

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 17/11/2023.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Rayane de Oliveira Pinto

**Avaliação tridimensional craniofacial e dento-alveolar em indivíduos com
craniossinostose síndrômica**

Araraquara

2021



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Rayane de Oliveira Pinto

**Avaliação tridimensional e dentofacial em indivíduos com craniossinostose
sindrômica**

Tese apresentada a Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Ortodontia.

Orientador: Dirceu Barnabé Ravelli

Araraquara

2021

P659a Pinto, Rayane de Oliveira
Avaliação tridimensional e dentofacial em indivíduos com
craniossinostose síndrômica / Rayane de Oliveira Pinto. --
Araraquara, 2021
76 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientador: Dirceu Barnabé Raveli

1. Craniossinostoses. 2. Modelos dentários. 3. Tomografia
computadorizada de feixe conico. 4. Má-oclusão. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Rayane de Oliveira Pinto

**Avaliação tridimensional e dentofacial em indivíduos com craniossinostose
sindrômica**

Comissão Julgadora

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências Odontológicas na área de
Ortodontia**

Presidente e orientador..... Dirceu Barnabé Raveli

2º Examinador..... Ary dos Santos-Pinto

3º Examinador.....Roberto Henrique da Costa Grec

4º Examinador.....Fabrício Pinelli Valarelli

5º Examinador.....Luiz Gonzaga Gandini Junior

Araraquara, 17 de novembro de 2021

DADOS CURRICULARES

Rayane de Oliveira Pinto

NASCIMENTO: 13 de setembro de 1992 – Itararé – São Paulo

FILIAÇÃO: Raimundo Nonato de Sousa Pinto e Celi Roserlei de Oliveira

2013: Graduação em Odontologia na Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (FOB-USP)

2015: Aperfeiçoamento em Ortodontia Preventiva no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP)

2015: Aperfeiçoamento em Ortodontia Preventiva e Interceptiva na Sociedade de Promoção Social do Fissurado Labiopalatal (PROFIS-Bauru)

2017: Mestrado em Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP)

2017: Especialização em Ortodontia. Área de concentração: saúde e bem estar social. Uningá- Centro Universitário Ingá

2021: Doutorado em Ciências Odontológicas, Área de Ortodontia. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araraquara.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar ao Criador, pela vida, pelo brilho nos olhos, pelo amor, caminho e diligência.

Aos meus pais, pela sabedoria em moldar meu caráter e formação desde os primeiros dias de vida. Vocês me ensinaram sobre o amor incondicional. Minha eterna gratidão e respeito.

Aos meus irmãos Anderson e Emerson por me apoiarem em todos os momentos.

Ao meu orientador, pelas orientações, pela confiança e por acreditar que este trabalho poderia ser realidade. Professor, tenho muito orgulho em ser sua última orientada. O senhor para sempre será meu exemplo de Ortodontista.

Ao professor Adriano Porto Peixoto que esteve presente em toda a minha vida profissional. Desde o início da minha formação como ortodontista e agora com a finalização da minha formação acadêmica. Minha eterna gratidão pelas oportunidades e por me fazer apaixonar pelo mundo das Anomalias Craniofaciais.

Ao professor Ary, por ter me acolhido no departamento de Clínica Infantil e me direcionado em partes importantes do meu trabalho de Doutorado. Admiro a sua paciência, bondade e excelência como pesquisador. Muito obrigada professor!

Ao professor Luiz Gandini, pelas aulas de seminário tão ricas, e por mostrar verdadeiro dom em ser professor. O senhor é minha referência em conhecimento de biomecânica professor. Obrigada pela presença nestes três anos e pelas bancas que participou, entre a pré-qualificação, qualificação e defesa!

Aos professores do Departamento de Clínica Infantil, professor João Gonçalves, Lídia e Renato Parsekian. Obrigada por contribuírem em minha vida profissional e acadêmica.

