

# Monografía Breve

## Estrabismo en craneosinostosis

### *Strabismus in Craniosynostosis*

María Carolina Ortube<sup>1</sup>, Federico Vélez<sup>1,2,3</sup>

#### EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA

Los huesos de la cara se originan de una transformación mesenquimática de las crestas neurales dando lugar al cráneo visceral. El resto de la estructura ósea craneal incluyendo la base del cráneo deriva del tejido mesodérmico de las somitas occipitales (1). La porción de cráneo que rodea la masa encefálica es el neurocráneo. El neurocráneo se divide en la porción membranosa, que forma los huesos planos de la bóveda craneal, y el «Condrocáneo» que desarrolla los huesos cartilagosos de la base del cráneo.

Los huesos craneales membranosos se alargan durante la vida fetal y postnatal a través de yuxtaposición de nuevas capas óseas. Las fontanelas son las intersecciones de dos o más huesos cerebrales. El desarrollo de una capacidad mental completa depende de la expansión craneal que es directamente proporcional al crecimiento de la masa cerebral (2).

#### Genética de las Craneosinostosis

La identificación de mutaciones ha llevado a importantes revelaciones en la etiología, clasificación y patología del desarrollo en craneosinostosis sindrómicas o no sindrómicas.

Los reordenamientos cromosómicos se manifiestan esporádicamente como causas primarias de craneosinostosis. Algunos ejemplos son las deleciones 22q11.2, 9p22-p24, 11q23-q24, triplicación de 1p36, deleción 15q15-22.1 y trisomía 5q parcial (3,4).

En 1993, Jabs et al identificó MSX2, la primera mutación «missense» heterocigota en pacientes con craneosinostosis tipo II (Tipo «Boston») (5,6). La expresión de la proteína MSX2 es crítica para el desarrollo del cráneo y se localiza en el brazo largo del cromosoma 5q 35.2.

Shiihara et al propuso que el aumento de la expresión de MSX2 induce craneosinostosis a través de la activación de la vía de diferenciación osteogénica (7,8).

La mayoría de las causas genéticas de craneosinostosis que han sido descubiertas son mutaciones en los genes FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1 y EFNB1.

El factor de crecimiento fibroblástico («FGF» or *fibroblast growth factor*) está involucrado en angiogénesis, mitogénesis y cicatrización (9).

La relación molecular entre la actividad de TWIST1 y la señal del gen FGFR es fundamental en el desarrollo del inicio y el mantenimiento del crecimiento de las suturas.

El uso de valproato de sodio y fluconazol en el primer trimestre del embarazo están asociados con la incidencia de craneosinostosis (10,11).

<sup>1</sup> Stein Eye Institute, Department of Ophthalmology, University of California Los Angeles, UCLA.

<sup>2</sup> Doheny Eye Institute, Department of Ophthalmology, UCLA.

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.

El síndrome de Crouzon es un trastorno autosómico dominante.

El síndrome de Saethre-Chotzen esta causado por la pérdida de la función heterocigota del gen TWIST1. Existe una amplia variabilidad en la expresión, dando lugar a mutaciones «misense», duplicaciones, deleciones y mutaciones «nonsense» (12-14).

El gen TWIST está localizado en el cromosoma 7p21-22 y fue descrito en *Drosophila*. Contiene un factor de transcripción «helice-lazo-helice» que es esencial para la formación del mesodermo (15). Cuando se presentan grandes deleciones en esta región, hay trastornos del aprendizaje.

Las mutaciones en los genes del receptor del factor de crecimiento fibroblástico causan síndromes de craneosinostosis (16). Mutaciones en el FGFR1 dan origen al síndrome de Apert. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, la herencia autosómica dominante ha sido reportada. (locus del gen 10q26) (17).

Mutaciones en el gen FGFR2 están asociadas con los síndromes de Crouzon y Pfeiffer. Mutaciones en el gen FGFR3 han sido encontradas en el síndrome de Muenke, síndrome de Crouzon asociado con acantosis nigricans y trastornos del crecimiento en los huesos largos como dwarfismo, o acondroplasias. Thomas et al describió que los pacientes con la mutación heterocigota en P250R del FGFR3 requieren una segunda cirugía correctiva por el riesgo de sinostosis secundaria (18).

La displasia craneofrontonasal está causada por mutaciones en el gen EFNB1 que codifica para Ephrin B1 (19,20). Este síndrome este asociado al cromosoma X y presenta una amplia variabilidad fenotípica. Mutaciones en los genes FGFR1, FGFR2, FGFR3 y TWIST causan sinostosis coronal bilateral, sin embargo, en la mayoría de los pacientes no hay un claro fenotipo-genotipo asociado. Mutaciones idénticas dentro de una misma familia pueden producir un amplio espectro de manifestaciones craneofaciales.

En los casos de plagiocefalia frontal sinostótica, la mutación *FGFR3* Pro250Arg ha sido la más comunmente encontrada (21,22).

Un cinco por ciento de los pacientes inicialmente clasificados con un diagnóstico no sindrómico, posteriormente se encuentran con una mutación patógena; el gen TCF12 es el más frecuentemente implicado (sinostosis coronal) (23).

Stanton et al describen la importancia de la identificación de mutaciones patogénicas en pacientes con craneosinostosis sindrómica en la consultoría genética, las pruebas de diagnóstico, la evaluación de riesgos, el asesoramiento reproductivo, la orientación pronóstica, la planificación del tratamiento y los estudios del mecanismo de la enfermedad (24).

## CRANEOSINOSTOSIS

La craneosinostosis es el cierre prematuro de los huesos del cráneo a nivel de las suturas. Su incidencia es de 1.2 cada 3000 nacimientos vivos (25-27).

