่รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด (craniosynostosis) **ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด (Craniosynostosis)**

Craniosynostosis มาจากภาษากรีก $\kappa\rho\alpha\nu\iota\omicron\nu$ /cranium + $\sigma\upsilon\nu$ /syn + $\acute{o}\sigma\tau\acute{\epsilon}\omega\sigma\iota\varsigma$ /ostosis มีความหมายตรงกับคำในภาษาอังกฤษคือ skull + together + bone interlocking and fastening มีความหมายตามภาษาไทยหมายถึง ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะ (cranial sutures) เชื่อมติดกันก่อนกำหนด (premature fusion) พบอุบัติการณ์การเกิดระหว่าง 1 ใน 2,100 ถึง 1 ใน 2,500 ของการเกิดมีชีวิตทั่วโลก¹⁻⁵ ทำให้การเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะถูกจำกัด ส่งผลให้ศีรษะผิดปกติ เกิดความพิการของศีรษะและใบหน้า สมองเกิดการถูกกดรัดไม่ให้ขยายขนาดได้อย่างปกติ ส่งผลต่อการพัฒนาการของระบบประสาท และอวัยวะที่เกี่ยวข้อง อาทิ ดวงตา ระบบทางเดินหายใจ ฯลฯ

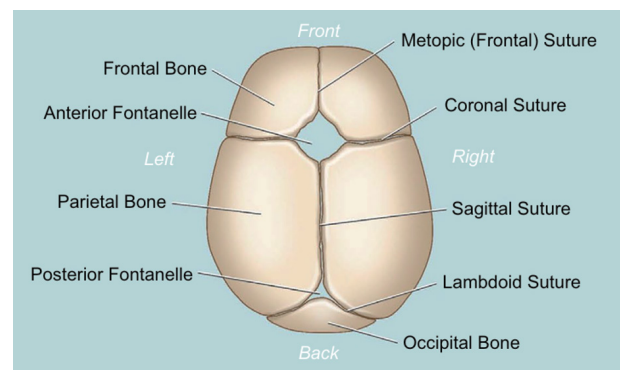
ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด จำแนกได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดไม่ใช่ซินโดรม (non-syndromic craniosynostosis) พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 85 ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบความผิดปกติเกิดที่รอยประสานกะโหลกศีรษะ 1 ตำแหน่ง ทำให้กะโหลกครอบรอยประสานขยายตัวได้จำกัด กะโหลกศีรษะส่วนปกติเกิดการเจริญเติบโตชะงัก ส่งผลให้ใบหน้าเกิดผิดปกติ เช่น หน้าผากด้านใดด้านหนึ่งยุบ แบนราบ หรือบิดเบี้ยว เป็นต้น

2. ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม (syndromic craniosynostosis) พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 15 ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบความผิดปกติเกิดที่รอยประสานกะโหลกศีรษะหลายตำแหน่ง ความพิการอาจเกิดขึ้นตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา และดำเนินต่อเมื่อภายหลังคลอด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีศีรษะและใบหน้าผิดปกติรุนแรงกว่า มักมีความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะอื่นร่วมด้วย เช่น แขน

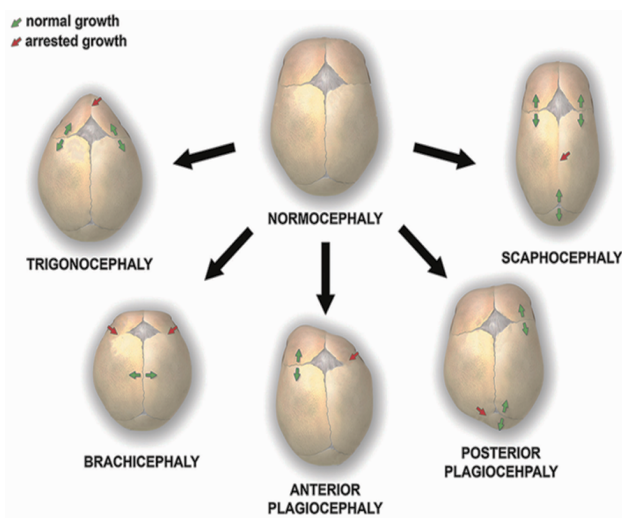
ขา มือ เท้า ตา อวัยวะการได้ยิน เป็นต้น สามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ ยีนกลายพันธุ์หลักของการเกิดรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ได้แก่ FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1 และ MSX2 ซึ่งเป็นยีนที่เข้ารหัสพันธุกรรมซึ่งมีอิทธิพลสำคัญต่อรูปร่าง สัณฐาน (morphogenesis) ของกะโหลกศีรษะ **กลไกการเกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด (Pathogenesis of craniosynostosis)**

กะโหลกศีรษะทารกถูกคั่นด้วยรอยประสานของกะโหลกศีรษะ (cranial sutures) เพื่อช่วยให้ศีรษะของทารกเคลื่อนผ่านช่องคลอดได้ และช่วยให้กะโหลกศีรษะขยายขนาดตอบสนองต่อการเจริญเติบโตของสมอง ในช่วงปีแรกหลังคลอดสมองมีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว ในขณะเดียวกัน กะโหลกศีรษะมีการขยายขนาดอย่างมาก ตอบสนองต่อแรงดันที่เพิ่มขึ้นจากการที่สมองมีขนาดใหญ่ขึ้น เพื่อให้สมองพัฒนาได้อย่างเต็มที่^{6,7} เมื่อสมองพัฒนาโดยสมบูรณ์ แรงดันจากการเติบโตของสมองที่กระทำต่อกะโหลกศีรษะสิ้นสุดลง รอยประสานกะโหลกศีรษะเริ่มเกิดการปิดตัว รอยประสานที่เป็นพังผืดของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเปลี่ยนเป็นกระดูก รอยประสานกะโหลกศีรษะจะค่อย ๆ ดำเนินไปจนถึงทศวรรษที่สามของชีวิตจึงปิดสมบูรณ์ ยกเว้นรอยประสานฟรอนทัล (frontal suture) ซึ่งจะปิดใน 2 ปีแรกหลังคลอด รอยประสานของกะโหลกศีรษะ (cranial sutures) และช่องว่างระหว่างกระดูกกะโหลกศีรษะของทารก (fontanelle) แสดงดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงรอยประสานของกะโหลกศีรษะ (Cranial sutures) และช่องว่างระหว่างกระดูกกะโหลกศีรษะของทารกที่เรียกว่า “กะหม่อม” (Fontanelle)¹⁰

ตามแนวคิดของเวอร์โซ (Virchow's concept) การเชื่อมของรอยประสานกะโหลกศีรษะก่อนกำหนดทำให้จำกัดการเจริญเติบโตของกะโหลกในแนวตั้งฉากกับรอยประสานกะโหลกนั้น ๆ แต่สมองยังคงสามารถเจริญเติบโตได้ตามปกติ⁷ กะโหลกศีรษะส่วนอื่นที่รอยประสานกะโหลกศีรษะเปิดอยู่ ยังคงสามารถขยายขนาดได้ พบว่ามีการเจริญเติบโตชดเชยตามรอยประสานกะโหลกศีรษะที่ยังคงเปิดอยู่ ทำให้กะโหลกศีรษะบริเวณที่ปกติเจริญเติบโตมากกว่าปกติในแนวตั้งฉากกับรอยประสานกะโหลกศีรษะที่ยังคงเปิดอยู่นั้น (ดังภาพที่ 2) เมื่อสมองเจริญเติบโตมากขึ้น ก็ยิ่งทำให้กะโหลกศีรษะเกิดการบิดเบี้ยวเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการผิดรูปของศีรษะและใบหน้ารุนแรงมากขึ้น



ภาพที่ 2 แสดงการเติบโตชดเชยของกะโหลกศีรษะซึ่งเกิดขึ้นในทิศทางตั้งฉากกับรอยประสานของกะโหลกศีรษะที่เชื่อมปิด¹¹

ความรุนแรงของความผิดรูปของศีรษะและพัฒนาการ

ของสมองขึ้นอยู่กับอายุ จำนวนและตำแหน่งของรอยประสานกะโหลกศีรษะที่เกี่ยวข้อง ในกรณีที่เกิดความผิดปกติของกะโหลกศีรษะรุนแรง มีการจำกัดการขยายขนาดของกะโหลกศีรษะจนทำให้สมองมีพื้นที่ไม่เพียงพอที่จะเติบโตได้ตามปกติ ระบบประสาทจะชะลอหรือจำกัดการพัฒนา ส่งผลให้การทำงานของระบบประสาทเกิดความผิดปกติ^{4,7,12} ความดันในกะโหลกศีรษะอาจเพิ่มสูงขึ้น (increased intracranial pressure: ICP)¹³ รบกวนการไหลเวียนของระบบเลือดและน้ำไขสันหลังในสมอง^{14,15}

ปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด จำแนกได้เป็น 2 ประเภท คือ

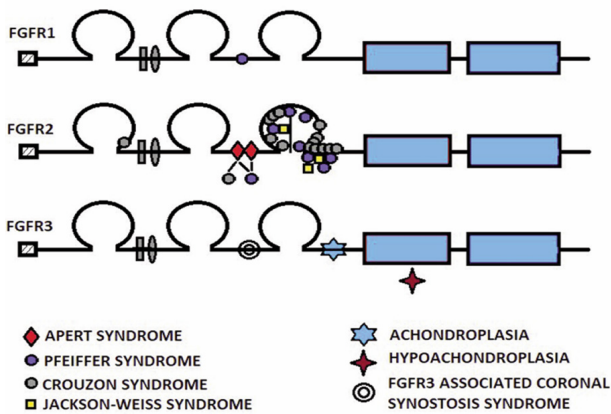
1. ปัจจัยสิ่งแวดล้อม (environmental factors) ได้แก่ คนผิวขาวหรือเชื้อชาติคอเคซอยด์ เพศชาย ศีรษะทารกในครรภ์อยู่ในตำแหน่งผิดปกติ การยึดอายุครรภ์ ภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) การสัมผัสกับสารก่อมะเร็ง (teratogen) การสูบบุหรี่ของมารดา มารดาทานยากันชัก ภาวะเกลือไนเตรตของมารดา และการรักษาภาวะมีบุตรยากเป็นต้น¹⁶⁻¹⁹

2. ปัจจัยจากพันธุกรรม (genetics factor) เช่น การเกิดความผิดปกติของโครโมโซม (chromosome abnormalities) หรือการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน พบยีนและความผิดปกติทางพันธุกรรมของมนุษย์มากกว่า 200 ชนิด สัมพันธ์กับการเกิดรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดที่สำคัญ ได้แก่ รหัสพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth factors) เช่น Fibroblast Growth Factors (FGFs), Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) และ Insulin-like Growth Factors (IGFs)²⁰⁻²² และพบว่า การกลายพันธุ์ที่รหัสพันธุกรรม MSX และ TWIST1 สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Saethre-Chotzen syndrome^{23,24} (ตารางที่ 1)