Ao professor Cristiano Tonello, por confiar uma amostra tão valiosa em minhas mãos. Para mim é uma honra ter trabalhado sob a sua coorientação. Agradeço imensamente a oportunidade.

Agradeço especialmente a Professora Daniela Garib, por ser uma inspiração acadêmica em toda minha jornada de estudos na pós-graduação e ao Prof. Guilherme Janson, que para sempre deixará seu legado sobre nós.

À todos os funcionários do Departamento de Clínica Infantil e da Unesp de Araraquara, por serem amáveis e fazerem do ambiente agradável e harmonioso para trabalhar.

À Adriana, minha amiga de pós-graduação, que me apoiou, auxiliou, desde as obrigações acadêmicas, nas etapas do trabalho, nos desafios. Minha eterna gratidão Drica.

À Luiza, minha orientada de iniciação científica. Obrigada pelas contribuições, desejo um futuro brilhante a você.

À Julianna, que participou desde o sonho do Doutorado, até parte da realização dele. Obrigada, sem você nada teria sido possível.

Aos meus colegas de pós-graduação por serem maravilhosos parceiros de Jornada, meu muito obrigada!

Aos funcionários, dentistas, professores e colaboradores do HRAC USP por me permitirem coletar a amostra, verificar as documentações e trabalhar com os exames. Agradeço por me acolherem desde a residência, até o Mestrado e Doutorado, o apoio aos discentes que presenciei no HRAC-USP, levarei para toda a minha vida.

Agradeço, por fim, aos mais importantes, aos pacientes participantes deste estudo. Que as informações contidas nessa tese sejam convertidas em informações guia na reabilitação e tratamento das Craniossinostoses sindrômicas.

À CAPES:

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

“O mistério da vida me causa a mais forte emoção. É o sentimento que suscita a beleza e a verdade, cria a arte e a ciência. Se alguém não conhece esta sensação ou não pode mais experimentar espanto ou surpresa, já é um morto-vivo e seus olhos se cegaram.”
Albert Einstein*

* Einstein A. Como vejo o mundo. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1981.

Pinto RO. Avaliação tridimensional e dentofacial em indivíduos com craniossinostose síndrômica. [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2021.

RESUMO

A craniossinostose é caracterizada pelo fechamento prematuro de uma ou mais suturas cranianas, configurando uma morfologia craniana anormal, podendo ocorrer de forma isolada ou associada a síndromes. Entre as mais comuns, estão as síndromes de Apert (SA) e Crouzon (SC), as quais possuem como característica em comum a grave retrusão do terço médio da face e a atresia maxilar. Este estudo transversal avaliou as características da maxila, coanas e morfologia do palato duro e mole nos pacientes com craniossinostose síndrômica, grau de ossificação das suturas palatina mediana, fronto-maxilar, zigomático maxilar e sincondrose eseno-occipital. O trabalho também avaliou os aspectos dento-alveolares intra e inter- arcos entre os grupos afetado e controle. A amostra total foi composta por 24 pacientes com SA e 22 com SC, crianças e adultos, comparados a um grupo controle pareado em idade e gênero sem anomalias craniofaciais. As tomografias computadorizadas (TC) e modelos digitais foram coletados a partir de dados secundários. Nas imagens de tomografia computadorizada, as mensurações à respeito de espessura do palato duro e espessura do palato mole, morfologia de coanas e da maxila foram realizadas por meio do Software Dolphin (Dolphin Imaging, Chatsworth, CA, USA). As alterações interfases foram avaliadas por meio do teste "t" para amostras independentes ($p < 0,05$). No software Mimics (Materialize, Belgium), após a padronização das posições das cabeças, as suturas e sincondrose foram classificadas por 3 avaliadores, de acordo com o nível de ossificação em imagens bidimensionais e tridimensionais. Os modelos digitais foram medidos nos softwares 3d-Slicer e 3-matic (Materialize, Belgium). Resultados: pacientes com a SA apresentam palato curto e ogival. ($p < 0,05$). O palato mole da SA é significativamente mais espesso comparado aos demais grupos, nas regiões de 4mm a 20mm (11.02 a 14.27 mm) ($p < 0,05$). É visualizada fusão precoce da sutura palatina mediana, sutura zigomático maxilar, sutura fronto-maxilar e sincondrose eseno-occipital de pacientes com a Síndrome de Apert e Crouzon. Pacientes do grupo afetado apresentam as dimensões transversa da maxila, perímetro e comprimento do arco superior severamente diminuídos em relação ao grupo controle ($p < 0,001$).

