

Síndrome de Crouzon: Revisão de Literatura

Crouzon's Syndrome: Literature Review

Dorivaldo Lopes da Silva*, **Francisco Xavier Palbeta Neto****, **Stéphanie Gonçalves Carneiro*****,
Angélica Cristina Pezzin Palbeta****, **Marcela Monteiro*******, **Sarah Crestian Cunha*******,
Cláudio Tobias Acatauassú Nunes*****.

* Aluno do Sexto Ano do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Estado do Pará. Monitor da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará.

** Mestrado em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Doutorando em Neurociências pela Universidade Federal do Pará. Professor Assistente de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Pará e da Universidade do Estado do Pará.

*** Aluna do Sexto Ano do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Estado do Pará. Monitora da Disciplina de Oftalmologia da Universidade do Estado do Pará.

**** Mestrado em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Doutoranda em Neurociências pela Universidade Federal do Pará. Professora Assistente de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará. Preceptora da Residência Médica em Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Pará.

***** Aluna do Quinto Ano do Curso de Graduação em Medicina. Universidade do Estado do Pará.

***** Mestrado e Doutorado em Otorrinolaringologia pela Escola Paulista de Medicina. Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade do Estado do Pará.

Instituição: Universidade do Estado do Pará - UEPA.
Belém / PA – Brasil.

Endereço para correspondência: Francisco Xavier Palbeta Neto – Centro de Otorrinolaringologia do Pará – Avenida Conselheiro Furtado, 2391 - Sala 1608 – Bairro: Cremação – Belém / PA – Brasil – CEP: 66040-100 – Telefone/fax: (+55 91) 3249-9977 / (+55 91) 3249-7161 / (+55 91) 9116-0508 – E-mail: franciscopalbeta@hotmail.com
Artigo recebido em 10 de fevereiro de 2008. Artigo aceito em 31 de julho de 2008.

RESUMO

Introdução:

A síndrome de Crouzon ou Disostose crânio-facial tipo I é uma doença rara, que afeta o desenvolvimento do esqueleto crânio-facial. Apesar de ser incomum, possui 50% de risco de transmissão quando um dos pais é portador.

Objetivo:

Fazer uma revisão da literatura sobre a Síndrome de Crouzon, enfatizando aspectos atuais.

Método:

Utilizou-se como metodologia consulta as bases de dados on line Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO, aplicando-se à pesquisa o termo Síndrome de Crouzon para artigos publicados até 2007, além da literatura já consagrada em relação ao assunto.

Revisão de Literatura:

Esta síndrome é caracterizada por anomalias crânio-faciais causadas por perda precoce de flexibilidade do crânio, presentes desde o nascimento e com tendência a agravar-se com o tempo. Os principais sinais clínicos são craniossinostose, hipertelorismo, exoftalmia, estrabismo externo, “nariz de bico de papagaio”, lábio superior curto, hipoplasticidade maxilar e relativo prognatismo mandibular, determinando um aspecto de hipoplasia centrofacial. É uma afecção hereditária com transmissão autossômica dominante com 100% de penetrância e larga escala da expressão fenotípica.

Considerações Finais:

O aconselhamento genético e o estudo individual de cada caso são fundamentais a fim de se promover o avanço no diagnóstico. É necessária uma abordagem precoce multidisciplinar com programa terapêutico específico objetivando a prevenção dos efeitos de um diagnóstico tardio.

Palavras-chave:

crouzon, otorrinolaringologia, genética, disostose craniofacial, crânio.

SUMMARY

Introduction:

The Crouzon syndrome or craniofacial dysostosis type I is a rare disease that affects the craniofacial skeleton development. Although it is uncommon, it has a transmission risk of 50% when one of the parents is a carrier.

Objective:

Performing a literature review about the Crouzon Syndrome, with emphasis on the current aspects.

Method:

As a methodology, a search on databases on-line, such as Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM and SciELO has been made, by applying for the search the key-word Crouzon's Syndrome for articles published until 2007, in addition to the literature already dedicated to the subject.