Gene (Chromosome)	Inheritance	Craniosynostosis syndrome (OMIM)	Suture fusion	Major phenotypic characteristics
<i>FGFR1</i> (8p11.23)	Autosomal Dominant	Pfeiffer Syndrome (101600)	Coronal	Mild craniofacial features, broad and deviated thumbs and big toes, syndactyly
<i>FGFR2</i> (10q26.13)	Autosomal Dominant	Apert Syndrome (101200)	Coronal, multisuture	Midface hypoplasia, dilated cerebral ventricles, complex syndactyly in hands and feet
	Autosomal Dominant	Crouzon Syndrome (123500)	Coronal, sagittal	Exorbitism, midface hypoplasia, beaked nose, normal hands and feet
<i>FGFR3</i> (4p16.3)	Autosomal Dominant	Pfeiffer Syndrome (101600)	Multisuture	Broad thumbs and halluces, cloverleaf skull in severe cases, brain anomalies, tracheal sleeve, fused elbows
	Autosomal Dominant	Muenke Syndrome (602849)	Coronal	Specific amino acid substitution (p.Pro250Arg), possible sensorineural hearing loss, mild brachydactyly, cone-shaped epiphyses
<i>MSX2</i> (5q35.2)	Autosomal Dominant	Jackson-Weiss Syndrome (123150)	Coronal	Midface hypoplasia, webbed or fused second and third toes
	Autosomal Dominant	Boston craniosynostosis (604757)	Sagittal, coronal, multisuture	No specific clinical feature, specific amino acid substitutions p.Pro148His, p.Pro148Leu
<i>TWIST1</i> (7p21.1)	Autosomal Dominant	Saethre-Chotzen syndrome (101400)	Coronal	Hypertelorism, downsloping palpebral fissures, low frontal hairline, small ears with prominent crus of the helix

ตารางที่ 1 แสดงยีนสำคัญที่เมื่อเกิดการกลายพันธุ์แล้วเป็นปัจจัยก่อให้เกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด²⁵

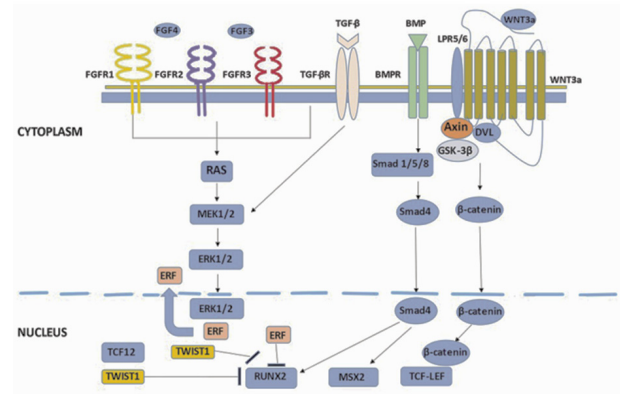
การกลายพันธุ์ของตัวรับปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast Growth Factor Receptors: FGFR) การกลายพันธุ์ที่รหัสพันธุกรรม FGFR-1, FGFR-2 และ FGFR-3 เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ในกลุ่มซินโดรม (syndromic craniosynostosis) ได้แก่ Apert syndrome, Crouzon syndrome, Pfeiffer syndrome และ Muenke syndrome^{23,26-29} การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เกิดบน FGFR 2 รองลงมาพบการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งบน FGFR 3 และพบการกลายพันธุ์เพียง 1 ตำแหน่งบน FGFR 1³⁰ การกลายพันธุ์ที่พบบน FGFR 2 และ FGFR 3 มีผลต่อ cysteine residues ซึ่งป้องกันการก่อตัวของ disulfide bonds พบว่า Saethre-Chotzen syndrome และ Carpenter syndrome ไม่เชื่อมโยงกับการกลายพันธุ์ของตัวรับปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์ (FGFR) ดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แสดงการกลายพันธุ์ที่สำคัญของการเกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดของเอเพิร์ตซินโดรม ไฟเฟอร์ซินโดรม ครูซงซินโดรม และอื่น ๆ พบว่า ยีนกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เกิดบน FGFR 2²⁵

ยีนกลายพันธุ์ส่วนน้อยอื่นที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ TWIST 1, MSX 2, EFNB 1, POR, RAB 23, GLI3 และ RECQL 4³¹⁻³³ ยีน TWIST 1 ซึ่งบรรจุรหัสพันธุกรรม (encodes) ปัจจัยการถอดความ ที่ตำแหน่ง 340A>G, Asn114Asp มักพบในผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายครูซงซินโดรม (Crouzon-like features)³⁴ ยีน MSX1 และ MSX2 ทำหน้าที่แบ่งเซลล์ตัวอ่อนในระยะแรกออกเป็นกลุ่มของเซลล์ให้มัลลิกยภาพในการพัฒนาเปลี่ยนไปเป็นเนื้อเยื่อและอวัยวะเฉพาะ Msx 2 เป็นยีนหลักกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่สร้างกระดูก ดังนั้นเมื่อ ยีน MSX 2 เกิดการทำงานมากผิดปกติ จะส่งผลให้รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดในทางตรงกันข้ามเมื่อ MSX 2 ทำงานน้อยลงหรือหยุดการทำงาน จะส่งผลให้รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดช้า Transforming Growth Factor β (TGF- β) ทำหน้าที่เหนี่ยวนำเซลล์ต้น

กำเนิดที่มีความสามารถในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ (pluripotent cell) ให้เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์สร้างกระดูก³⁵ แต่พบว่า TGF- β ไม่ได้เป็นสาเหตุโดยตรงที่ทำให้เกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด^{36,37} ดังภาพที่ 4

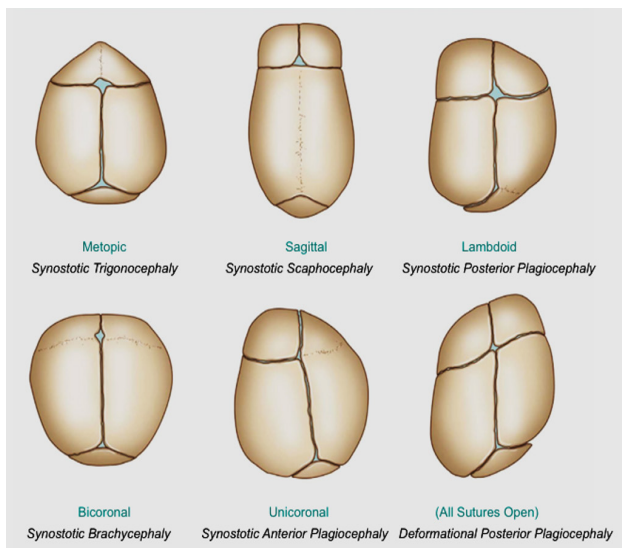


ภาพที่ 4 แสดงเส้นทางการส่งสัญญาณของ Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β), Bone Morphogenic Protein (BMP) และ Wnt ที่สัมพันธ์กับการพัฒนาของรอยประสานกะโหลก การเกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่มีรหัสพันธุกรรมของ Fibroblast Growth Factor Receptors 1,2,3 และยีนที่มีรหัสพันธุกรรมของ Nuclear Transcriptional Factors, TWIST 1 และ MSX 2 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด²⁵

การเกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ตำแหน่ง (single suture craniosynostosis) พบได้บ่อยกว่าภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดหลายตำแหน่ง (multisuture craniosynostosis) ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด คือ รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดที่ตำแหน่ง sagittal suture (sagittal craniosynostosis) พบประมาณร้อยละ 40-60^{3,38-40} แต่พบอุบัติการณ์รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดที่ตำแหน่ง coronal suture ทั้ง 2 ตำแหน่ง (bicoronal craniosynostosis) สูงที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดหลายตำแหน่งซินโดรม (syndromic craniosynostosis)⁴¹

ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดชนิดที่ไม่ใช่ซินโดรม (Non-syndromic craniosynostosis)

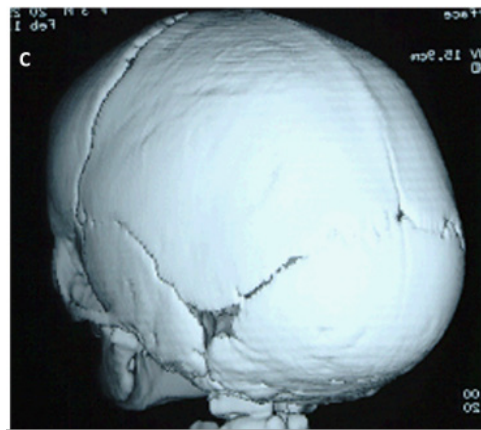
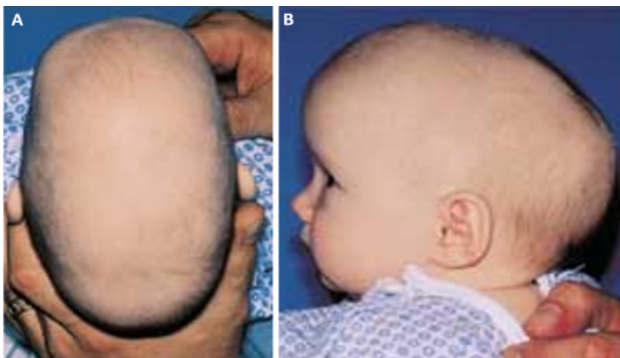
ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดที่ไม่ใช่ซินโดรม ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ Sagittal craniosynostosis (60%), Unicoronal craniosynostosis (15-20%), Bicoronal craniosynostosis (5-10%), Metopic craniosynostosis (15%) และ Lambdoid craniosynostosis (2%)^{42,43} ดังภาพที่ 5 และตารางที่ 2



ภาพที่ 5 แสดงภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดที่ไม่ใช่ซินโดรม ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ Metopic craniosynostosis, Sagittal craniosynostosis, Lambdoid craniosynostosis, Bicoronal craniosynostosis Unicoronal craniosynostosis¹⁰

Sagittal craniosynostosis

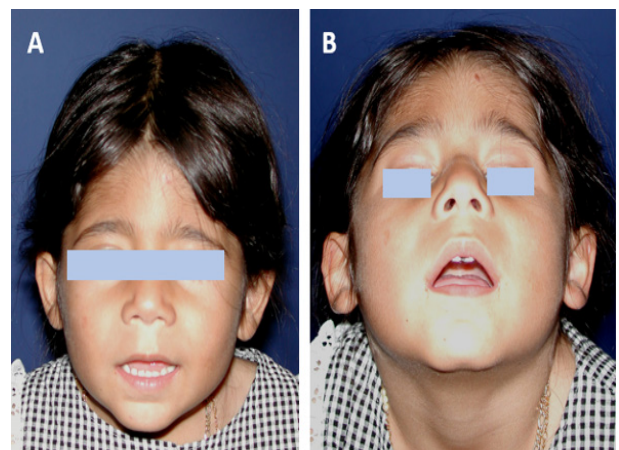
Sagittal craniosynostosis หมายถึงภาวะที่รอยประสานกระดูกสันหลังส่วนกลางของกะโหลกศีรษะ (sagittal suture) เชื่อมติดกันก่อนกำหนด สามารถพบได้บ่อยที่สุด อุบัติการณ์ร้อยละ 60 พบในเด็กผู้ชายมากกว่าเด็กผู้หญิง ที่อัตราส่วน 3.5:1 ทำให้กะโหลกศีรษะไม่สามารถขยายออกด้านข้างทั้งสองด้านได้ กะโหลกศีรษะบริเวณ “ทัดดอกไม้” (pterion) เกิดการรัดตัว (constriction) ทำให้ความกว้างของกะโหลกศีรษะแคบ กะโหลกศีรษะเกิดการขยายขนาดชดเชยในมิติหน้า-หลัง ทำให้กระดูกหน้าผากโหนกนูนมากกว่าปกติ (frontal bossing) และท้ายทอยยื่นทู่ (occipital bullet) ทำให้กะโหลกศีรษะมีลักษณะยาวและแคบผิดปกติ เรียกศีรษะรูปร่างนี้ว่า “scaphocephaly” หรือ “boat-shaped”⁴⁴⁻⁴⁷ เมื่อคลำ sagittal suture พบมีลักษณะเด่นเป็นสัน (sagittal ridging) ดังภาพที่ 6