Conclusões: a ação das alterações do gene FGFR2 na fusão precoce das suturas circummaxilares restringe as possibilidades de tratamento ortodôntico. Esta fusão pode ter impacto na disjunção maxilar para compatibilizar o reduzido perímetro do arco dentário. Novos protocolos de tratamento ortodôntico reabilitador podem ser sugeridos após os achados deste estudo.

Palavras-chave: Craniossinostoses. Modelos dentários. Tomografia computadorizada de feixe cônico. Má-oclusão.

Pinto RO. Three-dimensional and dentofacial evaluation in individuals with syndromic craniosynostosis. [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2021.

ABSTRACT

Craniosynostosis is characterized by the premature closure of one or more cranial sutures, characterizing an abnormal cranial morphology, which can occur isolated or associated with syndromes. Among the most common, are the Apert (SA) and Crouzon (SC) syndromes, which have in common the severe retrusion of the middle third of the face and maxillary atresia. This cross-sectional study evaluated the characteristics of the maxilla, choanas, hard and soft palate morphology of patients with syndromic craniosynostosis, maturation of midpalatal suture (MS), zygomaticomaxillary suture (ZMS), fronto-maxillary (FMS) and spheno-occipital synchondrosis (SOS). This study also assessed the intra and inter-arch dento-alveolar aspects between the affected and control groups. The sample consisted of 24 patients with AS and 22 with CS, children and adults, compared to a control group matched in age and gender without craniofacial anomalies. Computed tomography (CT) and digital models were collected from secondary data. In computed tomography images, measurements regarding the thickness of the hard palate and thickness of the soft palate, choana and maxilla morphology were performed using Dolphin Software (Dolphin Imaging, Chatsworth, CA, USA). Interphase changes were assessed using the "t" test for independent samples ($p < 0.05$). In the Mimics software (Materialize, Belgium), after the standardization of the positions of the heads, the sutures and synchondrosis were classified according to the level of ossification in two-dimensional and three-dimensional images. The digital models were measured using the 3d-Slicer and 3-matic software (Materialize, Belgium). Results: Apert Syndrome present deeper and shorter palate in sagittal and axial views and reduced measurements of roof and base of palate ($P < 0.05$). The soft palate of the AS is significantly thicker compared to the other groups, in the regions from 4mm to 20mm (11.02 to 14.27 mm) ($p < 0.05$). Apert and Crouzon syndrome present early fusion of the MS, ZMS, FMS, SOS. Patients in the syndromic group present severely decreased transverse dimensions of the maxilla, perimeter and length of the upper arch compared to control group ($p < 0.001$). Conclusions: the role of FGFR2 gene in the early fusion of circumaxillary sutures restricts the possibilities of orthodontic treatment in patients with SC. The orthopedic treatment on the maxilla should not be recommended and serial extractions are necessary to treat the reduced arc perimeter. New protocols for orthodontic care and rehabilitation should be suggested after the findings of this study.