El trabajo pionero de Paul Tessier ha evolucionado la corrección quirúrgica de 3 tipos de patologías: hipertelorismo, hendiduras orbitofaciales y craneosinostosis (28-31).

La bóveda craneal en los mamíferos consiste de 5 huesos planos, el par de frontales, par de parietales y el interparietal (2). Las paredes laterales están constituidas por el hueso temporal y el ala mayor del hueso esfenoides. El hueso occipital completa el cráneo en su parte posterior.

El cráneo tiene 6 fontanelas, anterior, esfenoidal [2], posterolateral [2] y posterior. Las suturas craneales son las siguientes: metópica, coronal, sagital, escamosa y lambdaidea.

La sinostosis de una o más suturas se acompaña de un crecimiento compensatorio y de una remodelación de otras partes del cráneo (2).

En 1851, Virchow describió que el crecimiento del cráneo está restringido en un plano perpendicular a la orientación de la sutura fusionada (32).

Normalmente la fusión ósea ocurre durante la niñez, a excepción de la sutura metópica, que comienza a fusionarse alrededor de los 18 meses.

Tipos de craneosinostosis:

1) No sindrómica: se caracteriza como un hallazgo aislado que se clasifica de acuerdo a la sutura involucrada (33).

2) Sindrómica: Asociada con dimorfismos de la cara, el esqueleto, el sistema nervioso y se acompaña con retraso madurativo. (Ej: Síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Carpenter).

### Nomenclatura morfológica

1) Sutura Sagital: desarrolla un cráneo alargado en su diámetro anteroposterior, estrecho y en forma de cuña (Escafocefalia). Incidencia 40-55%

2) Coronal: cráneo alto, en forma de torre llamado «Braquicefalia» si la sinostosis es bilateral. Si el cierre es unilateral, se desarrolla la plagiocefalia, con un cráneo asimétrico, con aplanamiento del lado afectado y crecimiento compensatorio del lado contralateral. La plagiocefalia puede ser anterior, si la sutura afectada es la coronal, o posterior si la sinostosis es en la sutura lambdoidea (20-25%).

3) Frontal o metópica: desarrolla trigonocefalia. Deformidad del hueso frontal en forma triangular (5-15%).

4) Lambdoidea: es rara (0-5%).

En un 5-15% de los casos de craneosinostosis, más de una sutura está afectada.

### ALTERACIONES OCULARES Y SISTÉMICAS

Los pacientes con craneosinostosis pueden manifestar estrabismo, errores refractivos, ambliopía, ptosis, exposición corneal, anomalías congénitas de los músculos oculares, alteraciones de los pares craneales, aumento de la presión intracraneal, trastornos de motilidad supranuclear, y anomalías del nervio óptico (atrofia, papiledema o hipoplasia) (34,35).

Lehman (36) realizó un estudio retrospectivo en 141 pacientes de la unidad Craneofacial en Wilmington, Delaware.

Tabla. Prevalencia de complicaciones oftalmológicas

	Pacientes con síndrome de Apert	Pacientes con síndrome de Crouzon
Ambliopía	35%	21%
Ametropía	69%	77%
Hipermetropía	42%	57%
Miopía	27%	20%
Atrofia óptica	5%	7%
Exposición corneal	8%	15%
Estrabismo	63%	39%

Gupta et al. (37) describe que los pacientes con craneosinostosis no sindrómica presentan una incidencia más alta de Exotropía y astigmatismo, con aumento del riesgo de ambliopía y pérdida visual.

Displasia craneofrontonasal: Las mujeres manifiestan severo hipertelorismo y craneosinostosis unilateral o bicoronal (fig. 1). A nivel extracraneal se asocia con hombros caídos, displasia clavicular, defectos de uñas, paladar hendido y labio leporino, duplicación del primer dígito, hernia diafragmática y agenesia del cuerpo caloso (19). En los hombres solo se manifiesta como hipertelorismo.

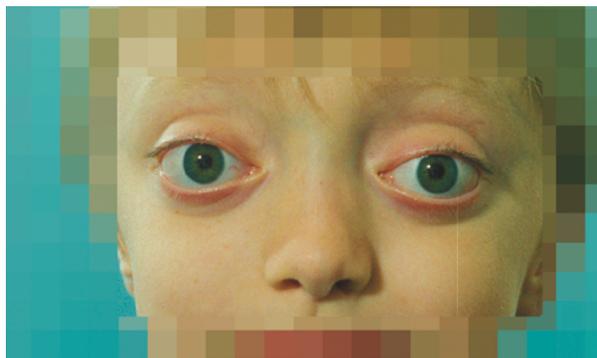
La sinostosis coronal unilateral ocurre con el cierre prematuro de las suturas fronto-parietal y fronto-esfenoidal. El paciente manifiesta distopía orbitaria (elevación y desplazamiento posterolateral), desviación ipsilateral de la raíz nasal, abombamiento frontal y rotación contralateral del sector medio del rostro y mandíbula (38). En la plagiocefalia frontal sinostótica, hay un desplazamiento de la región fronto-zigomática en la parte lateral de la órbita que aumentaría la tensión en el músculo recto inferior y el oblicuo inferior (39).



Figura 1. Displasia frontonasal. Gentileza del Dr. Henry Kawamoto, University of California in Los Angeles (UCLA).



**Figura 2.** Síndrome de Crouzon. Gentileza del Dr. Henry Kawamoto, University of California in Los Angeles (UCLA).



**Figura 3.** Síndrome de Crouzon. Gentileza del Dr. Henry Kawamoto, University of California in Los Angeles (UCLA).

Las características más comunes del síndrome de Crouzon incluyen hipertelorismo, exoftalmos y estrabismo, la nariz en pico de loro, labio superior corto, hipoplasia maxilar y prognatismo mandibular. (figs. 2 y 3) En un 19% de los casos se presenta una combinación de sinostosis coronal y sagital. En un 75% de los casos manifiestan pansinostosis coronal-sagital-lamboidea (40,41). La sinostosis metópica se manifiesta con trigonocefalia, asociándose con retraso madurativo, elevación de la presión intracraneal, trastornos pulmonares y anomalías cromosómicas, como deleciones y aneuploidía (42). Sidotti et al describe una serie de 36 pacientes con sinostosis metópica, y el hallazgo variable de retraso madurativo en un 34% de los pacientes (43).