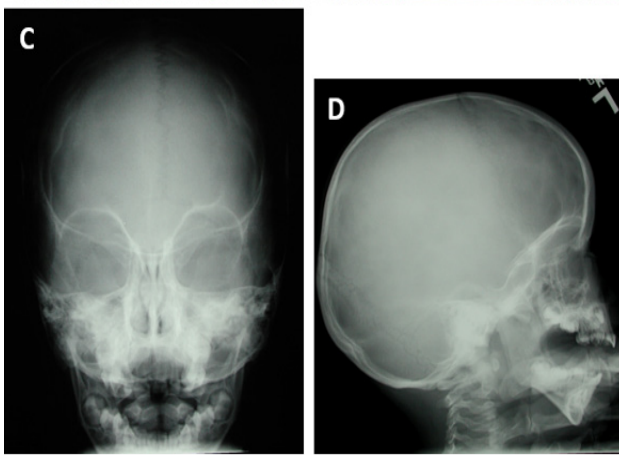


ภาพที่ 6 แสดงภาพศีรษะของผู้ป่วย Sagittal craniosynostosis ภาพมองจากบนลงล่าง (A) ภาพศีรษะด้านข้าง (B) มีรูปร่างแคบและยาวที่เรียกว่า “scaphocephaly” หรือ “boat-shaped” และภาพถ่ายรังสี (C) แสดงรอยประสานกระดูกสันหลังส่วนกลางของกะโหลกศีรษะ (sagittal suture) เชื่อมติดกันก่อนกำหนด

Metopic craniosynostosis

Metopic craniosynostosis หมายถึงภาวะที่รอยประสานกระดูกหน้าผาก (metopic suture) ซึ่งประสานกระดูกหน้าผากด้านซ้าย-ขวา เชื่อมติดกันก่อนกำหนด พบอุบัติการณ์ร้อยละ 15-20^{48,49} การตรวจศีรษะพบศีรษะด้านหลังบริเวณท้ายทอยกว้าง ศีรษะด้านหน้าบริเวณหน้าผากแคบแหลม นูนเป็นสันรูปกระดูกงู (keel-shaped forehead) กะโหลกศีรษะบริเวณ “ทัดดอกไม้” เกิดการรัดตัว ขยายออกด้านข้างน้อย (pterion constriction) ลักษณะผิดปกติทางคลินิกอื่น ได้แก่ กระบอกตาชิด (hypotelorism) เมื่อมองศีรษะจากด้านบนลงด้านล่าง หน้าผากจะเห็นเป็นรูปทรงสามเหลี่ยม (triangular shape) เรียกศีรษะรูปทรงที่ผิดปกติชนิดนี้ว่า “trigonocephaly”⁴⁵ ดังภาพที่ 7





ภาพที่ 7 แสดงภาพผู้ป่วย Metopic craniosynostosis ใบหน้าตรง (A) ภาพใบหน้ามองจากล่างขึ้นบน (B) พบบริเวณหน้าผากแคบ-แหลม หนูนเป็นสันรูปกระดูกงู (keel-shaped forehead) ภาพถ่ายรังสี (C,D) และภาพกระดูกหน้าผาก (E) แสดงการเชื่อมติดกันก่อนกำหนดของรอยประสานกระดูกหน้าผาก (metopic suture) เมื่อมองศีรษะจากด้านบนลงด้านล่าง (E) หน้าผากจะเห็นเป็นรูปทรงสามเหลี่ยม (triangular shape) เรียกศีรษะรูปทรงที่ผิดปกติชนิดนี้ว่า “trigonocephaly”

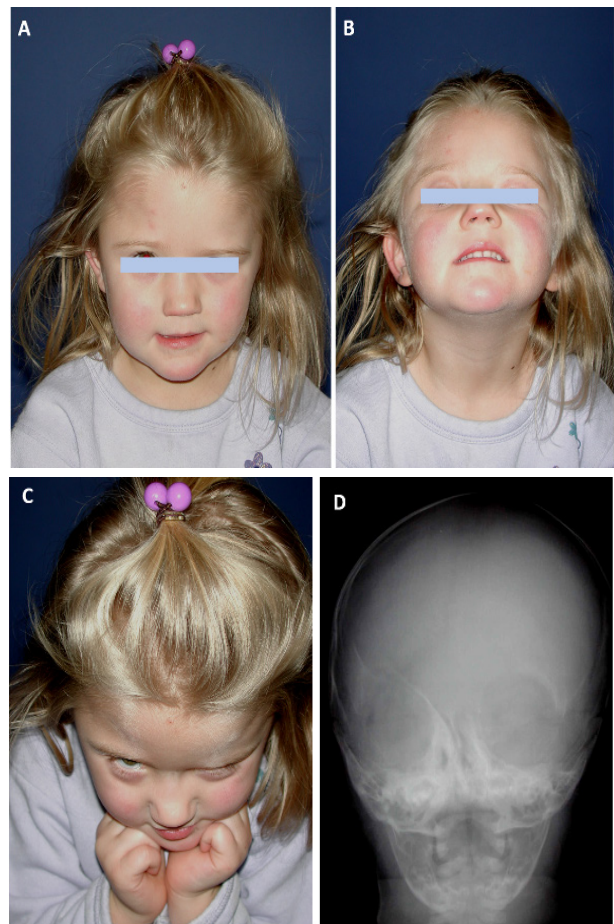
Plagiocephaly

Plagiocephaly เป็นคำทั่วไปที่อธิบายการวัดความไม่สมมาตรของศีรษะในระนาบโคโรนา มาจากรากศัพท์ภาษากรีก plagio ซึ่งหมายถึงด้านข้างหรือเอียง ดังนั้นภาวะ Plagiocephaly จึงหมายถึงภาวะศีรษะเบี้ยว ภาวะนี้สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งศีรษะส่วนหน้าและส่วนหลัง ซึ่งมีสาเหตุเกิดจากภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ที่ตำแหน่ง coronal suture 1 ด้าน (unilateral coronal craniosynostosis) ที่เรียกว่า “Anterior plagiocephaly” หรือที่ตำแหน่ง lambdoid suture 1 ด้าน (unilateral lambdoid craniosynostosis) ที่เรียกว่า “Posterior plagiocephaly” หรืออาจเกิดจากการนอนหรืออยู่ในท่าเดิมซ้ำ ๆ เป็นเวลานานของทารก ที่เรียกว่า “positional plagiocephaly”

Unilateral coronal craniosynostosis

Unilateral coronal craniosynostosis หมายถึง ภาวะรอยประสานโคโรแนล (coronal suture) ซึ่งประสานระหว่างกะโหลกหน้าผาก (frontal bone) และกะโหลกข้างขม่อม (parietal bone) เชื่อมติดกันก่อนกำหนด ด้านขวาหรือด้านซ้ายเพียง 1 ด้าน พบอุบัติการณ์ร้อยละ 15-20 พบได้บ่อยในเด็กผู้หญิงมากกว่าเด็กผู้ชาย ในอัตราส่วน 2:1 ส่งผลให้หน้าผากด้านที่รอยประสานกะโหลกเชื่อมติดกันก่อนกำหนดแบน ขอบบนของกระบอกตาสองข้างสูงกว่าด้านปกติ เนื่องจากการเจริญ

เติบโตของกระดูกหน้าผากด้านที่ผิดปกติหยุดชะงัก และทำให้กระดูกหน้าผากด้านปกติเกิดการเจริญเติบโตชดเชย โหนกนูนออกมากกว่าปกติ (relative contralateral frontal bossing) ลักษณะทางคลินิกอื่นที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ แก้มด้านที่รอยประสานเชื่อมติดกันก่อนกำหนดแบน และโพรงจมูกเบี้ยวไปทางด้านปกติ ทำให้เรียกความผิดปกติของศีรษะชนิดนี้ว่า “ภาวะศีรษะด้านหน้าเบี้ยว (Anterior plagiocephaly)” และเรียกลักษณะเฉพาะบนภาพรังสีที่ขอบกระบอกตาด้านสูงว่า “สัญญาณฮาร์เลควิน: the Harlequin sign”^{1,50} ดังภาพที่ 8

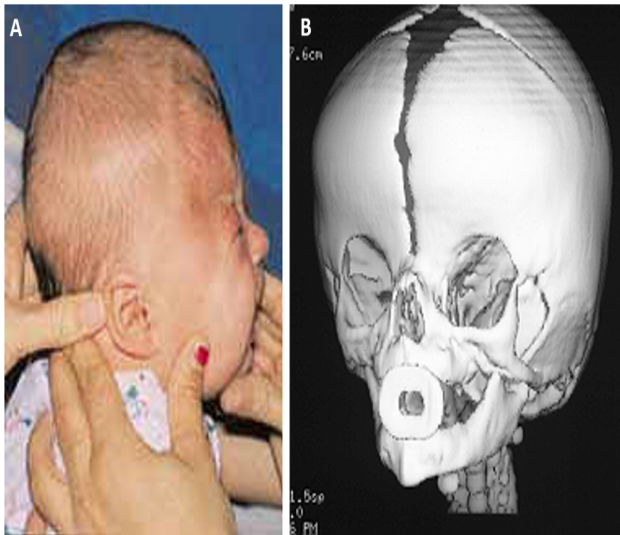


ภาพที่ 8 แสดงภาพผู้ป่วย Unilateral coronal craniosynostosis ใบหน้าตรง (A) ใบหน้ามองจากล่างขึ้นบน (B) ใบหน้ามองจากบนลงล่าง (C) แสดงหน้าผากด้านที่รอยประสานกะโหลกเชื่อมติดกันก่อนกำหนดแบน ขอบบนของกระบอกตาสองข้างหน้าผากด้านปกติเจริญเติบโตชดเชยโหนกนูน และภาพถ่ายรังสี (D) แสดงการเชื่อมติดกันก่อนกำหนดของรอยประสานโคโรแนล (coronal suture) ด้านขวา

Bilateral coronal craniosynostosis

ภาวะรอยประสานโคโรแนล (coronal suture) เชื่อมติดกันก่อนกำหนดทั้ง 2 ด้านทำให้รูปร่างศีรษะมีลักษณะ

สั้นและกว้าง เนื่องจากการเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะในแนวหน้า-หลัง จำกัด และมีการเจริญเติบโตขดเซยของกะโหลกศีรษะตามแนวขวาง เรียกศีรษะรูปร่างลักษณะนี้ว่า “brachycephaly”^{46,51} พบอุบัติการณ์ร้อยละ 5-10 ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดที่สัมพันธ์กับซินโดรม แต่ก็สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ไม่สัมพันธ์กับซินโดรม⁵² ดังภาพที่ 9