Keywords: Craniosynostosis. Cone-beam computed tomography. Dental models. Malocclusion.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2. 1 Craniossinostose Sindrômica.....	11
2. 1. 1 Síndrome de Apert.....	11
2. 1. 2 Síndrome de Crouzon.....	12
2. 2 Regulação FGF/FGFR.....	12
2. 3 Suturas Cranianas e Faciais.....	13
2. 4 Sutura Palatina Mediana e Palato.....	15
3 PROPOSIÇÃO.....	17
3. 1 Objetivos Gerais.....	17
3. 2 Objetivos Específicos.....	17
4 PUBLICAÇÕES.....	18
4. 1 Artigo 1.....	19
4. 2 Artigo 2	37
4. 3 Artigo 3.....	53
5 CONCLUSÕES.....	67
REFERÊNCIAS	68
APÊNDICE A.....	74

1 INTRODUÇÃO

A característica em comum das Craniossinostoses Síndrômicas (CS) diz à respeito do fechamento precoce das suturas cranianas, esta malformação congênita é representada pela retrusão acentuada do terço médio facial, exorbitismo e comprometimento respiratório¹. As Síndromes de Apert (SA) e Crouzon (SC) são as CS mais frequentes e apresentam diversidade nos graus de severidade de acometimento das malformações².

A sequência de tratamento varia bastante entre os centros de reabilitação, porém, comumente são necessários a cranioplastia, a correção da fissura de palato (presente em alguns casos), dos membros com sindactilia, avanço do terço médio da face, tratamento ortodôntico e correção da discrepância do terço inferior da face³.

Os indivíduos com craniossinostose de uma forma geral, apresentam severa atresia maxilar e grave discrepância dente-osso negativa⁴⁻⁶.

O tratamento de escolha para a correção de mordidas cruzadas posteriores e aumento do perímetro do arco dentário em indivíduos não síndrômicos é a Expansão Rápida da Maxila (ERM), através da abertura da sutura palatina mediana⁷. Muito embora a ERM seja extensamente estudada e com taxas de sucesso previsíveis⁸⁻¹⁰, não é esperado que tal tratamento funcione por uma suspeita de sinostose acometida também na sutura palatina mediana. Outro ponto a ser considerado é que até o momento, não é conhecida a prevalência de atresia maxilar nos pacientes com CS, já que existe como característica, grave discrepância no sentido antero-posterior devido a deficiência no terço médio da face. Sendo assim, deve ser feita a avaliação posterior simulando um avanço cirúrgico futuro.

Os procedimentos ortodônticos de ancoragem dento-suportada ou mecânicas por palatino realizadas pelos ortodontistas da equipe de Reabilitação Craniofacial exigem estudos em relação à anatomia do palato para um melhor entendimento frente as particularidades de cada indivíduo com CS.

Considerando que os protocolos de tratamento de indivíduos com malformações devem seguir os estudos de morfologia das malformações craniofaciais observamos a importância deste estudo. Até o momento não existem estudos na literatura que descrevam a anatomia do palato das craniossinostoses síndrômicas, o padrão de ossificação em imagem tridimensional e o nível de atresia maxilar a fim de

melhor planejar as mecânicas ortodônticas, cirúrgicas e reabilitadoras, individualizadas a estes pacientes.

5 CONCLUSÕES

- Indivíduos com a Síndrome de Apert apresentam palato profundo e curto nas vistas sagital e axial, assim como reduções nas medidas de teto e base do palato. Pacientes com a Síndrome de Crouzon apresentam anomalias de palato mais brandas.
- Existe significativo aumento do tecido mole no palato de indivíduos com a Síndrome de Apert nas regiões de 4mm a 20mm, o que representa um fator relevante para a diferenciação entre os indivíduos sindrômicos com SA e SC.
- Pacientes com a Síndrome de Apert e Crouzon apresentam as dimensões transversa da maxila, perímetro e comprimento do arco superior severamente diminuídos em relação ao grupo controle. O arco inferior é menos impactado.
- Pacientes com a síndrome de Apert e Crouzon não apresentam graves problemas transversais ao comparar os arcos superior e inferior. Os pacientes com a Síndrome de Apert apresentaram mordida cruzada anterior enquanto os pacientes com a Síndrome de Crouzon apresentaram mordida de topo
- Indivíduos com a SA e SC devem ser tratados ortodonticamente com extrações seriadas devido a redução do perímetro e comprimento do arco superior. Branda expansão dento alveolar na maxila deve ser suficiente pra a adequação transversal dos arcos dentários pré-avanço fronto-facial.
- As deficiências nas dimensões do terço médio da face e transversal da maxila em pacientes com anomalias com o gene FgFR2 parecem não ser consequências da sinostose das suturas da base do crânio e sim resultado de uma sinostose localizada na região circummaxilar.
- A expansão rápida e a tração reversa maxilar estão contraindicadas em pacientes com CS devido a maturação precoce das suturas e sincondroses cranio-maxilares.