En los casos severos, los factores claves son una angulación del hueso frontal que produce hipertelorismo, estrechamiento temporal y anomalías de los bordes supraorbitarios. En casos muy raros, se ha descrito papiledema y anomalías del nervio óptico (44).

Aryan et al describió las manifestaciones de un grupo de 39 pacientes con sinostosis metópica que recibieron tratamiento quirúrgico (45). Un 15% de los pacientes presentaron retraso madurativo. En un 21% de los casos otras suturas estaban involucradas, como así también asociaciones con síndromes de Klippel Feil y de Miller, hipoplasia adrenal congénita, manifestaciones gastrointestinales, síndrome de Jacobsen y sindactilia (46,47).

La sinostosis metópica se presenta de forma sindrómica en alrededor de un 20% de los

casos, asociada a síndromes de Opitz C, Say-Meyer y Frydman (27,48).

Tay et al. (49) realizó un estudio retrospectivo en 63 pacientes con síndromes craneofaciales, 55 de los cuales tuvieron un examen de agudeza visual en la primera consulta. Un 35,5% presentó trastorno visual bilateral, 16,7% ambliopía, 25% ametropía, 16,7% atrofia del nervio óptico, 43% estrabismo y 4,2% queratopatía por exposición. Un 9,5% de los pacientes presentaron papiledema con gradual resolución luego de la cirugía craneofacial.

Khan et al. (50) estudio un grupo de 141 pacientes, 40% de los cuales presentaron trastornos visuales. En este grupo, los factores de riesgo para ambliopía incluyeron estrabismo (76%), astigmatismo (40,3%) y anisometropía (18%).

Gray et al. (51) estudio un grupo de 71 pacientes con síndrome de Crouzon, y las causas de dificultad visual fueron ambliopía (12%), atrofia del nervio óptico (7%) y cataratas bilaterales (2%).

La disfunción progresiva del nervio óptico, aun sin presentar hidrocefalia o papiledema puede significar aumento de la presión intracraneal silente (35).

El síndrome de Crouzon se asocia con ambliopía debido a la afectación del nervio óptico o patología corneal por exposición, que lleva a una desviación ocular secundaria.

El síndrome de Apert es un trastorno congénito caracterizado principalmente por craneosinostosis, hipoplasia del tercio medio facial,



**Figura 4.** Síndrome de Apert. Gentileza del Dr. Henry Kawamoto, University of California in Los Angeles (UCLA).



**Figura 5.** Síndrome de Apert. Gentileza del Dr. Henry Kawamoto, University of California in Los Angeles (UCLA).

sindactilia de manos y pies. (figs. 4 y 5) El síndrome de Saethre Chotzen puede manifestarse con craneosinostosis de las suturas coronal, lambdoidea o metópica. Las características fenotípicas más comunes son sinostosis coronal, braquicefalia, baja implantación del cabello, asimetría facial, ptosis, hipertelorismo, amplios hallux, y clinodactilia (14).

El síndrome de Pfeiffer se manifiesta con craneosinostosis asociado a anomalías características de las manos y los pies. El tipo 1, o síndrome clásico, es compatible con la vida y consiste en la craneosinostosis, la deficiencia del tercio medio facial, dedos pulgares de los pies grandes, braquidactilia y sindactilia variable. El síndrome de Pfeiffer tipo 2 se compone de cráneo en forma de trébol, anomalías de manos y pies, junto con anquilosis de los codos. Pfeiffer tipo 3 es similar al tipo 2, pero sin cráneo en trébol, en este caso la proptosis ocular es grave (27,52,53).

## ESTRABISMO

La complejidad y rareza de los síndromes craneofaciales lleva a un abordaje multidisciplinario que incluya la evaluación de un oftalmopediatra, estrabólogo, cirujano plástico, neurocirujano, anestesista, pediatra, genetista y especialista del lenguaje. El estrabismo secundario a la craneosinostosis representa un desafío clínico y quirúrgico. La incidencia del estrabismo en craneosinostosis ha sido descrita en un 56% a 79% de los pacientes con alteraciones craneofaciales (34,54,55,56).

## Mecanismos del estrabismo en craneosinostosis (57)

*Alteraciones craneofaciales:* Desorganización estructural de la base del cráneo.

*Alteraciones orbitarias:*

Disminución del diámetro anteroposterior.  
Rotación anormal o secundaria a cirugías craneofaciales.  
Soporte precario del globo ocular.  
Protrusión ocular.  
Posición anormal de la tróclea.  
Alteración mecánica de los músculos oblicuos.

*Alteraciones de los músculos extraoculares:* Ausencia, restos vestigiales, bandas fibrosas, inserciones anormales, músculos bífidos o fusionados, localización anormal.

Las alteraciones anatómicas de la órbita o de los músculos extraoculares generan cuadros clínicos de estrabismo donde los vectores de acción muscular anormales enmascaran la presencia de pseudo-hiperfunción o hipofunción y patrones en síndrome de V.

La agenesia del recto superior o del oblicuo superior en el síndrome de Apert ha sido descrita en varios reportes clínicos (58-60). El primer caso fue publicado en 1965 por Weinstock y Hardesty (61).

En 1977, Margolis et al. (62) describió la microscopia electrónica del músculo oblicuo inferior en un paciente con síndrome de Apert. Se encontraron alteraciones en las fibras musculares, uniones mioneurales y nervios intramusculares.