ภาพที่ 9 แสดงภาพของผู้ป่วย Bilateral coronal craniosynostosis ใบหน้าข้าง (A) พบการเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะในแนวหน้า-หลังจำกัด ทำให้หน้าผากแบน และภาพถ่ายรังสี (B) แสดงการเชื่อมติดกันก่อนกำหนดของรอยประสานโคโรนัล (coronal suture) 2 ด้าน

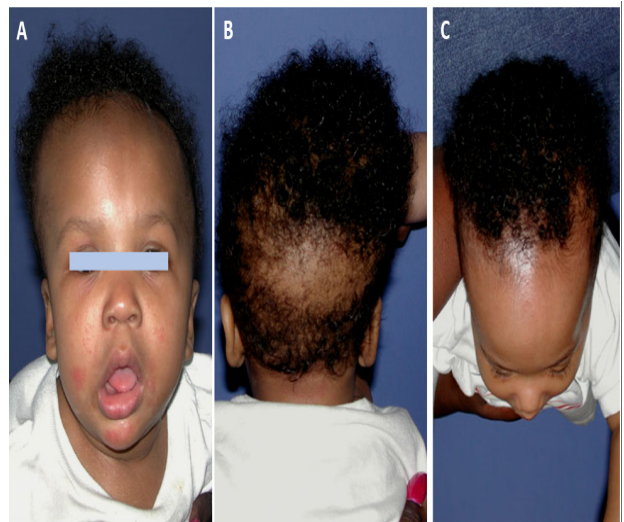
Lambdoid craniosynostosis

Lambdoid craniosynostosis หมายถึงภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะแลมบ์ดอยด์ (lambdoid suture) ซึ่งประสานระหว่างกะโหลกข้างขม่อม (parietal bone) และกะโหลกท้ายทอย (occipital bone) เชื่อมติดกันก่อนกำหนด พบอุบัติการณ์น้อยที่สุดประมาณร้อยละ 2 ส่งผลให้ศีรษะด้านหลังบริเวณท้ายทอย ด้านที่เกิด Lambdoid craniosynostosis แบนด้านข้าง หูและกระดูกเมาสตอยด์ ข้างเดียวกับรอยประสานแลมบ์ดอยด์ ที่เชื่อมติดกันก่อนกำหนด อยู่ในตำแหน่งต่ำกว่าด้านที่ปกติ และไปด้านหลังกะโหลกหน้าผาก (frontal bone) กะโหลกข้างขม่อม (parietal bone) และกะโหลกท้ายทอยด้านตรงข้ามซึ่งปกติ มีการเจริญเติบโตขดเซย ขยายเด่นมากขึ้น (prominence mastoid bulge) เมื่อมองศีรษะจากบนลงล่าง จะเห็นศีรษะมีรูปร่างคล้ายสี่เหลี่ยมคางหมู (trapezoid shape) เรียกความผิดปกติของศีรษะนี้ว่า “ภาวะศีรษะด้านหลังเบี้ยว (Posterior plagiocephaly)”^{53,55} ภาวะรอยประสานแลมบ์ดอยด์เชื่อมติดกันก่อนกำหนด อาจสร้าง

ความสับสนทางคลินิกกับภาวะอื่นที่ทำให้กะโหลกศีรษะด้านหลังแบนราบเช่นเดียวกัน เช่น ภาวะ deformational plagiocephaly หรือ positional plagiocephaly

Deformational plagiocephaly / Positional plagiocephaly

Deformational plagiocephaly หรือ Positional plagiocephaly เป็นภาวะกะโหลกศีรษะแบน ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับภาวะรอยประสานแลมบ์ดอยด์เชื่อมติดกันก่อนกำหนด แต่เกิดจากการปั้น (mold) กะโหลกศีรษะของทารกที่ยังอ่อนนุ่ม ด้วยแรงกดทับซ้ำ ๆ อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน เช่น การนอนท่าเดิมซ้ำ ๆ ของทารก ทารกไม่ได้รับการพลิกตัว พลิกศีรษะ เปลี่ยนท่าการนอน หรือมีสาเหตุจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อคอ (torticollis) พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในอัตราส่วน 3:1⁵⁵ ความผิดปกติของศีรษะและใบหน้าที่ตรวจพบ ได้แก่ หูและหน้าผากด้านที่ศีรษะนอนกดทับมักจะเคลื่อนไปข้างหน้า ท้ายทอยด้านที่นอนทับแบน (ipsilateral occipital flattening) แต่ท้ายทอยด้านตรงข้ามนูนเด่น (contralateral occipital bossing) ทำให้ศีรษะมีรูปร่างสี่เหลี่ยมด้านขนาน (parallelogram shape) (ดังภาพที่ 10) การผิดปกติของศีรษะชนิดนี้ไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข สามารถแก้ไขได้ด้วยการใส่หมวกกันน็อค (helmet therapy) ในช่วงขวบปีแรกของทารก การบำบัดด้วยหมวกกันน็อคสามารถชี้นำทิศทางการเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะ ช่วยแก้ไขรูปร่างของกะโหลกศีรษะที่ผิดปกติ



ภาพที่ 10 แสดงภาพของผู้ป่วย “Deformational plagiocephaly หรือ Positional plagiocephaly” จากการนอนกดทับด้านซ้าย ข้าง ใบหน้าตรง (A) ด้านหลัง (B) และ ศีรษะมองจากบนลงล่าง (C) หูและหน้าผากด้านซ้ายเคลื่อนไปข้างหน้า ท้ายทอยด้านซ้ายแบน (ipsilateral occipital flattening) แต่ท้ายทอยด้านขวานูนเด่น

Type of craniosynostosis	Typical characteristics
Scaphocephaly	- Premature fusion of the sagittal suture - Elongated head in the anterior-posterior and shortened in the bilateral direction - Frontal bossing is present - Boys more frequently affected (3.5:1)
Anterior plagiocephaly	- Premature fusion of the coronal suture - Forehead flattened on the affected side - High supraorbital margins (Harlequin sign) - Forehead pushed forward on the unaffected side - Nasal septum deviation towards the normal side - More common in girls (2:1)
Posterior plagiocephaly	- Unilateral lambdoid synostosis - Frontal and occipital bossing - Ipsilateral ear and mastoid displaced downward - Head shape from above may resemble a trapezoid
Positional plagiocephaly	- Ipsilateral ear and forehead displaced anteriorly - Parallelogram shape of the head - Ipsilateral occipital flattening accompanied by contralateral occipital bossing - Male to female ratio 3:1
Trigonocephaly	- Premature fusion of the metopic suture - Occipital part is broad, forehead is narrow and pointed - Triangular shape of the head - Hypotelorism
Brachycephaly	- Bilateral coronal synostosis - Short skull - Forehead and occipital part flattened - Frontal bone prominent and elongated in vertical direction - Hypertelorism - Harlequin malformation of the orbits

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดต่าง ๆ

ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม (Syndromic craniosynostosis)

ผู้ป่วยภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม มักพบเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดหลายตำแหน่ง แต่อย่างไรก็ตามสามารถพบร่วมกับผู้ป่วยที่รอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดเพียงตำแหน่งเดียว ถ้าการเชื่อมติดกันก่อนกำหนดเกิดขึ้นที่รอยประสานของฐานกะโหลก (cranial base) จะส่งผลต่อการเจริญเติบโตของใบหน้าส่วนกลาง ทำให้ใบหน้าส่วนกลางเจริญเติบโตน้อยกว่าปกติ (midface

hypoplasia) ซึ่งอาจกระทบต่อระบบทางเดินหายใจ (airway) การพัฒนาของกระดูกตา ตลอดจนการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดดำสมอง (cerebral veins) ความรุนแรงขึ้นอยู่กับพัฒนาการของกะโหลกศีรษะและสมองที่ถูกจำกัด ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ เมงเคซินโดรม (Muenke syndrome) ครูซองซินโดรม (Crouzon syndrome) เซธเรโชเซนซินโดรม (Saethre-Chotzen syndrome) ไฟเฟอร์ซินโดรม (Pfeiffer syndrome) และเอเพิร์ตซินโดรม (Apert syndrome)⁵⁶ ดังตารางที่ 3

Syndrome	Raised ICP	Airway compromise	Exorbitism	Midface hypoplasia	Hyper-telorism	Operative intervention	Hand involvement	Other features
Apert	++	++	++ Class III	+++	++	PVE then bipartition or LFII/III	+++	Cleft, OSA, strabismus, developmental delay
Crouzon	++	++	++ Class III	++/+	-	PVE +/- monobloc	-	Cervical vertebral fusion
Pfeiffer	+++	+++	+++ Class III	+++	+/-	PVE +/- early monobloc	Broad deviated thumbs and toes	Multi-level airway anomalies, Chiari, spinal anomalies
Muenke	+	-	-	-	-	PVE +/- FOR	-	Hearing loss, seizures
Saethre-Chotzen	+	-	+/- Often class III	+/-	-	PVE +/- FOR, FOR, rarely midface	+/-mild	Ptosis, strabismus, ear anomaly
CFND	-	-	-	-	+++	Hypertelorism correction +/- FOR +/- PVE	-	Wiry hair, nail anomalies, strabismus, cleft, CNS anomalies
TCF12	+/-	-	-	-	-	PVE +/- FOR, FOR	-	Severe turribrachycephaly
ERF	++	-	+ Class III	+	+	Late vault expansion	-	Behavioural issues, hearing loss, Chiari, language delays

CFND, craniofrontonasal dysplasia; FOR, fronto-orbital remodelling; ICP, intracranial pressure; LF, Le Fort fracture; OSA, obstructive sleep apnea; PVE, posterior vault expansion. +, mild; ++, moderate; +++, severe; -, not present; +/-, sporadically.