Literature Review:

This syndrome is characterized by craniofacial anomalies caused by the early loss of the cranium flexibility, and present since the birth with tendency to aggravation in time. The main clinic signs are craniosynostosis, hypertelorism, exophthalmia, external strabismus, “parrot-beaked nose”, short upper lip, hypoplastic maxilla and a relative mandibular prognathism determining a mid-facial hypoplasia aspect. It is a hereditary affection with an autosomal dominant transmission with 100% of penetrance and large phenotypic scale.

Final Considerations:

The genetic advising and an individual study of each case are essential to promote the improvement of the diagnosis. An early multidisciplinary approach is necessary, with specific therapeutic program aiming at the prevention of late diagnosis effects.

Keywords:

crouzon, otorhinolaryngology, genetics, Crouzon's disease, cranium.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Crouzon ou Disostose crânio-facial tipo I é uma afecção rara, que compromete o desenvolvimento do esqueleto crânio-facial e que, apesar de incomum, possui 50% de risco de transmissão quando um dos pais possui a doença, sem depender do sexo do concepto (1,2,3).

As craniossinostoses constituem um grupo heterogêneo de síndromes caracterizadas por uma fusão sutural prematura que ocorre isoladamente ou associada a outras anomalias(1,2,3). A Doença de Crouzon pode ser diferenciada da simples craniosinostose pela sua associação com malformações faciais (2). Lembrando que dentre as mais de 70 síndromes descritas, a síndrome de Crouzon e a síndrome de Apert são as mais conhecidas, tendo sido realizadas diversas pesquisas nos últimos 10 anos, a fim de fornecer uma melhor compreensão da etiologia e da patogenia destas doenças (3,4).

Dependendo dos métodos de diagnóstico e da população em estudo, a incidência da craniosinostose é variável, encontrando-se entre 1:50.000 e 1:1.000 crianças. Não há distinção de acometimento quanto ao sexo, porém quando as craniosinostoses são dos tipos sagital e metópica sua predominância aumenta no sexo masculino, enquanto a craniosinostose coronal é mais encontrada no sexo feminino (1,3).

Motivou-nos ao estudo mais profundo da Síndrome de Crouzon, a atuação interdisciplinar presente no dia-a-dia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza - Universidade Federal do Pará e da Universidade do Estado do Pará abrangendo as áreas de Otorrinolaringologia, Oftalmologia, Pediatria, Psicologia, Serviço Social e Fisioterapia, sobretudo no que se refere à assistência aos pacientes portadores de diversas necessidades especiais. Justifica-se a realização deste trabalho pela necessidade de alertar os profissionais de saúde para a ocorrência desta síndrome, pouco freqüente, mas com graves conseqüências aos seus portadores, sobretudo quando expostos a um diagnóstico tardio.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos da Síndrome de Crouzon, enfatizando as manifestações clínicas otorrinolaringológicas.

MÉTODO

A pesquisa através de bancos de dados *on line* forneceu as informações e artigos para confecção desta

revisão bibliográfica, podendo estes ser acessados a qualquer tempo para pesquisa e atualização, já que são renovados conforme é produzida a literatura científica.

Foram consultadas as bases de dados Cochrane, LILACS, MEDLINE, OMIM e SciELO, aplicando-se à pesquisa os termos *Síndrome de Crouzon* para artigos publicados até 2007, além da literatura já consagrada em relação ao assunto.

Os leitores interessados podem aprofundar seus estudos em pesquisas na internet, em busca de artigos recentes. Sugere-se o banco de dados gratuito On-line Mendelian Inheritance in Man - OMIM, o qual traz informações e artigos constantemente atualizados (3).

REVISÃO DE LITERATURA

Aspectos gerais e etiopatogenia

A síndrome de Crouzon é a mais freqüente das disostoses craniofaciais caracterizando-se por ser uma desordem genética rara que pode ser evidenciada ao nascimento ou durante a infância. A taxa de transmissão dominante é de 100% e a penetrância de larga escala com expressão fenotípica altamente variável (3,4,5,6,7,8). É responsável por aproximadamente 4.8% de todos os casos de craniossinostose, sendo a síndrome mais comum do grupo de mais de 100 tipos de craniossinostoses (6,9,10,11,12,13).