REFERÊNCIAS*

1. Cohen MM, MacLean ER, editors. *Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
2. Kreiborg S, Cohen MM. Is craniofacial morphology in Apert and Crouzon syndromes the same? *Acta Odontol Scand*. 1998; 56(6): 339-41.
3. Fadda MT, Ierardo G, Ladniak B, Giorgio G, Caporlingua A, Raponi I, et al. Treatment timing and multidisciplinary approach in Apert syndrome. *Ann Stomatol (Roma)*. 2015; 6(2): 58-63.
4. Cohen MM, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 25(1): 45-53.
5. Kreiborg S, Pruzansky S. Craniofacial growth in premature craniofacial synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981; 15(3): 171-86.
6. Kreiborg S, Björk A. Description of a dry skull with Crouzon syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1982; 16(3): 245-53.
7. Haas AJ. Rapid Expansion of the Maxillary Dental Arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod*. 1961; 31(2): 73-90.
8. Agarwal A, Mathur R. Maxillary Expansion. Marwah N, ed. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2010; 3(3): 139-46.
9. Lione R, Franchi L, Cozza P. Does rapid maxillary expansion induce adverse effects in growing subjects? *Angle Orthod*. 2013; 83(1): 172-82.
10. Zuccati G, Casci S, Doldo T, Clauser C. Expansion of maxillary arches with crossbite: a systematic review of RCTs in the last 12 years. *Eur J Orthod*. 2013; 35(1): 29-37.
11. French LR, Jackson IT, Melton LJ. A population-based study of craniosynostosis. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43(1): 69-73.
12. Ko JM. Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016; 59(3): 187-91.
13. Roscioli T, Elakis G, Cox TC, Moon DJ, Venselaar H, Turner AM, et al. Genotype and clinical care correlations in craniosynostosis: findings from a cohort of 630 Australian and New Zealand patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013; 163C(4): 259-70.
14. APERT E. Del'acrocephalosyndactylie. *Bull des hô pitaux Paris*. 1906; 23(3): 1310-30.

15. Forte AJ, Alonso N, Persing JA, Pfaff MJ, Brooks ED, Steinbacher DM. Analysis of midface retrusion in crouzon and apert syndromes. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(2): 285-93.
16. Cohen MM, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, et al. Birth prevalence study of the apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1992; 42(5): 655-59.
17. Peterson SJ, Pruzansky S. Palatal anomalies in the syndromes of Apert and Crouzon. *Cleft Palate J.* 1974; 11:394-03.
18. Tonello C. Avaliação por imagem tridimensional das características morfológicas e do crescimento do terço médio da face de pacientes com craniossinostose sindrômica submetidos ao avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica. [tese na Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016 [acesso em 2017 ago 3]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5132/tde-07032017-151610/publico/CristianoTonello.pdf>
19. Crouzon O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. *Bull la Société médicale des Hôpitaux Paris.* 1912; 33(33): 545-55.
20. Heuzé Y, Martínez-Abadías N, Stella JM, Arnaud E, Collet C, Fructuoso GG, et al. Quantification of facial skeletal shape variation in fibroblast growth factor receptor-related craniosynostosis syndromes. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2014; 100(4): 250-59.
21. Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev.* 15; 16(12): 1446-65.
22. Rice DP. Developmental Anatomy of Craniofacial Sutures. *Front Oral Biol.* 2008; 12(1): 1-21.
23. Passos-Bueno MR, Sertié AL, Jehee FS, Fanganiello R, Yeh E. Genetics of craniosynostosis: Genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. *Front Oral Biol.* 2008; 12: 107-43.
24. Martinez-Abadias N, Holmes G, Pankratz T, et al. From shape to cells: mouse models reveal mechanisms altering palate development in Apert syndrome. *Dis Model Mech.* 2013; 6(3): 768-779.
25. Rice DP. Developmental anatomy of craniofacial sutures. *Front Oral Biol.* Published online 2008. doi:10.1159/000115028
26. Cohen MM. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet.* 1; 47(5): 581-16.
27. Smith DW, Töndury G. Origin of the Calvaria and Its Sutures. *Am J Dis Child.* 132(7): 662-66.