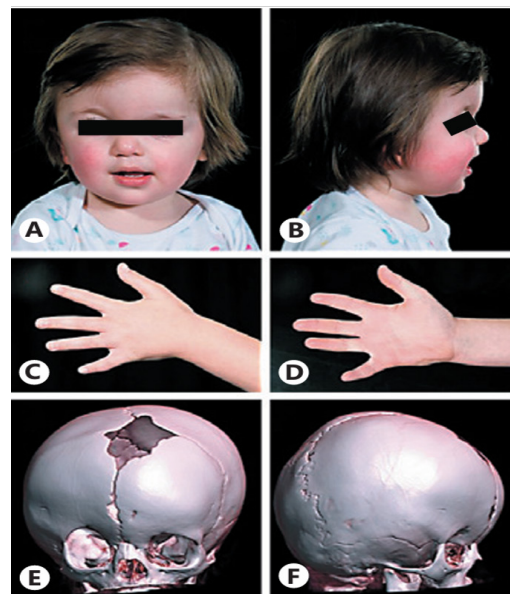
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางคลินิกที่ตรวจพบในผู้ป่วยภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด ชนิดซินโดรม⁵⁷

เมงเคซินโดรม (Muenke syndrome)

เมงเคซินโดรม ได้รับการอธิบายทางพันธุกรรมครั้งแรกในปี 1997⁵⁸ ปัจจุบันเป็นซินโดรมที่พบได้บ่อยที่สุด ด้วยอัตราความชุก 1 ใน 10,000-30,000 ของทารกเกิดมีชีพ^{56,59} เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน c.749C>G ในยีนตัวรับปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์ 3 (fibroblast growth factor receptors 3: FGFR 3) เปลี่ยนเป็น p.Pro250Arg⁵⁸ แต่ที่น่าสนใจคือ การกลายพันธุ์ที่คล้ายคลึงกัน (homologous mutation) นี้ใน FGFR 1 ทำให้เกิด ไฟเฟอร์ซินโดรม (Pfeiffer syndrome) และถ้าการกลายพันธุ์นี้เกิดขึ้นที่ FGFR 2 จะทำให้เกิด เอเพิร์ตซินโดรม (Apert syndrome)

เมงเคซินโดรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเด่นบนออโตโซม (autosomal dominant inheritance) ของยีน FGFR 3 แต่พบว่าผู้ได้รับถ่ายทอดยีนกลายพันธุ์ ร้อยละ 20 เป็นพาหะ (carriers) ไม่พบการเกิดภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนด^{60,61} พบว่าสัมพันธ์กับภาวะรอยประสานโครแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ด้าน (unicoronal synostosis) ร้อยละ 69 และ 2 ด้าน (bicoronal synostosis) ร้อยละ 8⁶¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่กะโหลกศีรษะจะแสดงออกของภาวะรอยประสานโครแนล เชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ด้าน คือมีหน้าผากแบนด้านที่ผิดปกติ ขอบบนของกระบอกตาสูง หน้าผากด้านปกติโหนกนูนออกมากกว่าปกติ (relative contralateral frontal bossing) ทำให้ศีรษะด้านหน้าเบี้ยว (Anterior plagiocephaly) ดังภาพที่ 11 กรณีที่รอยประสานกะโหลกศีรษะโครแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน ศีรษะจะมีหน้าผากแบนสั้น แต่กว้าง

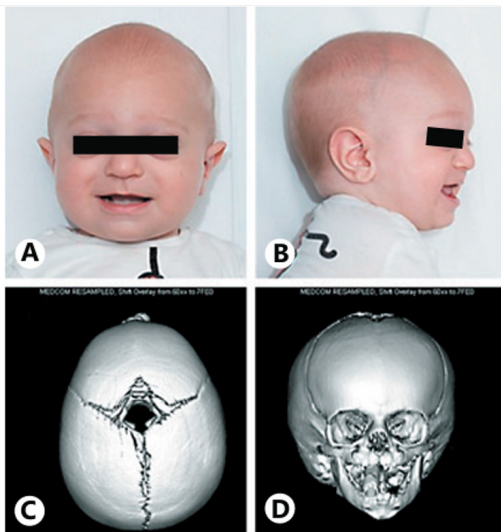
(brachycephaly) นอกจากนี้ ผู้ป่วย เมงเคซินโดรม ยังอาจพบมีอาการตาเหล่ (strabismus) ระบบประสาทการได้ยินคลื่นความถี่ต่ำบกพร่อง (low-frequency hearing impairment) กระดูกข้อมือและข้อเท้าเชื่อมติดกัน นิ้วมือและหรือนิ้วเท้าสั้นกว่าปกติ (brachydactyly) มีผมตรงหนา และพัฒนาการทางสมอง การพูด และระบบประสาทล่าช้า^{4,59,61,62} อาจพบอาการชัก (Seizures) ที่ไม่สัมพันธ์กับการมีความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มสูงขึ้น^{60,63}



ภาพที่ 11 แสดงภาพใบหน้า (A,B) มือและนิ้ว (C,D) และกะโหลกศีรษะ (E,F) ของผู้ป่วย เมงเคซินโดรม⁵⁷ ชนิดที่รอยประสานกะโหลกศีรษะด้านขวาเชื่อมติดกันก่อนกำหนด

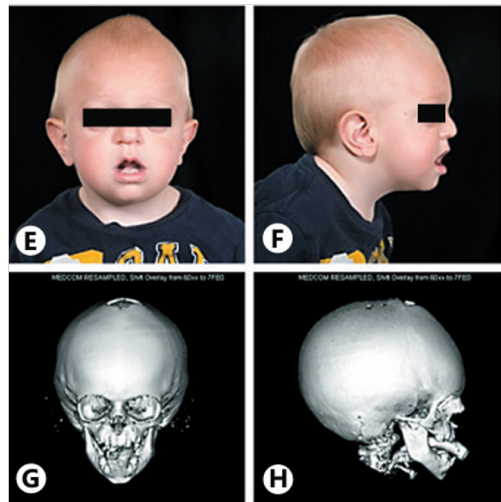
ครูซองซินโดรม (Crouzon Syndrome)

ครูซองซินโดรม ถูกบรรยายในบทความทางวิชาการครั้งแรก โดย Octave Crouzon ในปี ค.ศ. 1912 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเด่นบนออโตโซม (inherited in an autosomal dominant) ของยีน FGFR 2 หรือเกิดจากการกลายพันธุ์แบบ De Novo (de novo mutations) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นใหม่ โดยอาจเกิดขึ้นในเซลล์ไข่ของแม่หรือสpermของพ่อ พบอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นเมื่อพ่อหรือแม่มีลูกเมื่ออายุน้อยกว่า⁶⁴ ครูซองซินโดรม ยังพบว่ามีเกี่ยวข้องกับ การกลายพันธุ์ของยีน FGFR 3 ที่ตำแหน่ง Ala391Glu แต่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกัน คือพบโรคผิวหนังช้าง (acanthosis nigricans) และภาวะน้ำในสมอง (hydrocephalus)^{4,65,66} พบความชุกในอัตรา 1 ใน 25,000 ของทารกเกิดมีชีวิต ผู้ป่วยมีใบหน้าและกะโหลกศีรษะสูงและกว้าง แต่หน้าผกมีลักษณะแบนสั้น (brachyuricephaly) ซึ่งเกิดจากรอยประสานโครโมแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน (bicoronal synostosis) ร่วมกับช่องว่างระหว่างกระดูกด้านหน้าบริเวณขม่อม (anterior fontanelle) ปิดตัวช้า⁶⁷ ใบหน้าส่วนกลางมีการพัฒนาเจริญเติบโตน้อย (midface hypoplasia) ความสัมพันธ์ของกะโหลกศีรษะและการสบฟัน เป็นแบบที่ III เนื่องจากกระดูกขากรรไกรบนมีการเจริญเติบโตสัมพันธ์น้อยกว่าขากรรไกรล่าง (relative to maxillary hypoplasia) โฟรงจมูกเล็ก หายใจลำบาก กระบอกตาตื้น ร่วมกับมีตาโปน (exorbitism) และพบเพดานปากมีลักษณะโค้งสูง ดังภาพที่ 12, 13



ภาพที่ 12 แสดงใบหน้าของผู้ป่วย ครูซองซินโดรม (A,B) และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของกะโหลกศีรษะ (C,D) เมื่ออายุ 27 สัปดาห์⁵⁷ ขม่อมยกสูง ใบหน้าส่วนกลางมีการพัฒนาเจริญเติบโตน้อย ช่องว่างระหว่างกระดูกด้านหน้าบริเวณขม่อม (anterior fontanelle) ปิดตัวช้า

นอกจากนี้ยังพบฐานกะโหลกศีรษะด้านหน้าสั้น (shortening of the anterior cranial base) เนื่องจากฐานกะโหลกศีรษะหยุดการเจริญเติบโต สาเหตุจากการที่รอยประสานที่ฐานกะโหลกเชื่อมติดกันก่อนกำหนด^{68,69} แม้ ครูซองซินโดรม จะเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม แต่พบว่ารอยประสานกะโหลกศีรษะยังคงเปิดตัวเมื่อแรกคลอด แต่จะเริ่มเชื่อมประสานตามมาภายหลัง ทำให้ความรุนแรงของความผิดปกติของศีรษะมีความแตกต่างกัน ปัจจัยหนึ่งขึ้นอยู่กับช่วงเวลา ที่กะโหลกศีรษะเริ่มเชื่อมประสาน และระดับการพัฒนาการเจริญเติบโตของสมอง ดังนั้นจึงอาจพบผู้ป่วยครูซองซินโดรม มีศีรษะและใบหน้าใกล้เคียงคนปกติ ไปจนถึงรุนแรงมาก ศีรษะมีรูปร่างคล้ายใบโคลเวอร์ (clover leaf) ใบไม้ที่มีลักษณะเป็นแฉก 3 แฉก^{67,70} พบผู้ป่วยมีความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ร้อยละ 61 ภายหลังคลอด 4 เดือน⁷¹

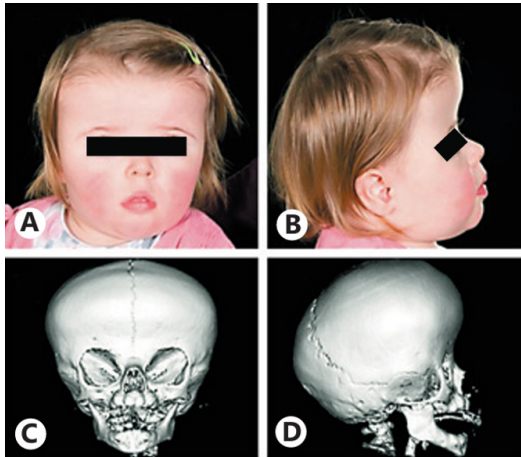


ภาพที่ 13 แสดงใบหน้าของผู้ป่วย ครูซองซินโดรม (A,B) และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของกะโหลกศีรษะ (C,D) เมื่ออายุ 75 สัปดาห์⁵⁷ ขม่อมยกสูง หน้าผกแคบ รอยประสานกะโหลกศีรษะโครโมแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน

เซธเรโซเซ็นซินโดรม (Saethre-Chotzen Syndrome)

เซธเรโซเซ็นซินโดรม (SCS) ถูกกล่าวถึงครั้งแรกโดย Haakon Saethre ในปี ค.ศ. 1931⁷² และ Fritz Chotzen ในปี ค.ศ. 1932⁷³ พบความชุกในอัตรา 1 ต่อ 25,000–50,000 ของทารกเกิดมีชีวิต⁷⁴ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเด่นบนออโตโซม (inherited in an autosomal dominant) TWIST 1^{75,76} เซธเรโซเซ็นซินโดรม มักพบรอยประสานโครโมแนลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 1 ด้าน หรือพร้อมกัน 2 ด้าน ทำให้ศีรษะและใบหน้าส่วนหน้าบิดเบี้ยว กระบอกตาห่าง (hypertelorism) นอกจากนี้อาจพบโพรงจมูกคด (deviated nasal septum) ตาเหล่ (strabismus) เพดานโหว่ (cleft palate)

นิ้วหัวแม่มือกว้างหรือแยกเป็นง่ามเบนออกด้านข้าง (broad or bifid laterally deviating) ใบหูมีขนาดเล็ก หนังตาตก (ptosis) ไรผมด้านหน้าเคลื่อนลงต่ำ (low frontal hairline) กระดูกขากรรไกรบนเจริญเติบโตน้อย ทำให้มีขนาดเล็กกว่าปกติ (maxillary hypoplasia) และนิ้วสั้นเชื่อมติดกันอย่างไม่สมบูรณ์ (incomplete simple syndactyly and brachydactyly) มีพัฒนาการของสมองจำกัดทำให้เกิดความบกพร่องในการเรียนรู้⁷⁶ ดังภาพที่ 14a, 14b