A mutação nos genes que codificam o receptor 2 do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR2) (14), é a responsável pelas deformidades observadas (5,6,13,16). Vinte e cinco mutações já foram identificadas no FGFR2 e estão relacionadas com a patogenia da síndrome de Crouzon (14). No entanto, 50% dos incidentes da síndrome de Crouzon não são herdados e sim, resultado de novas mutações espontâneas (5, 6).

Os fatores de crescimento fibroblástico estão intimamente relacionados à matriz extracelular. Quando a matriz extracelular apresenta mutação de FGFR2 passa a secretar citosinas de maneira autócrina e parácrina e estas podem vir a modificar a própria matriz. Acredita-se que estas mudanças estejam na gênese da alteração do processo osteogênico, esclarecendo as variações patológicas encontradas (1,17).

Postula-se ainda que uma malformação da base do crânio acarretasse a fusão prematura das suturas cranianas evoluindo com hipoplasia centrofacial e formato craniano variando de acordo com as suturas envolvidas (2,4,18).

As anormalidades encontradas variam muito de caso a caso incluindo variações entre membros afetados de uma mesma família. A ordem e a taxa da fusão da sutura determinam o grau de deformidade e de inabilidade (6).

A tríade composta por deformidades do crânio, anomalias faciais e exoftalmia, descrita por Crouzon em 1912, hoje forma a síndrome de Crouzon (5,6,7,19). Nesta, o fechamento prematuro de suturas cranianas e a sinostose prematura de suturas centofaciais e da base do crânio, conferem-lhe uma configuração braquiocefálica (1,4,6,12,18).

Uma vez que a sutura se torne fundida, o crescimento perpendicular a esta se torna restrito e os ossos fundidos agem como uma única estrutura óssea (6). Ocorrem crescimento compensatório nas suturas abertas restantes para dar continuidade ao desenvolvimento do cérebro ocasionando crescimento ósseo anormal e produção de deformidades faciais (6,18).

Esta síndrome é progressiva, de início no primeiro ano de vida e aparecendo com frequência só aos dois anos de idade (5,6,9). Existem ainda formas precoces congênicas nas quais a sinostose começa ainda dentro do útero e já é manifestada ao nascimento com deformidades faciais como a hipoplasia maxilar superior, responsável por dificuldades respiratórias e exoftalmia (1,5,6).

Manifestações otorrinolaringológicas

Nos indivíduos acometidos encontram-se quase sempre uma fronte alta e larga, com abaulamento na região da fontanela anterior, achatamento da região occipital e certa protuberância fronto-occipital. Isto dá ao crânio aspecto de torre (4,5,12). Maxila hipoplásica, hipoplasia centofacial e maxilar são responsáveis por inúmeras alterações do aspecto da face (6).

Na boca observa-se má oclusão e arco dental maxilar em forma de V com dentes muito espaçados. Há relatos de indivíduos com estreitamento ou fissura congênita do céu da boca, palato em ogiva e úvula bifida (2,4,6). O lábio superior é curto e o lábio inferior, juntamente com a língua, são proeminentes; a maxila é hipoplásica e há prognatismo mandibular relativo e micrognatia (1,2, 6, 11).

A perda auditiva condutiva é comum devido às deformidades da orelha média. Alterações do estribo com conseqüente fusão no promontório, anquilose do martelo em direção a parede externa do epítimpano, distorções e estreitamento do espaço da orelha média, ausência da

membrana timpânica e estenose ou atresia do canal externo são possíveis devido ao crescimento deformante (6,12). São comuns infecções recorrentes no aparelho auditivo (6).

Atresia do meato acústico, hipoacusia e malformações do ouvido médio são, portanto, as principais manifestações da doença quanto ao aparelho auditivo (20). Podem-se observar perda auditiva condutiva não progressiva em um terço dos casos, e ainda perda auditiva mista (12).

O nariz apresenta um aspecto adunco, devida à acentuada hipoplasia dos maxilares, lembrando um “bico de papagaio” devido ao encurtamento anterior do dorso do nariz (4,5,6,12).