28. Garrett BJ, Caruso JM, Rungcharassaeng K, Farrage JR, Kim JS, Taylor GD. Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2008; 134(1): 8-11.
29. Persson M, Roy W. Suture development and bony fusion in the fetal rabbit palate. *Arch Oral Biol.* 1979; 24(4): 283-91
30. Mazzaferro DM, Naran S, Wes AM, et al. Incidence of cranial base suture fusion in infants with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141(4): 559-70.
31. Purushothaman R, Cox TC, Muga AM, Cunningham ML. Facial suture synostosis of newborn *Fgfr1P250R/+* and *Fgfr2S252W/+* mouse models of Pfeiffer and Apert syndromes. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2011; 91(7): 603-09
32. Martínez-Abadías N, Percival C, Aldridge K, Hill CA, Ryan T, Sirivunnabood S, et al. Beyond the closed suture in apert syndrome mouse models: Evidence of primary effects of FGFR2 signaling on facial shape at birth. *Dev Dyn.* 2010 Nov; 239(11): 3058-71.
33. Kreiborg S. Crouzon Syndrome. A clinical and roentgencephalometric study. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1981; 18: 1-198.
34. Kreiborg S, Marsh JL, Michael Cohen M, Liversage M, Pedersen H, Skovby F, et al. Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 1993; 21(5): 181-8.
35. Meazzini MC, Corradi F, Mazzoleni F, Ponti ED, Maccagnu M, Novelli G, et al. Circummaxillary Sutures in Patients With Apert, Crouzon, and Pfeiffer Syndromes Compared to Nonsyndromic Children: Growth, Orthodontic, and Surgical Implications. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2021; 58(3): 299-05.
36. Cendekiawan T, Wong RW., Rabie ABM. Relationships Between Cranial Base Synchrondroses and Craniofacial Development: A Review. *Open Anat J.* 2010; 2(2): 67-75.
37. Melsen B. Time of closure of the spheno-occipital synchondrosis determined on dry skulls a radiographic craniometric study. *Acta Odontol Scand.* 1969; 1(2) : 73-90.
38. Melsen B. Time and mode of closure of the spheno-occipital synchondrosis determined on human autopsy material. *Acta Anat (Basel).* 1972; 83(1): 112-18.
39. Jennifer McGrath, Gerety PA, Derderian CA, Steinbacher DM, Vossough A, Bartlett S, Nah HD, et al. Differential closure of the spheno-occipital synchondrosis in syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2012;