ภาพที่ 14a แสดงใบหน้า (A,B) และกะโหลกศีรษะ (C,D) ของผู้ป่วย เซเธเรโซเซินซินโดรม (Saethre-Chotzen Syndrome) อายุ 75 สัปดาห์ หน้าผากโนกนูน (frontal bossing) กระดูกขากรรไกรบนเจริญเติบโตน้อย รอยประสานกะโหลกศีรษะโคโรนัลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน



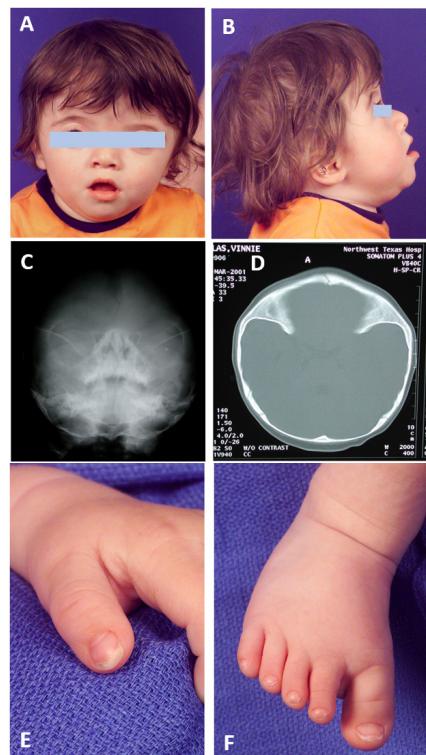
ภาพที่ 14b แสดงใบหน้าตรงของผู้ป่วย เซเธเรโซเซินซินโดรม พบใบหูมีขนาดเล็ก หนังตาตก (ptosis) ไรผมด้านหน้าเคลื่อนลงต่ำ (low frontal hairline) กระบอกตาห่าง (hypertelorism) และตาเหล่ (strabismus)

ไฟเฟอร์ซินโดรม (Pfeiffer Syndrome)

ไฟเฟอร์ซินโดรม ได้รับการอธิบายลักษณะทางคลินิกและตั้งชื่อเรียกในปี ค.ศ. 1964⁷⁷ พบอุบัติการณ์ในอัตรา 1 ต่อ 100,000 ของทารกเกิดมีชีวิต^{78,79} สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์

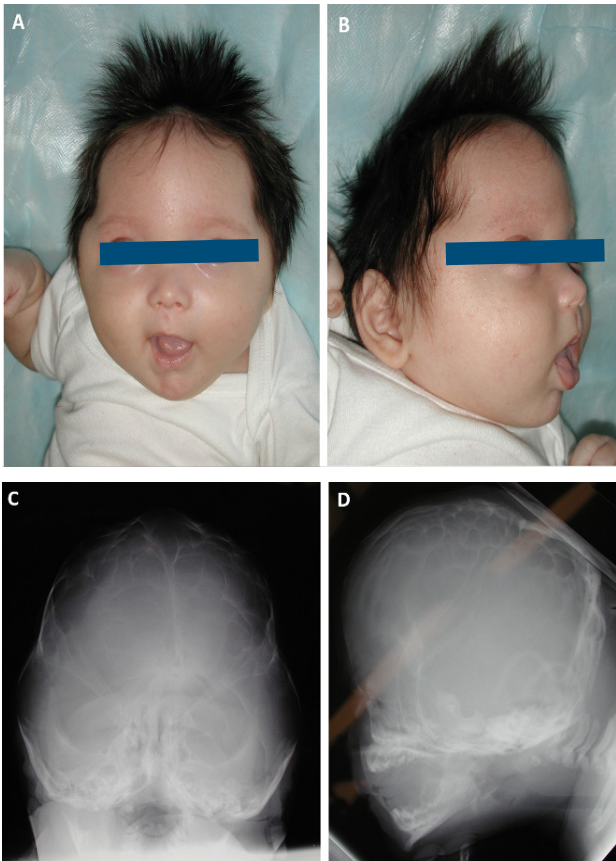
ของยีน FGFR 1 และ FGFR 2 ซึ่งถ้ายีนกลายพันธุ์มีการทับซ้อน (overlap) ทางพันธุกรรมร่วมกับครูซองซินโดรม จะถูกจำแนกเป็น ครูซอง-ไฟเฟอร์ซินโดรม (Crouzon-Pfeiffer syndrome) การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดเกี่ยวข้องกับ การแทนที่ของกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) บนสายพันธุกรรม ได้แก่ Trp290Cys, Trp340Cys, Cys342Arg และ Ser351Cys ผ่านการทำงานของเอนไซม์ ไทโรซีน ไคเนส (Tyrosine kinase)⁵⁶ ไฟเฟอร์ซินโดรม ถูกจำแนกเป็น 3 กลุ่ม (Type I-III) โดย โคเฮน (Cohen) ในปี ค.ศ. 1993 ดังนี้

Type I พบการกลายพันธุ์บนยีน FGFR 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคดี มีศีรษะและใบหน้าคล้ายผู้ป่วยรอยประสานโคโรนัลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน (bicoronal synostosis) ศีรษะมีการเจริญในแนวตั้งสูงผิดปกติ และมีความยาวในแนวหน้า-หลัง สั้น หรือมีศีรษะแบน (brachyturriccephaly) ที่ไม่รุนแรง ใบหน้าส่วนกลางมีขนาดเล็กกว่าปกติ (midface hypoplasia). ลักษณะเด่นที่ใช้ในการจำแนกโรคนี้ คือ มีนิ้วหัวแม่มือและเท้ากว้าง และกางออก (broad and deviated thumbs and toes) อาจพบกระดูกสันหลังเชื่อมติดกัน แต่สติปัญญาและความสามารถในการเรียนรู้ปกติ ดังภาพที่ 15



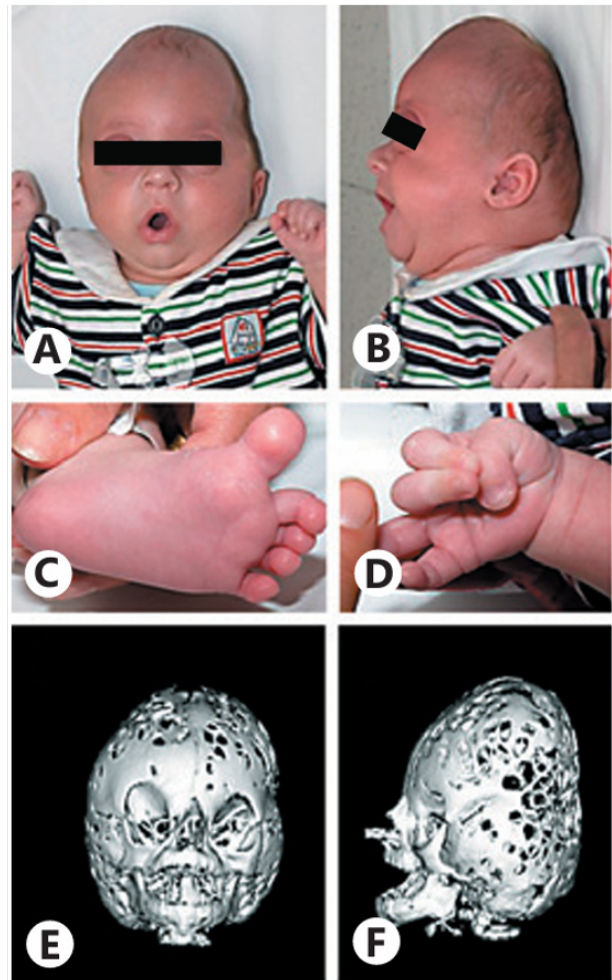
ภาพที่ 15 แสดงภาพของผู้ป่วย ไฟเฟอร์ซินโดรม Type I ใบหน้าตรงและข้าง (A,B) ศีรษะแบน (brachyturriccephaly) ภาพรังสีกะโหลกศีรษะ (C,D) แสดงการเชื่อมปิดก่อนกำหนดของรอยประสานโคโรนัล (coronal suture) 2 ด้าน และภาพนิ้วหัวแม่มือเท้า (E,F) พบนิ้วหัวแม่มือและเท้า กว้างและกางออก

Type II ศีรษะมีลักษณะเป็นแฉก 3 แฉก คล้ายใบโคลเวอร์ (cloverleaf skull) เกิดภาวะสมองคั่งน้ำ (hydrocephalus) ใบหน้าส่วนกลางเจริญน้อยมีขนาดเล็กอย่างรุนแรง (severe midface hypoplasia) และดวงตาโปน (exorbitism) ดังภาพที่ 16 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีทางเดินหายใจอุดตัน พัฒนาการของระบบประสาทช้า มีความบกพร่องทางสติปัญญาและความสามารถในการเรียนรู้รุนแรง การรักษามีความยุ่งยาก



ภาพที่ 16 แสดงภาพของผู้ป่วย ไฟเฟอร์ซินโดรม Type II ใบหน้าตรงและข้าง (A,B) ศีรษะแบน (brachyuricephaly) ดวงตาโปน (exorbitism) ภาพรังสีกะโหลกศีรษะ (C,D) แสดงการเชื่อมปิดก่อนกำหนดของรอยประสานโครโมแนล (coronal suture) 2 ด้าน และสัญญาณที่เรียกว่า “copper beaten” ซึ่งแสดงถึงภาวะความดันในสมองเพิ่มสูงขึ้น

Type III การเจริญเติบโตของใบหน้าส่วนกลางน้อยอย่างรุนแรง ทำให้เกิดความสัมพันธ์ของกระดูกใบหน้าและการกดทับเป็นแบบที่ 3 (Class III) มักพบทางเดินหายใจอุดตันอย่างรุนแรง ดวงตาโปน⁷⁸ พบภาวะความดันในสมองเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าร้อยละ 80 มีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาด้านการมองเห็น ผิดปกติสูง และมีความบกพร่องทางสติปัญญาและความสามารถในการเรียนรู้รุนแรง^{80,81} ดังภาพที่ 17

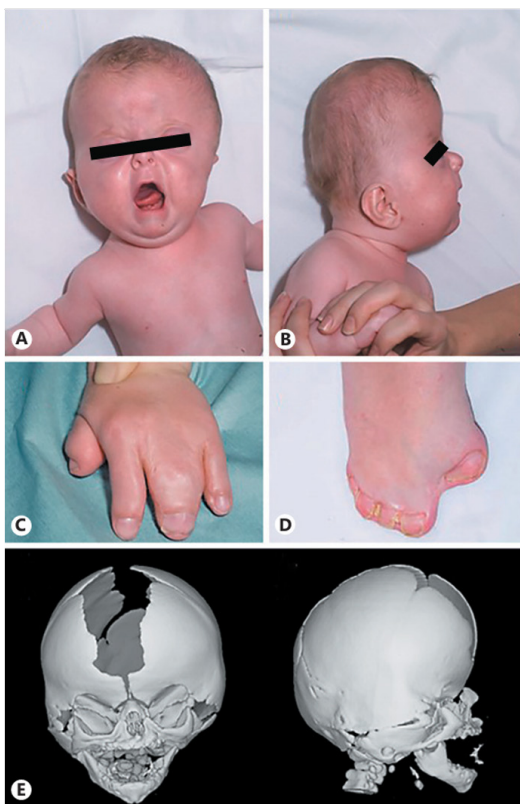


ภาพที่ 17 แสดงภาพของผู้ป่วย ไฟเฟอร์ซินโดรม Type III ลักษณะใบหน้า (A,B) มือและเท้า (C,D) และภาพรังสีกะโหลกศีรษะ ที่อายุ 54 วัน⁵⁷ ศีรษะมีลักษณะเป็นแฉก 3 แฉก คล้ายใบโคลเวอร์ (cloverleaf skull) นิ้วหัวแม่มือและเท้ากว้างและกางออก (broad and deviated thumbs and toes)