A obstrução das vias aéreas superiores se desenvolve secundária ao desvio septal, anormalidades do centro do nariz e estreitamento rinofaríngeo (1,6). Esta pode levar a angustia respiratória aguda (6), dispnéia do tipo polipnéia e até mesmo apnéia do sono, principalmente se relacionadas à hipoplasia do maxilar superior (5).

Outras manifestações clínicas

As anormalidades oculares são diversas e as mais comuns já relatadas em tal doença são: órbitas rasas, proptose ocular bilateral, hipertelorismo, estrabismo divergente, atrofia ótica, conjuntivite ou ceratoconjuntivite de exposição e uma perda não explicada da acuidade visual (4,5,6,12). Raramente podem ocorrer nistagmo, coloboma da íris, anisocoria, microcórnea ou megalocórnea, catarata, esclerótica azul, glaucoma, e luxação do globo do olho (6).

Apesar de a exoftalmia ser constantemente verificada nos pacientes acometidos pela doença de Crouzon, a proptose ocular não está claramente presente no nascimento e se desenvolve gradualmente nos primeiros anos de vida (9).

A atrofia óptica pode ser uma complicação decorrente de canal óptico estreito. Cegueira secundária à atrofia óptica pela hipertensão intracraniana também pode ocorrer. Outras características vistas geralmente nestes pacientes são distúrbios visuais relacionados a um desequilíbrio dos músculos (6).

Uma craniossinostose precoce, evidenciada pela existência de hipertensão intracraniana, está presente em 60% dos casos e fornece um prognóstico visual reservado (5). Os pacientes apresentam hiperemia e irritação ocular bilateral e sensação de queimação de longa data, por serem constantemente friccionados (6).

Acantose nigricans, desordem que causa manchas aveludadas, cor marrom a preto, geralmente no pescoço, embaixo do braço, ou na região inguinal, é a principal manifestação dermatológica da síndrome de Crouzon, sendo detectável após a infância (6).

De modo geral, o desenvolvimento psicomotor é normal e a capacidade mental desses pacientes geralmente está dentro da normalidade (5,6). Entretanto, alguns relatos de atraso mental foram relacionados à pressão intracraniana aumentada que se desenvolve devido à restrição do crescimento cerebral pelas múltiplas sinostoses (1,6,9).

Outras características menos freqüentes estão associadas. A função mental diminuída está presente em aproximadamente 12% dos pacientes; dores de cabeça e apreensões são atribuídas à pressão intracraniana elevada; a hidrocefalia progressiva ocorre em 30% destes pacientes (6); e acompanhando a cefaléia também pode haver vômitos e/ou convulsões (1).

Há relatos de crianças com Síndrome de Crouzon com estenoses do forame jugular. Este tipo de acometimento produz congestão venosa cerebral, defeito de absorção do líquido cefalorraquidiano e hidrocefalia. Porém, ao se fazer o desvio ventrículo-peritoneal com o objetivo de solucionar a hidrocefalia, o que se verifica é a persistência da congestão cerebral, evoluindo para uma herniação tonsilar. Ainda não se tem uma porcentagem exata desse acometimento nesta síndrome (13,21).

O diagnóstico precoce da síndrome de Crouzon é importante para evitar a hipertensão craniana e conseqüentes distúrbios visuais e cegueira, entre outros. Para tal, é importante que seja dada uma atenção especial aos pacientes que possuem algum antecedente familiar de portador de síndrome de Crouzon ou que tenha certo grau de exoftalmia. Deve-se ficar atento ao desenvolvimento de impressões cerebriformes na região crânio-occipital, hipertensão craniana e aparecimento de outras características da síndrome (6).

As radiografias do crânio são usadas para por em evidência deformidades craniofaciais, braquicefalia moderada, impressões cerebriformes, alargamento da fossa hipofisária, seios paranasais pequenos e a hipoplasia maxilar com órbitas rasas (5,6).

Anormalidades radiológicas da região cervical incluem vértebras em forma de borboleta e fusão dos corpos e elementos posteriores, presentes em aproximadamente 18% dos pacientes. C2-C3 e C5-C6 são igualmente afetados (5,6). A ressonância magnética é usada para mostrar ocasional agenesia do corpo caloso e atrofia óptica (6).