Diamond et al. (63) describió 3 pacientes con craneosinostosis y anomalías musculares como ausencia unilateral del músculo recto inferior en un paciente y ausencia bilateral de los

oblicuos inferiores en el segundo caso. El tercer caso clínico presentó ausencia bilateral de los oblicuos superiores y ausencia unilateral del recto superior.

En 1980, Captuo et al. (64) describió anomalías en las inserciones de los músculos rectos horizontales en síndrome de Crouzon.

Helveston et al. (65) destacó que la presencia de una desviación horizontal importante y ambliopía en un cuadro de disfunción del oblicuo superior o amplia hipertropía del lado involucrado deben despertar sospechas sobre un tendón del oblicuo superior ausente.

Snir et al. (66) describió un caso con síndrome de Crouzon, marcado exoftalmos, dislocación de los globos oculares, degeneración miópica retinal bilateral y desprendimiento de retina en el ojo derecho. En posición primaria presentaba exotropía, y marcada limitación de la supraducción e infraducción. Al momento de la reparación quirúrgica, se descubrió la ausencia bilateral de los rectos superiores, inferiores y ambos oblicuos. Los músculos horizontales estaban hipertróficos en ambos ojos, con una amplia inserción anterior a la ubicación normal. Se encontró una banda de tejido continua entre el músculo recto lateral y el recto medio, asemejándose a un septum intermuscular.

Pollard et al. (67) describió una serie de 11 pacientes con síndrome de Apert y parálisis bilateral de los oblicuos superiores. Cinco pacientes presentaron ausencia del músculo oblicuo superior y en 2 pacientes se encontraron restos vestigiales.

Greenberg et al. (68) reportó 2 casos de anomalías musculares en craneosinostosis.

El primer caso fue un paciente con síndrome de Pfeiffer, hipotropía izquierda de 20 dioptrías y leve exotropía en posición primaria, que se incrementaba a 60 dioptrías en máxima levovisión. La supraducción del ojo izquierdo no elevaba más allá de la línea media y el paciente presentaba signos de patrón en V. Cirugía exploratoria del ojo izquierdo reveló ausencia del recto superior y oblicuo inferior, presencia de restos vestigiales del oblicuo superior y del recto inferior, que estaba insertado a solo 3 mm. del limbo. El recto inferior izquierdo fue posi-

cionado a 9 mm. del limbo y la hipotropía en posición primaria se redujo a 6 dioptrías. El segundo caso fue un paciente con síndrome de Apert, exotropía en la posición primaria, marcada elevación en aducción y un amplio patrón en V. En este caso, cirugía exploratoria demostró ausencia bilateral de los rectos superiores y los oblicuos superiores.

### **Síndrome de patrón en V**

Carruthers et al describe que el síndrome de patrón en V está comúnmente asociado a la patología craneofacial (56,69,55,70).

Khan & Nischal et al. (50) reportaron una serie donde el 44% de los pacientes presentaron síndromes alfabéticos, en un 95% patrón en «V». Greaves et al. (71) describieron una incidencia similar de patrón en «V» en otra serie de 35 pacientes con disostosis craneofacial, donde la incomitancia vertical estaba presente en 27/29 pacientes con estrabismo. Un 38% de los pacientes presentaron exotropía, y 32% esotropía.

Tay et al. (49) reportaron una incidencia de patrón en «V» en 36,7% sobre un total de 58 pacientes con síndromes craneofaciales.

Los siguientes factores favorecen este hallazgo:

a) Acortamiento del piso orbitario que no provee suficiente apoyo para el contenido ocular e incremento del arco de contacto con los músculos recto inferior y oblicuo inferior (72).

b) Aumento del ángulo normal entre el músculo oblicuo superior y el eje visual: Alteración de las fuerzas mecánicas de los músculos oblicuos. El tendón del músculo oblicuo superior normalmente forma un ángulo de 54 grados con el eje orbitario (56). En la patología craneofacial, la falta de profundidad de la órbita hace que el globo ocular se ubique anteriormente, formando de esta manera un ángulo que puede llegar a 90 grados entre la pared orbitaria media y el tendón del oblicuo superior (56). Esta alteración anatómica implica una desventaja mecánica para el oblicuo superior, permitiendo así una hiperfunción secundaria del oblicuo inferior.

c) Vectores musculares anormales debido a la exo-rotación orbitaria.

Al aumentar el ángulo normal entre el oblicuo superior y el eje visual, cambia la función del oblicuo superior convirtiéndose en solo un inciclotorsor. Fink (73) determinó que el ángulo promedio entre los músculos oblicuos y el eje vertical antero-posterior es de 45,5 grados para el oblicuo superior y de 44,9 grados para el oblicuo inferior.

En la plagiocefalia, la motilidad ocular puede manifestar desde un leve signo de Bielschowsky positivo a un torticollis evidente con aparente hiperfunción del músculo oblicuo inferior. En el lado de la plagiocefalia el techo de la órbita es más corto, debido a un insuficiente desarrollo del hueso frontal, mientras que el piso orbitario se desarrolla normalmente. La palpación del piso de la órbita es clave en la observación del paciente con plagiocefalia. La anatomía del músculo oblicuo superior explica su afectación en la plagiocefalia. Originándose en el anillo de Zinn, el oblicuo superior alcanza la tróclea en el sector medio del techo de la órbita y luego hace contacto con la esclera por debajo del recto superior. En la plagiocefalia, la tróclea puede estar desplazada hacia atrás afectando la inserción ósea del músculo oblicuo superior, así como también su función.