เอเพิร์ตซินโดรม (Apert Syndrome)

เอเพิร์ตซินโดรม ปรากฏครั้งแรกในบทความทางวิชาการปี ค.ศ. 1906 อุบัติการณ์ความชุกประมาณ 1 ต่อ 100,000 ถึง 160,000 ของทารกเกิดมีชีวิต⁷⁴ สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเด่นบนออโตโซม (inherited in an autosomal dominant) การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดเกี่ยวข้องกับการแทนที่ของกรดอะมิโนบนสายพันธุ์กรรม FGFR 2 ได้แก่ Ser252Trp ร้อยละ 66 และ Pro253Arg ร้อยละ 33 ภายใต้การทำงานของเอนไซม์ ไทโรซีน ไคเนส (Tyrosine kinase) หรืออาจเกิดจากการกลายพันธุ์แบบ De Novo (de novo mutations) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นใหม่ โดยอาจเกิดขึ้นในเซลล์ไข่ของแม่ หรือสpermatozoa ของพ่อ โดยพบอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นเมื่อพ่อหรือแม่มีลูกเมื่ออายุมาก⁵⁶

ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูกและกระดูกอ่อนของกะโหลกศีรษะ ฐานกะโหลกศีรษะ ใบหน้า และข้อต่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มือและเท้า คล้ายกับครูซฟีลด์-เจดิสซินโดรม แต่ผู้ป่วยจะมีนิ้วมือและนิ้วเท้ารวมติดกัน ทางเดินหายใจแคบ ศีรษะของผู้ป่วยเอเพิร์ตซินโดรมมีการเจริญในแนวตั้งสูงผิดปกติและมีความยาวในแนวหน้า-หลัง สั้น (brachyuricephaly) ทำให้ศีรษะดูสูงและกว้างแต่แบน ซึ่งเป็นผลตามมาจากรอยประสานโคโรนาลเชื่อมติดกันก่อนกำหนด 2 ด้าน (bicoronal synostosis) ในขณะที่รอยประสานกะโหลกซกกีเทล (sagittal suture) เมโทปิก (metopic suture) และช่องว่างระหว่างกระดูกด้านหน้าบริเวณขม่อม (anterior fontanelle) ปิดตัวช้า⁸² ดังภาพที่ 18



ภาพที่ 18 แสดงภาพศีรษะและใบหน้า (A,B) นิ้วมือและนิ้วเท้า (C,D) และภาพถ่ายรังสีของผู้ป่วยเอเพิร์ตซินโดรม ที่อายุ 10 สัปดาห์⁵⁷

ผู้ป่วยเอเพิร์ตซินโดรม พบมีความผิดปกติของสมองและช่องว่างภายในสมอง (ventricle) ที่บรรจุน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) หรือที่เรียกสั้นๆ ว่า "น้ำหล่อเลี้ยงสมอง" มีขนาดใหญ่ (ventriculomegaly) ร้อยละ 40-90^{71,83} พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะความดันในสมองเพิ่มสูงขึ้น (increased ICP) ร้อยละ 45 และอาจพบสูงขึ้นเป็นร้อยละ 83 เมื่ออายุ 5 ปี^{62,84,85} ใบหน้าของผู้ป่วยเอเพิร์ตซินโดรมทั่วไปมีลักษณะดังนี้ ดวงตาโปน (exorbitism) เนื่องจาก

การเจริญเติบโตของกะโหลกหน้าผากและขากรรไกรบนที่จำกัด ทำให้กระดูกตาตื้น ส่งผลให้กระดูกตาที่มีความเสี่ยงที่จะบาดเจ็บเพิ่มขึ้น กรอบของตา (palpebral fissure) เอียงลงล่าง (down-slanting) เนื่องจากตำแหน่งเกาะของ medial canthal ligaments อยู่สูงขึ้น และพบกระดูกตาห่าง (hypertelorism)⁸⁶ ใบหน้าส่วนกลางพบการเจริญเติบโตของขากรรไกรบนน้อยกว่าปกติ (maxillary hypoplasia) ส่วนโค้งของเพดานปากยกสูง มีลักษณะเป็นรูปตัว V หรืออาจพบความผิดปกติของเพดาน เช่น เพดานโหว่ (cleft palate)⁶⁰ เพดานโหว่ ชนิด submucous cleft หรือ bifid uvula ได้ร้อยละ 75⁸⁷ ระบายการกีดสับฟันยกสูงด้านหน้า (anterior open bite) ทำให้ฟันหน้าเกิดการสบฟันแบบเปิด มีปัญหาเรื่องการหายใจในหลายระดับความรุนแรง ตั้งแต่มีโพรงจมูกเล็กแคบ จนถึงตีบตัน มีสารคัดหลั่งในโพรงจมูกข้นเหนียว และจากการที่มีการสบฟันชนิดที่ III แบบเปิด ริมฝีปากปิดไม่สนิท ทำให้หายใจยาก⁶⁰ นิ้วมือนิ้วเท้าเชื่อมติดกันทั้งสองข้าง (complex symmetric syndactyly) เป็นคุณสมบัติเฉพาะของผู้ป่วยเอเพิร์ตซินโดรม พบพัฒนาการของระบบประสาทช้า แต่ยังคงมีความสามารถในการเรียนรู้ได้ถ้าได้รับการสนับสนุนอย่างถูกต้องเพียงพอ⁸⁸⁻⁹⁰ ดังภาพที่ 19



ภาพที่ 19 แสดงใบหน้าของผู้ป่วยเอเพิร์ตซินโดรม อายุ 10 ปี⁵⁷ พบกระดูกตาห่าง (hypertelorism) กรอบของตาเอียงลงล่าง (down-slanting palpebral fissure) ใบหน้าส่วนกลางเจริญเติบโตน้อย (midface hypoplasia)

สรุป

ภาวะรอยประสานกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันก่อนกำหนดเป็นความผิดปกติของกะโหลกศีรษะที่พบน้อยในประเทศไทย ทำให้ขัดขวางการเจริญเติบโตของกะโหลกศีรษะและพัฒนาการของสมองและระบบประสาท ซึ่งนำไปสู่การเกิดความผิดปกติของศีรษะและใบหน้า ความพิการและความบกพร่องของระบบประสาท สติปัญญา และความสามารถใน

การเรียนรู้ การให้การวินิจฉัยตั้งแต่เนิ่น ๆ นำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม และทันเวลาที่มีความสำคัญ เพื่อลดความพิการและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D and Renier D: Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1995;55(4): 500-504. PMID: 7762595. DOI: 10.1002/ajmg.1320550422
2. Cohen MM Jr and MacLean RE Jr: Craniosynostosis: Diagnosis. Evaluation and management. Cohen MM Jr (ed.), 2nd ed. Oxford University Press 2000 :119-146
3. Boulet SL, Rasmussen SA and Honein MA: A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *Am J Med Genet A* 2008;146A(8): 984-991. PMID: 18344207. DOI: 10.1002/ajmg.a.32208
4. Johnson D, Wilkie AO: Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 2011;19: 369–376.
5. Governale LS: Craniosynostosis. *Pediatr Neurol* 2015;53(5): 394–401. PMID: 26371995. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol. 2015.07.006
6. Opperman LA: Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Dev Dyn* 2000;219(4): 472-485. PMID: 11084647. DOI: 10.1002/1097-0177(2000)9999:99993.0.CO;2-F
7. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC and Longaker MT: Cranial sutures: a brief review. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(4): 170e-178e. PMID: 18349596. DOI: 10.1097/01.prs.0000304441.99483.97
8. Rice DP: Craniofacial sutures. Development, disease and treatment. Preface. *Front Oral Biol* 2008;12: xi. PMID: 18491429.
9. Aviv RI, Rodger E and Hall CM: Craniosynostosis. *Clin Radiol* 2002;57(2): 93-102. PMID: 11977940. DOI: 10.1053/crad. 2001.0836
10. Buchanan EP, Xue Y, Xue AS, Olshinka A, Lam S. Multidisciplinary care of craniosynostosis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2017;10:263-70
11. Ksjdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis-Recognition, Clinical characteristics and treatment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(2);110-16
12. Kjaer I. Neuro-osteology. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(2):224-44. <https://doi.org/10.1177/10454411980090020501>.
13. Yang L, Tsang KY, Tang HC, Chan D and Cheah KS: Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(33): 12097-12102. PMID: 25092332. DOI: 10.1073/pnas. 1302703111
14. Cohen MM Jr: The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006;140(23): 2646-2706. PMID: 17103447. DOI: 10.1002/ajmg.a.31368
15. Kim SY, Choi JW, Shin HJ and Lim SY: Reliable manifestations of increased intracranial pressure in patients with syndromic craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg* 2019;47(1): 158-164. PMID: 30497950. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.10.021
16. Alderman BW, Lammer EJ, Joshua SC, Cordero JF, Ouimette DR, Wilson MJ and Ferguson SW: An epidemiologic study of craniosynostosis: risk indicators for the occurrence of craniosynostosis in Colorado. *Am J Epidemiol* 1988;128(2): 431-438. PMID: 3394707. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114983
17. Thomas GP, Wilkie AO, Richards PG and Wall SA: FGFR3 P250R mutation increases the risk of reoperation in apparent 'nonsyndromic' coronal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2005;16(3): 347-52; discussion 353-4. PMID: 15915095. DOI: 10.1097/01.scs.00000157024.56055.f2
18. Källén K: Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 1999;60(3): 146-150. PMID: 10471899. DOI: 10.1002/(sici)1096-9926(199909)60:33.3.co;2-v
19. Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM and Romitti PA: Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 2): 1163-1166. PMID: 12728131.