Diagnóstico diferencial

A síndrome de Apert tem achados similares aos encontrados na síndrome de Crouzon associadas a malformações das mãos e dos pés, com sindactalia simétrica geralmente envolvendo o segundo, terceiro, e quarto dígitos (6,9).

Faz-se diagnóstico diferencial também com as síndromes de Pfeiffer, Carpenter e de Sayre-Chotzen (6,9).

Interessante dado encontrado é que mais de 50% dos pacientes com síndrome de Crouzon têm mutações em FGFR2, e estas também são observadas nas síndromes de Apert, de Pfeiffer, e de Jackson-Weiss, assinalando para a importância e complexidade deste fator no desenvolvimento das suturas cranianas e de suas patologias (6,9).

Tratamento

O tratamento é multidisciplinar, fornecendo resultados aceitáveis (6). O procedimento cirúrgico na síndrome de Crouzon foi um dos principais avanços terapêuticos, com cirurgias de alta complexidade e em várias etapas (6). Dentro desta linha de raciocínio, o tratamento sintomático e de suporte com próteses auditivas, fonoterapia, psicopedagogia, orientação familiar, aconselhamento genético, ensino da fala, leitura labial e LIBRAS, escola especial ou regular de boa qualidade contribuem para melhorar a qualidade de vidas dos portadores desta síndrome (1).

De maneira geral, as diversas técnicas cirúrgicas são empregadas para prevenir a fusão das suturas craniofaciais precocemente e desta maneira reduzir as pressões na cabeça, evitando ou reduzindo as deformidades dos ossos do crânio e da face (1,3,19) Os procedimentos cirúrgicos podem beneficiar o paciente, permitindo-lhes vida normal (1).

O objetivo é encenar a reconstrução para que coincida com os testes padrões de crescimento facial, função visceral e desenvolvimento psicossocial (6). O remodelamento da região fronto-orbital, por exemplo é capaz de prevenir distúrbios funcionais e o desenvolvimento normal da forma do crânio. A face medial também pode ser abordada, visando à correção da hipoplasia médio-facial (19).

O momento adequado para realizar a cirurgia é antes de 1 ano de vida da criança, já que os ossos são mais maleáveis e ter-se-á maior facilidade para trabalhar com eles. No primeiro ano da vida, prefere-se liberar as suturas sinostóticas do crânio para permitir que um adequado

volume craniano permita o crescimento e expansão do cérebro.

Se necessária, a cirurgia centrorfacial pode ser feita para fornecer adequado volume orbital, reduzir a exoftalmia e fornecer uma aparência mais harmônica (6).

A cirurgia plástica pode também ser benéfica (1). O metilmetacrilato é um polímero que tem sido utilizado na cirurgia cosmética para suavizar e harmonizar o contorno facial. Esse implante aloplástico pode igualmente ser utilizado na Síndrome de Crouzon e na de Apert (16).

A experiência de alguns autores com longo seguimento de seus pacientes mostrou grande vantagem do metilmetacrilato em comparação com enxertos autógenos, com ausência de complicações em longo prazo e segurança no seu uso. Por outro lado, a toxicidade celular desse material foi descrita em estudo experimentais com extrusão e infecção local (16).

É uma das poucas síndromes em que os resultados cosméticos da cirurgia podem ser impressionantemente efetivos (6).

O prognóstico depende da severidade da malformação. Ele varia desde um problema exclusivamente estético (escafoceleia ou trigicefalia) até más formações com possível hipertensão craniana.