Gosain et al. (74) estudio en forma prospectiva un grupo de 16 pacientes con plagiocefalia para caracterizar la relación entre el estrabismo y la posición anormal de la cabeza. Un total de 15 pacientes tuvieron cirugía de avance fronto-orbital a una edad media de 9,5 meses con un seguimiento post-operatorio de 24 a 46 meses. El estrabismo preoperatorio se manifestó en 8 pacientes con plagiocefalia coronal y posición anormal de la cabeza. Luego de la cirugía, un total de 9 pacientes presentaron estrabismo. Dos pacientes tuvieron resolución de una paresia del oblicuo superior entre los 2 y los 8 meses postquirúrgicos. Siete pacientes requirieron cirugía de estrabismo, entre 8 a 12 meses luego del avance fronto-orbitario, consistiendo en recesión y anteriorización del oblicuo inferior. Todos los pacientes presentaron paresia del oblicuo superior, y un paciente

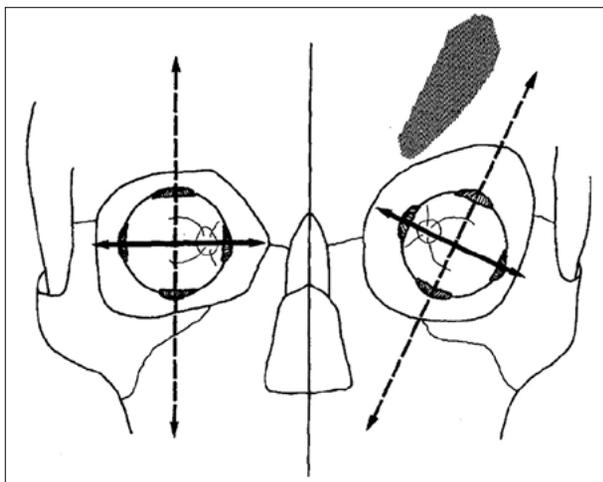
desarrollo esotropía consecutiva a la cirugía craneofacial.

Serge Morax (75) realizó un estudio retrospectivo en 77 pacientes con trastornos craneofaciales evaluados por Paul Tessier entre 1976 y 1980, encontrando anomalías oculomotoras en 70 pacientes. La patología oculomotor vertical se encontró en 58 pacientes, principalmente como hipertropía y síndrome en V.

Malformación craneofacial	Número de pacientes	Tipo de estrabismo
Telorbitismo	27	Exotropía (14 casos) / Esotropía (7 casos) / Hipertropía- Patrón en V (18 casos).
Síndrome de Crouzon	15	Exotropía (10 casos) / Hipertropía- patrón en V (13 casos).
Síndrome de Apert	11	Exotropía (4 casos)/ Esotropía (3 casos)/ Hipertropía- patrón en V (10 casos).
Plagiocefalia / Distopías orbitarias congénitas	23	21 presentaron trastornos oculomotores (16 casos de Hipertropías/ 9 casos de esotropías/ 7 casos de exotropías).
Síndrome de Franceschetti-Treacher Collins.	1	Patrón en V/ excyclotorsión.

Urrets-Zavalía (76,77) describió el patrón en V en pacientes con trastornos craneofaciales. Los pacientes con desarrollo maxilar hipoplásico, como Crouzon, Apert y Treacher Collins, presentan una orientación anti-mongoloide de la fisura palpebral e hiperfunción de los oblicuos inferiores resultando en un patrón en V. El telorbitismo se asocia frecuentemente con exotropía y patrón en V.

La extorsión orbitaria y la fisura anti mongoloide estarían asociadas con la extorsión del globo ocular (78). Este concepto fue comprobado por Weiss en 1966 (79). Morax (75) describe en su serie la rotación de las cuatro inserciones musculares con un eje perpendicular entre los músculos horizontales y verticales. De esta forma, se cambian los vectores de acción, donde el recto superior se convierte en elevador y abductor, el recto medio en elevador y aductor, el



**Figura 6.** Gentileza Dr. Serge Morax, Fondation Ophthalmologique A. Rothschild, Paris, France.

recto externo en depresor y aductor, y el recto inferior en depresor y aductor. En la mirada lateral, uno de los ojos se posiciona en depresión y abducción, mientras que el otro se ubica en elevación y aducción. En supraducción, como el recto superior acciona como abductor, hay un patrón en V con doble «Up-shoot» (fig. 6).

### Sagitalización de los músculos oblicuos

En la patología craneofacial se observa una asociación de distopia orbitaria e hipertropía con aparente hipofunción del oblicuo superior e hiperfunción del oblicuo inferior.

Gobin et al. (73) describió el concepto de «sagitalización» de los músculos oblicuos, donde hay una disminución del ángulo entre el músculo y el eje visual. Su teoría sugiere que la «sagitalización» del oblicuo inferior causa un patrón en «V», y «sagitalización» de la tróclea y el oblicuo superior causa síndrome de patrón en «A».

La «sagitalización» de los músculos oblicuos reduce la capacidad torsional de los músculos e incrementa la acción vertical.

Ron & Daggi (39) describen que la sagitalización debilita la exciclotorsión del oblicuo inferior y genera una inciclotorsión secundaria, que debe ser compensada por aumento del tono de los músculos exciclotorsores. En la mirada hacia abajo, el recto inferior recibirá más

inervación que el oblicuo superior. En la mirada hacia arriba, el oblicuo inferior estará estimulado, contribuyendo a la abducción y formando el patrón en «V».

La hipótesis de Cheng et al. (80) para explicar el patrón en «V» en los pacientes con trastornos craneofaciales sugiere que la causa es la aplicación de la ley de Hering a los músculos oculares que están exciclorotados. Esta teoría se basa en el patrón de disociación que se observa en lateroversiones. La rotación de los músculos posiciona el recto medio en una zona superonasal, el recto superior en zona superotemporal, el recto lateral en zona inferotemporal, y el recto inferior en zona inferonasal (fig. 6).