20. Bautista G: Craniosynostosis: Neonatal perspectives. *Neoreviews* 2021;22(4): e250-e257. PMID: 33795400. DOI: 10.1542/neo.22-4-e250
21. Thaller SR, Hoyt J, Tesluk H and Holmes R: The effect of insulin growth factor-1 on calvarial sutures in a Sprague-Dawley rat. *J Craniofac Surg* 1993;4(1): 35-39. PMID: 8467020. DOI: 10.1097/00001665-199301000-00008
22. Opperman LA, Moursi AM, Sayne JR and Wintergerst AM: Transforming growth factor-beta 3(Tgf-beta3) in a collagen gel delays fusion of the rat posterior interfrontal suture in vivo. *Anat Rec* 2002;267(2):120-130. PMID: 11997880. DOI: 10.1002/ar.10094
23. Anderson PJ, Cox TC, Roscioli T, Elakis G, Smithers L, David DJ and Powell B: Somatic FGFR and TWIST mutations are not a common cause of isolated nonsyndromic single suture craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2007;18(2): 312-314. PMID: 17414280. DOI: 10.1097/scs.0b013e31802d6e76
24. Paznekas WA, Cunningham ML, Howard TD, Korf BR, Lipson MH, Grix AW, Feingold M, Goldberg R, Borochowitz Z, Aleck K, Mulliken J, Yin M and Jabs EW: Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet* 1998;62(6): 1370-1380. PMID: 9585583. DOI: 10.1086/301855
25. Yapijakis C, Pachis N, Sotiriadou T, Valia C, Michopouloul V, Vassiliou S. Molecular Mechanisms Involved in Craniosynostosis. *In vivo* 2023; 37:36-46
26. Hehr U and Muenke M: Craniosynostosis syndromes: from genes to premature fusion of skull bones. *Mol Genet Metab* 1999;68(2): 139-151. PMID: 10527665. DOI: 10.1006/mgme.1999.2915
27. Honnebier MB, Cabiling DS, Hetlinger M, McDonald-McGinn DM, Zackai EH and Bartlett SP: The natural history of patients treated for FGFR3-associated (Muenke-type) craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(3): 919-931. PMID: 18317141. DOI: 10.1097/01.prs.0000299936.95276.24
28. el Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, Bourgeois P, Bolcato-Bellemin AL, Munich A and Bonaventure J: Mutations of the TWIST gene in the Saethre Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997;15(1): 42-46. PMID: 8988167. DOI: 10.1038/ng0197-42
29. Dhamcharee V, Boles RG: FGFR mutations and plagiocephaly. *J Craniofac Surg* 2008;19(1): 290-291. PMID: 18216705. DOI: 10.1097/SCS.0b013e-31815ca1e6
30. Wu X, Gu Y: Signaling mechanisms underlying genetic pathophysiology of craniosynostosis. *Int J Biol Sci* 2019;15(2): 298-311. PMID: 30745822. DOI: 10.7150/ijbs.29183
31. Wilkie AO, Bochukova EG, Hansen RM, Taylor IB, Rannan Eliya SV, Byren JC, Wall SA, Ramos L, Venâncio M, Hurst JA, O'Rourke AW, Williams LJ, Seller A and Lester T: Clinical dividends from the molecular genetic diagnosis of craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 2006;140(23): 2631-2639. PMID: 16838304. DOI: 10.1002/ajmg.a.31366
32. Vortkamp A, Franz T, Gessler M and Grzeschik KH: Deletion of GLI3 supports the homology of the human Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPS) and the mouse mutant extra toes (Xt). *Mamm Genome* 1992;3(8): 461-463. PMID: 1322743. DOI: 10.1007/BF00356157
33. Jabs EW, Müller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML and Mulliken JB: A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993;75(3): 443-450. PMID: 8106171. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90379-5
34. Carbonara C, Sbaitz L, Geniton L, Peretta P, Mussa F, Nurisso C, Restagno G, Belli S and Ferrero GB: A Novel N114D TWIST mutation in a Crouzon-like patient, ASHG. 49th Annual Meeting 1999; 19-23,.
35. Yi JJ, Barnes AP, Hand R, Polleux F and Ehlers MD: TGF-beta signaling specifies axons during brain development. *Cell* 2010;142(1): 144-157. PMID: 20603020. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.010
36. Cohen MM Jr: Discussion: Immunolocalization of transforming growth factors β -1, β -2, and β -3 and insulin-like growth factor I in premature cranial suture fusion. *Plast Reconstr Surg* 99: 310-316, 1997. PMID: 9030135. DOI: 10.1097/00006534-199702000-00002

37. Cohen MM Jr: Transforming growth factor beta s and fibroblast growth factors and their receptors: role in sutural biology and craniosynostosis. *J Bone Miner Res* 12(3): 322-331, 1997. PMID: 9076574. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.3.322
38. Singer S, Bower C, Southall P, Goldblatt J. Craniosynostosis in western Australia, 1980–1994: a population-based study. *Am J Med Genet* 1999;83(5):382–387.
39. Kolar JC, Salter EM, Weinberg SM. Preoperative craniofacial dysmorphology in isolated sagittal synostosis: a comprehensive anthropometric evaluation. *J Craniofac Surg* 2010;21(5):1404–1410.
40. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Genet* 1996;62(3):282–285.
41. Fearon JA. Evidence-based medicine: craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(5):1261–1275
42. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(3):150-61. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2007.08.008>.
43. Greenwood J, Flodman P, Osann K, Boyadjiev SA, Kimonis V. Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. *Genet Med* 2014;16(4):302-10. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.134>.
44. Esparza J, Hinojosa J, García-Recuero I, Romance A, Pascual B, Martínez de Aragón A, et al. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugia (Astur)* 2008;19(6):509-29. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(08\)70201-X](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(08)70201-X).
45. Burokas L. Craniosynostosis: Caring for infants and their families. *Crit Care Nurse* 2013;33(4):39-50. <https://doi.org/10.4037/ccn2013678>.
46. Ursitti F, Fadda T, Papetti L, Pagnoni M, Nicita F, Iannetti G, et al. Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis. *Acta Paediatr* 2011;100(9):1185-94. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02299.x>.
47. Shillito J Jr, Matson DD. Craniosynostosis: A review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 1968;41(4):829-53.
48. Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, et al. The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(2):527–533.
49. Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH Jr. Craniofacial syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(1):128e–153e
50. Zaleckas L, Neverauskienė A, Daugelavicius V, Šidlovskaitė-Baltakė D, Raugalas R, Vištartaitė B, et al. Diagnosis and treatment of craniosynostosis: Vilnius team experience. *Acta Med Litu* 2015;22(2):111-21. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v22i2.3126>
51. Spazzapan P, Bosnjak R, Velnar T. Craniofacial reconstruction of the skull in anterior plagiocephaly: A case report. *Br J Med Med Res* 2016;18(2):1-7. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/28075>
52. Bastidas N, Mackay DD, Taylor JA, Bartlett SP. Analysis of the long term outcomes of nonsyndromic bicoronal synostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(4):877–883.
53. Sharma RK. Craniosynostosis. *Indian J Plast Surg* 2013;46(1):18-27. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.113702>.
54. Haas-Lude K, Wolff M, Will B, Bender B, Krimmel M. Clinical and imaging findings in children with non-syndromic lambdoid synostosis. *Eur J Pediatr* 2014;173(4):435-40. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2186-1>.
55. Mulliken JB, Vander Woude DL, Hansen M, LaBrie RA, Scott RM. Analysis of posterior plagiocephaly: Deformational versus synostotic. *Plast Reconstr Surg* 1999;103(2):371-80. <https://doi.org/10.1097/00006534-199902000-00003>..
56. Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA: Clinical genetics of craniosynostosis. *Curr Opin Pediatr* 2017;29: 622–628
57. O Hara J, Ruggiero F, Wilson L, James G, Glass G, Jeelani O, et al. Syndromic Craniosynostosis: Complex of Clinical Care. *Mol Syndromol*. 2019;10: 83-97

58. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, et al: A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60: 555–564
59. Doherty ES, Lacbawan F, Hadley DW, Brewer C, Zaleski C, et al: Muenke syndrome (FGFR3 related craniosynostosis): expansion of the phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2007;143A:3204–3215
60. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M: Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* 2012;28: 1447–1463
61. Kruszka P, Addissie YA, Yarnell CM, Hadley DW, Guillen Sacoto MJ, et al: Muenke syndrome: an international multicenter natural history study. *Am J Med Genet A* 2016;170A:918–929
62. de Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen ML, Bartels MC, et al: Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis: defining a syndrome-specific risk profile. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63: 1635–1641
63. Grosso S, Farnetani MA, Berardi R, Bartalini G, Carpentieri M, et al: Medial temporal lobe dysgenesis in Muenke syndrome and hypochondroplasia. *Am J Med Genet A* 2003;120A:88–91
64. Twigg SR, Wilkie AO: A genetic-pathophysiological framework for craniosynostosis. *Am J Hum Genet* 2015;97: 359–377
65. Schweitzer DN, Graham JM Jr, Lachman RS, Jabs EW, Okajima K, et al: Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3. *Am J Med Genet A* 2001;98: 75–91
66. Di Rocco F, Collet C, Legeai-Mallet L, Arnaud E, Le Merrer M, et al: Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update. *Childs Nerv Syst* 2011;27: 349–354
67. Reddy K, Hoffman H, Armstrong D: Delayed and progressive multiple suture craniosynostosis. *Neurosurgery* 1990;26: 442–448
68. Kolar JC, Munro IR, Farkas LG: Patterns of dysmorphology in Crouzon syndrome: an anthropometric study. *Cleft Palate J* 1988;25: 235–244
69. Kreiborg S, Barr M, Cohen MM Jr: Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet A* 1992;43: 704–708
70. Connolly JP, Gruss J, Seto ML, Whelan MF, Ellenbogen R, et al: Progressive postnatal craniosynostosis and increased intracranial pressure. *Plast Reconstr Surg* 2004;113: 1313–1323
71. Taylor WJ, Hayward RD, Lasjaunias P, Britto JA, Thompson DN, et al: Enigma of raised intracranial pressure in patients with complex craniosynostosis: the role of abnormal intracranial venous drainage. *J Neurosurg* 2001;94: 377–385
72. Saethre H: Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomologie). *Dtsch Z Nervenheilkd* 1931;117: 533–555
73. Chotzen F: Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Monatsschr Z Kinderheilkd* 1932;55: 97–122
74. Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH Jr: Craniofacial syndromes. *Plast Reconstr Surg* 2014;134: 128e–153e
75. Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, et al: Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997;15: 36–41
76. Johnson D, Horsley SW, Moloney DM, Oldridge M, Twigg SR, et al: A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. *Am J Hum Genet* 1998;63: 1282–1293
77. Pfeiffer RA: Dominant hereditary acrocephalosyndactylia (in German). *Z Kinderheilkd* 1964;90: 301–320
78. Cohen MM Jr: Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* 1993;45: 300–307

79. Greig AV, Wagner J, Warren SM, Grayson B, McCarthy JG: Pfeiffer syndrome: analysis of a clinical series and development of a classification system. *J Craniofac Surg* 2013;24: 204–215
 80. Hayward R: Venous hypertension and craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2005;21: 880–888
 81. Florisson JM, Bampalios G, Lequin M, van Veen ML, Bannink N, et al: Venous hypertension in syndromic and complex craniosynostosis: the abnormal anatomy of the jugular foramen and collaterals. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43: 312–318
 82. Hanieh A, David DJ: Apert's syndrome. *Childs Nerv Syst* 1993;9: 289–291
 83. Collmann H, Sörensen N, Krauss J: Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2005;21: 902–912
 84. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D: Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* 2000;16: 645–658
 85. Marucci DD, Dunaway DJ, Jones BM, Hayward RD: Raised intracranial pressure in Apert syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2008;122: 1162–1168
 86. Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, de Parseval N, Journeau P, et al: Clinical variability in patients with Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1999;90: 443–447
 87. Peterson SJ, Pruzansky S: Palatal anomalies in the syndromes of Apert and Crouzon. *Cleft Palate J* 1974;11: 394–403
 88. Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R: Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *J Med Genet* 1988;25: 164–167
 89. Tovetjärn R, Tarnow P, Maltese G, Fischer S, Sahlin PE, Kölby L: Children with Apert syndrome as adults: a follow-up study of 28 Scandinavian patients. *Plast Reconstr Surg* 2012;130: 572e–576e
 90. Raposo-Amaral CE, Neto JG, Denadai R, Raposo Amaral CM, Raposo-Amaral CA: Patient reported quality of life in highest-functioning Apert and Crouzon Syndromes. *Plast Reconstr Surg* 2014;133: 182e–191e
-