COMENTÁRIOS FINAIS

A raridade da Síndrome de Crouzon e sua heterogeneidade de espectros demonstram o caráter multifatorial desta patologia. Por ser caracterizada por anomalias crânio-faciais e tratar-se de uma síndrome disgenética multifatorial, faz-se necessário o aconselhamento genético e o estudo detalhado em cada indivíduo acometido por esta síndrome. Portanto, deve ser contínuo o estudo a fim de se promover o avanço no diagnóstico necessário a uma precoce abordagem multidisciplinar e início do tratamento específico, prevenindo desta forma os efeitos do diagnóstico tardio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carinci F, Pezzetti F, Locci P, et al. Apert and Crouzon Syndromes: Clinical Findings, Genes and Extracellular Matrix. *J Craniofac Surg*. 2005, 3(16):361-6.
- Oliveira CA. Malformações congênitas da face uma revisão das síndromes mais importantes. *Rev Bras Orl*. 1982, 48(3):32-8.
- OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. Crouzon Syndrome. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=123500>. Acessado em 5 de setembro de 2007.
- Romiti R, Aguiar CH, Oliveira ZNP, et al. Acantose nigricante associada à síndrome de Crouzon: relato de caso. *Anais Bras Derm*. 1996, 71(4).
- Moyen G, Mbika CA, Makosso E. Forme congénitale de la maladie de Crouzon. *Arch Pédi*. 2006, 13:395-8.
- Bowling EL, Burstein FD. Crouzon syndrome. *Amer Optometric Assoc*. 2006, 77(5).
- Crouzon O. Dysostose cranio-faciale hereditaire. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris*. 1912, 33:545-555.
- Eswarakumar VP, Horowitz MC, Locklin R, et al. A gain-of-function mutation of Fgfr2c demonstrates the roles of this receptor variant in osteogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2004, 101(34):12555-60.
- Hoefkens MF, Vermeij-Keers C, Vaandrager JM. Crouzon Syndrome: Phenotypic Signs and Symptoms of the Postnatally Expressed Subtype. *J Craniofac Surg*. 2004, 15(2).
- Cohen MM Jr., Kreiborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clin Gene*. 1992, 41:12-15.
- Santos TL, Pereira TO, Lisboa LH, et al. Síndrome de Crouzon: Relato de caso. Disponível em: www.ufpel.edu.br/xiicic/relatorios/conteudo_CB.html. Acessado em: 5 de setembro de 2007.
- Laybauer A, Goldenberg M. Síndromes - uma perspectiva audiológica. Disponível em: <http://www.cefac.br/library/teses/bcfcd35656d85bfd023ce757cb6703c.pdf#search=%22s%C3%ADndrome%20de%20Crouzon%22>. Acessado em 07 de julho de 2007.
- Dickerman RD, Suzanne MLAA, Schneider SJ. Chiari malformation and odontoid panus causing craniovertebral stenosis in a child with Crouzon's syndrome. *J Craniofac Surg*. 1998, (1)11-3.
- Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genet*. 1994, 8:98-103.
- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, et al. Paternal Origin of FGFR2 Mutations in Sporadic Cases of Crouzon Syndrome and Pfeiffer Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000, 66(3):768-777.

16. Preston RA, Post JC, Keats BJB, et al. A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nature Genet.* 1994, 7:149-153.
17. Ousterhout DK, Zlotow I. Aesthetic improvement of the forehead utilizing Methylmetacrilate onlay implants. *Aesthetic Plast Surg.* 1990, 14(4):281-5,768-77.
18. Mardini S, See L Ai-chu, Lun-Jou Lo, et al. Intracranial space, brain, and cerebrospinal fluid volume measurements obtained with the aid of three-dimensional, computerized tomography in patients with and without Crouzon syndrome. *J Neurosurg Pediatrics.* 2005, 103.
19. Apuzzo MLJ. A model for the pharmacological treatment of crouzon syndrome. Disponível em: www.neurosurgery-online.com Acessado em: 5 de setembro de 2007.
20. Cinalli G, Renier D, Sebag G, et al. Chronic tonsillar herniation in Crouzons and Aperts syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *J Neurosurg.* 1995, 83(4):575-82.
21. Al-Qattan MM, Phillips JH. Clinical features of Crouzons syndrome patients with and without a positive family history of Crouzons syndrome. *J Craniofac Surg.* 1997, 8(1):11-3.
22. Kinch MCA, Bixler D, Ward RE. Cephalometric analysis of families with dominantly inherited Crouzon syndrome: An aid to diagnosis in family studies. *Am J Med Genet.* 1998, 77:405-411.