En un total de 63 pacientes, 50% de ellos presentaron movimientos oculares disociados.

Cheng explica su teoría en una combinación de neuroimágenes y análisis del fondo de ojo confirmando la exciclotorsión de los vasos retinales.

Ortiz Monasterio (81) propuso otra teoría basada en los cambios anatómicos, donde la hiperfunción del oblicuo inferior es relacionada al aumento del contacto entre el músculo y el piso del globo ocular. En los casos de Síndromes de Crouzon, el piso de la orbita es poco profundo y se manifiesta exoftalmos secundario. El globo ocular tiene menos soporte óseo e incrementa el contacto con el oblicuo superior y el recto inferior.

Coats et al. (82) realizó un estudio retrospectivo para evaluar el manejo del patrón en «V» en pacientes con disostosis craneofacial. Un total de 9 pacientes tuvieron un examen intraoperatorio del oblicuo superior, donde 8 de ellos presentaron ausencia bilateral de dicho músculo.

### TÉCNICA QUIRÚRGICA EN ÓRBITA Y ESTRABISMO

En 1967, Paul Tessier (28,56) estableció la osteotomía en monoblock como la primera cirugía craneofacial capaz de mover las orbitas en forma sagital y anterior, como así también corregir la retrusión maxilar. Las indicaciones quirúrgicas son: aumento de la presión intracraneal,

obstrucción de la vía aérea superior, complicaciones oculares (como queratitis por exposición, subluxación ocular, disfunción de la vía visual, papiledema), y dismorfología facial (83).

La cirugía craneofacial se realiza en 3 dimensiones: horizontal, para corregir hipertelorismo; sagital en una dirección anteroposterior para avanzar la órbita en las craneostenosis (Síndromes de Crouzon y Apert); y vertical, en dirección superior o inferior, para corregir distopias orbitarias (84) (figs. 7 y 8).

Denis et al. (85) sugiere que la cirugía craneofacial reconstructiva debe ser realizada antes de los 6 o 7 meses de edad para evitar dos complicaciones como el estrabismo y el astigmatismo. El crecimiento de la órbita es más pronunciado durante el primer año de vida, y el crecimiento distorsionado del cráneo afecta el desarrollo ocular.

En la literatura se describe el momento de realizar el tratamiento quirúrgico de la sinostosis metópica entre los primeros 3 y 9 meses de vida (86-88).

Denis et al destaca las repercusiones de la plagiocefalia y trigonocefalia en la función visual (89). Dada la plasticidad del sistema visual, los autores sugieren la importancia del tratamiento quirúrgico temprano, alrededor de los 6 meses de vida (85,90).

Diamond y Whitaker <sup>91</sup> realizaron un estudio retrospectivo en un grupo de 185 niños que tuvieron cirugía craneofacial en el Hospital pediátrico de Filadelfia entre 1972 y 1981.

El estudio se condujo para determinar si la cirugía de reconstrucción craneofacial ayuda a realinear el eje visual o si crea un estrabismo secundario.

Un total de 140 pacientes fueron examinados antes y después de la cirugía. Un grupo de 45 pacientes no tuvieron examen preoperatorio, aunque las fotografías demostraban que los niños eran ortotrópicos en la posición primaria de la mirada. Los pacientes con síndrome de Apert y Crouzon presentaron estrabismo preoperatorio con más frecuencia que las sinostosis aisladas. La edad media de este grupo de pacientes fue de 7 años, con un rango entre 2 semanas y 19 años. Un total de 59 pacientes (42%) presenta-

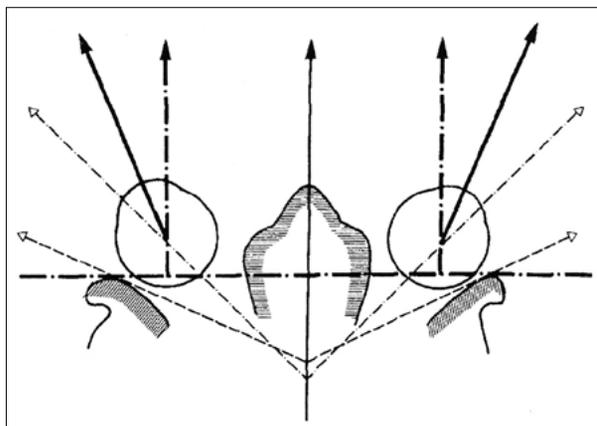


Figura 7. Gentileza Dr. Serge Morax, Fondation Ophthalmologique A. Rothschild, Paris, France.

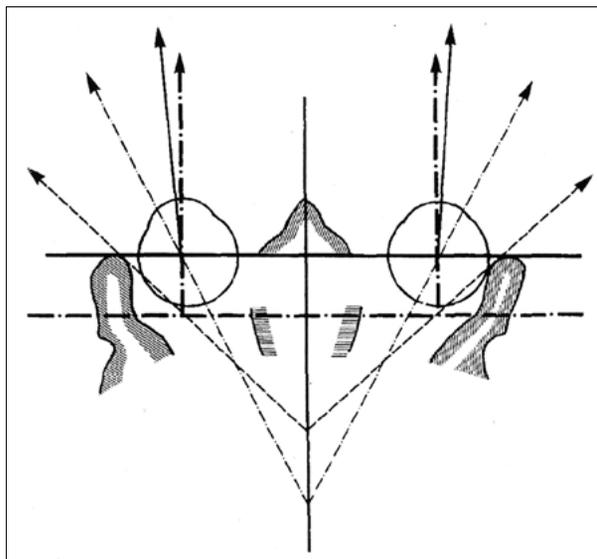


Figura 8. Gentileza Dr. Serge Morax, Fondation Ophthalmologique A. Rothschild, Paris, France.

ron estrabismo antes de la cirugía craneofacial. Cuarenta y cuatro pacientes con síndrome de Crouzon presentaron estrabismo preoperatorio, y 12 de ellos requirieron cirugía de estrabismo. Cinco de esos pacientes presentaron anomalías musculares (ya sean el el numero o la estructura). Solo 2/140 niños presentaron estrabismo en la posición primaria secundario a la cirugía craneofacial. Los autores concluyen que la cirugía de estrabismo temprana sería beneficiosa por el desarrollo de binocularidad y debería realizarse antes de la cirugía craneofacial, con el pronóstico de que una segunda cirugía de estrabismo puede ser necesaria.