- 130(5): 681-89.
40. Goldstein JA, Paliga JT, Wink JD, Bartlett SP, Nah HD, Taylor JA. Earlier evidence of spheno-occipital synchondrosis fusion correlates with severity of midface hypoplasia in patients with syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(3): 504-10.
 41. Björk A. Sutural growth of the upper face studied by the implant method. *Acta Odontol Scand.* 1964; 40: 49-65.
 42. Ovsenik M. Incorrect orofacial functions until 5 years of age and their association with posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2009; 136(3): 375-81.
 43. Angelieri F, Cevidanes LHS, Franchi L, Gonçalves JR, Benavides E, McNamara Jr JA. Midpalatal suture maturation: Classification method for individual assessment before rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013; 144(5): 759-769.
 44. Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Cohen MM, et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995; 57(2): 321-28.
 45. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 1994; 8(1): 98-103.
 46. Kobayashi Y, Ogura K, Hikita R, Tsuji M, Moriyama K. Craniofacial, oral, and cervical morphological characteristics in Japanese patients with Apert syndrome or Crouzon syndrome. *Eur J Orthod.* 2021; 43(1): 36-44.
 47. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 1995; 9(2): 165-72.
 48. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet.* May; 58(5): 923-32.
 49. Dalben GDS, Das Neves LT, Gomide MR. Oral findings in patients with Apert syndrome. *J Appl Oral Sci.* 2006; 14(6): 465-69.
 50. Kreiborg S, Cohen MM. The oral manifestations of Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1992; 12(1): 41-48.
 51. Reitsma JH, Elmi P, Ongkosuwito EM, Buschang PH, Prah-Andersen B. A longitudinal study of dental arch morphology in children with the syndrome of Crouzon or Apert. *Eur J Oral Sci.* 2013; 121(4): 319-27.
 52. Bannink N, Maliepaard M, Raat H, Joosten KFM, Mathijssen IMJ. Obstructive sleep apnea-specific quality of life and behavioral problems in children with

- syndromic craniosynostosis. *J Dev Behav Pediatr.* 2011; 32(3): 233-38.
53. Gruszczńska K, Likus W, Onyszczyk M, Wawruszczak R, Goldyn K, Olczak A, et al. How does nonsyndromic craniosynostosis affect on bone width of nasal cavity in children? – Computed tomography study. *PLoS One.* 2018; 13(7): 1-14.
 54. Yu C, Ahn HW, Kim SH. Three-dimensional morphological evaluation of the hard palate in Korean adults with mild-to-moderate obstructive sleep apnea. *Korean J Orthod.* 2018; 48(3): 133-42.
 55. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: Implications for treatment. *Respirology.* 1996; 1(3): 167-74.
 56. Gracco A, Lombardo L, Cozzani M, Siciliani G. Quantitative cone-beam computed tomography evaluation of palatal bone thickness for orthodontic miniscrew placement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2008; 134(3): 361-69.
 57. Múfalo PS, Kaizer RDOF, Dalben GDS, De Almeida ALPF. Comparison of periodontal parameters in individuals with syndromic craniosynostosis. *J Appl Oral Sci.* 2009; 17(1): 13-20.
 58. Vadiati Saberi B, Shakoorpour A. Apert syndrome: report of a case with emphasis on oral manifestations. *J Dent (Tehran).* 2011; 8(2): 90-95.
 59. Solomon LM, Medenica M, Pruzansky S, Kreiborg S. Apert syndrome and palatal mucopolysaccharides. *Teratology.* 1973; 8(3): 287-91.
 60. Kim JH, Viana MA, Graber TM, Omerza FF, BeGole EA. The effectiveness of protraction face mask therapy: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999; 115(6): 675-85.
 61. Mazzaferro DM, Naran S, Wes AM, et al. Incidence of cranial base suture fusion in infants with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141(4): 559-70.
 62. Runyan CM, Xu W, Alperovich M, et al. Minor suture fusion in syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140(3): 434-45.
 63. Reitsma JH, Ongkosuwito EM, Buschang PH, PrahI-Andersen B. Facial growth in patients with apert and Crouzon syndromes compared to normal children. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2012; 49(2): 185-93.
 64. Oberoi S, Hoffman WY, Vargervik K, Francisco S. Craniofacial team management in Apert syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2012; 141: 82-87.
 65. Vargervik K, Rubin MS, Grayson BH, et al. Parameters of care for craniosynostosis: dental and orthodontic perspectives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 141: 68-73.
 66. Choi TM, Kragt L, Goos JAC, Mathijssen IMJ, Wolvius EB, Ongkosuwito EM.

Deviating dental arch morphology in mild coronal craniosynostosis syndromes.
Clin Oral Investig. 2019; 23(7): 2995-03.