Morax (84) describe una serie de 29 pacientes del Dr Paul Tessier con telorbitismo, Síndromes de Crouzon y Apert y plagiocefalia. Los pacientes recibieron un examen oftalmológico y análisis de la motilidad antes y después de la translocación orbitaria (Osteotomía en monoblock). Un total de 26 pacientes presentaron estrabismo horizontal (exotropía en 21 casos/esotropía en 5 casos) y vertical. Se encontró una asociación de telorbitismo y exotropía, debido al aumento de la distancia interorbitaria que cambia el ángulo entre el origen y la inserción de los músculos rectos y oblicuos.

Un total de 10 pacientes presentaron exotropía y telorbitismo, y en 8 de ellos la cirugía de translocación orbitaria modificó el estrabismo hacia un patrón de esotropía. Diez pacientes presentaron desviación vertical, sin cambio luego de la cirugía craneofacial.

Once pacientes con craneostenosis (Apert y Crouzon) presentaron una disminución de la exotropía secundaria a la expansión sagital de la órbita. En este caso, hay una disminución de la divergencia orbitaria pre-operatoria. La esotropía y la desviación vertical no presentaron modificaciones, especialmente en la mirada lateral.

La osteotomía orbitaria en monobloc desplaza la parte anterior de la órbita y preserva el ápex (fig. 8).

La translocación orbitaria media en el telorbitismo tiende a reducir la divergencia orbitaria, y en forma consecutiva la exotropía. En casos de esotropía preoperatoria, puede haber un incremento de la desviación horizontal. La cirugía orbitaria tiene muy poco efecto en las desviaciones verticales, como así también en las paresias de los músculos extraoculares y desbalances en lateroversiones.

Morax et al. (84) sugirió que la corrección temprana del estrabismo resulta en incremento de las posibilidades de visión binocular.

Captuo et al destaca la importancia de abordar la cirugía por peritomía limbar en disostosis craneofacial (64).

Stager et al. (92) describe la técnica de la transposición nasal y anterior del oblicuo inferior para el tratamiento de la elevación en aduc-

ción y la exciclotorsión con posición anormal de la cabeza. En su serie de 20 pacientes, presentan un caso de síndrome de Apert con ausencia del musculo recto inferior derecho y de ambos oblicuos superiores en el cual se realizó una transposición anterior «extrema» de los oblicuos inferiores a 3 milímetros de la inserción de los rectos medios. En el lado derecho hubo una hipocorrección debido a la retracción de las fibras temporales del oblicuo inferior derecho. La transposición anterior del oblicuo inferior derecho se repitió usando suturas permanentes de Mersilene y eliminando el patrón de «upshoot» en aducción.

Hussein & Stagger et. (93) al describen el difícil manejo de los pacientes craneofaciales con ausencia de oblicuos superiores, ya que los mecanismos de debilitamiento del oblicuo inferior no son completamente efectivos en el patrón en V y la elevación en aducción.

En el manejo de estos casos las técnicas empleadas han sido: retroceso muscular, transposición anterior, miectomía, denervación y extirpación.

Los autores reportaron una serie de 9 pacientes con ausencia unilateral o bilateral de los oblicuos superiores. Siete pacientes presentaron craneosinostosis, marcado síndrome en «V» y exotropía en la mirada hacia arriba. En la posición primaria de la mirada, el estrabismo más común fue la exotropía. Todos los pacientes tenían marcada elevación en aducción.

Luego de la transposición nasal anterior del oblicuo superior, el patrón en «V» fue colapsado en 5 de 7 pacientes. Cuatro pacientes con ausencia bilateral de los oblicuos superiores requirieron cirugía de estrabismo adicional. Ninguno de estos pacientes tenía confirmación radiológica de la ausencia de los tendones, que fueron diagnosticados por la clínica y el test de tracción exagerada (94).

La transposición anterior nasal del oblicuo inferior convierte al musculo en un «anti-elevador». En la mirada hacia abajo, el oblicuo inferior está inhibido neurológicamente y si los oblicuos superiores están ausentes, no hay abducción. De esta forma, la esotropía en la mirada hacia abajo puede persistir.

Rattigan y Nischal (95) describen dos pacientes con craneosinostosis sindrómica que nunca habían tenido cirugía de estrabismo y que presentaron fibrosis subconjuntival masiva en su primera cirugía de estrabismo. Ambos pacientes habían tenido cirugía de avance fronto-orbitario.

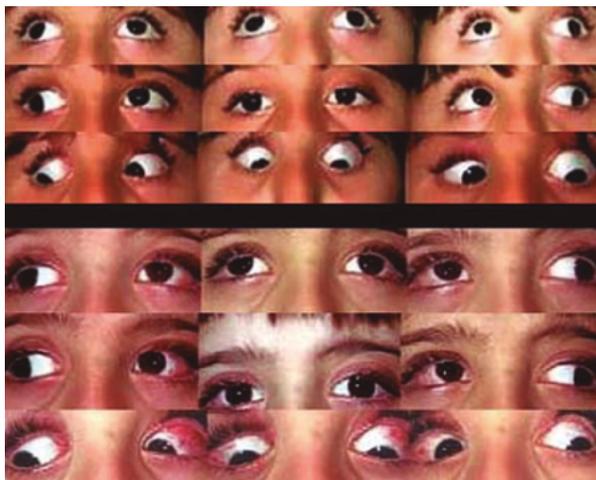
Fitzgerald et al. (83) evaluó un grupo de 10 pacientes con síndromes de Apert, Pfeiffer o Crouzon para determinar el grado de avance ocular en la distracción en monobloc. El promedio del avance del globo ocular fue de 3.67 milímetros para el ojo derecho y de 3,89 para el ojo izquierdo. Aproximadamente, los globos oculares se desplazan anteriormente 2/5 de la distancia del avance oseos orbitario.

Tarczy- Hornoch et al. (96) evaluaron 25 pacientes con sinostosis coronal unilateral.

Los hallazgos principales fueron que 56% de los pacientes (14 casos) presentaron ambliopía anisométrica, y en 11 de ellos el error refractivo más importante fue en el lado contralateral a la sinostosis. Se encontró la presencia de estrabismo en 9/14 pacientes con anisometropía. Los pacientes tuvieron cirugía de avance fronto-orbital a una edad media de 11 meses, y se encontró que en los niños hispanos la cirugía se realizó a edades más tardías (rango de 8 a 30 meses) en comparación con los niños no hispanos (rango 4-13 meses). En un total de 18 niños hispanos, 13 de ellos presentaron ambliopía anisométrica, en comparación a 1 de 7 niños no hispanos. La misma estadística se refleja en la edad al momento de la primera refracción, 27 meses para pacientes hispanos y 9 meses para pacientes no hispanos.

## IMAGEN ORBITARIA EN CRANEOSINOSTOSIS

En 1989, Romano (97) señaló que los músculos extraoculares están raramente ausentes, basándose en el hecho de que en pacientes en los cuales se ha descrito ausencia de los músculos extraoculares presentan ducciones significativas. Su recomendación avala la clasificación de inserciones de músculos extraoculares



**Figura 9.** British Journal of Ophthalmology, Gentileza del Dr. Vélez, Jules Stein Eye Institute, UCLA. Ducciones y versiones en una paciente con craneosinostosis.

ausentes hasta demostrar la presencia o ausencia de los músculos por neuroimágenes orbitarias.

En 1990, Fries et al sugirió que la imagen orbitaria preoperatoria en anomalías craneofaciales sería importante para planear la cirugía en la cual se sospecha la ausencia de los músculos extraoculares. Vestigios musculares remanentes, bandas fibrosas, y anomalías en las inserciones musculares juegan un rol muy importante en el análisis de la motilidad ocular en pacientes con trastornos craneofaciales (54).

La elevación en aducción está asociada con la exciclo-rotación de las orbitas. Lehman (36) apoyo la importancia de la imagen orbitaria preoperatoria para la cirugía de estrabismo.

La imagen orbitaria es importante para analizar el tipo de estrabismo y los patrones de desviación incomitantes (39).

Tan et al. (98) realizaron un estudio retrospectivo sobre 40 pacientes con craneosinostosis para determinar si la evidencia radiológica justifica la presencia de elevación en aducción. Un 63% de los pacientes presentaron este rasgo. En diez pacientes con imágenes coronales capaces de determinar la ubicación de los músculos extraoculares, se comprobó la presencia de exciclo-rotación.

Nischal (9) sugiere que la imagen orbitaria es útil en todos los casos de craneosinostosis, pero no siempre disponible. Los músculos ex-



**Figura 10.** British Journal of Ophthalmology, Gentileza del Dr. Vélez, Jules Stein Eye Institute, UCLA. Ducciones y versiones en una paciente con craneosinostosis.

traoculares pueden estar ausentes, en localización anormal o ser estructuralmente anormales. En forma clínica esto se puede apreciar en la consistencia cartilaginosa e inelástica de los músculos extraoculares. Los autores describen que el nistagmo optoquinético vertical produjo movimientos oculares oblicuos en aquellos pacientes que tenían confirmación de exciclo-rotación por imagen orbitaria. En los pacientes con hiperfunción del oblicuo inferior sin trastornos craneofaciales, el nistagmo optoquinético solo manifestó movimientos verticales.

Velez et al reporto un caso clínico donde la anomalía del patrón en V se descubrió a través de las imágenes orbitarias (99) (figs. 9 y 10).

Somani et al. (34) describe el ultrasonido en 3 D para evaluar la anatomía de los músculos extraoculares previo a la cirugía de estrabismo. Las ventajas de esta técnica incluyen la ausencia de radiación y el acceso del equipo de ultrasonido como instrumento portátil en la sala de cirugía. Los autores analizaron un grupo de 7 pacientes con craneosinostosis y describen un 85% de especificidad y un 48% de sensibilidad en esta técnica. Una de las desventajas de este reporte es que no pudieron analizar los músculos oblicuos debido a dificultades técnicas.

Las hipótesis descriptas ayudan a comprender la función de los músculos extraoculares

en craneosinostosis, pero no completamente. Ron y Daggi (39) perfectamente describen que la órbita es un espectador inocente en el crecimiento patológico del cráneo en las craneosinostosis.

El desafío quirúrgico del estrabismo en craneosinostosis requiere del análisis de imágenes orbitarias de alta resolución para detectar alteraciones anatómicas de los músculos extraoculares, como así también del avance de técnicas de reconstrucción craneofacial.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Henry Kawamoto, University of California, Los Angeles (UCLA).

Dr. Joseph L. Demer, University of California, Los Angeles (UCLA).

Dr. Sherwin Isenberg, University of California, Los Angeles (UCLA).

Dr. Serge Morax, Fondation Ophthalmologique A. Rothschild, Paris, France.

En memoria del Dr. Arthur L. Rosenbaum.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stevenson, R.E., Hall, J.G., Sulik, K.K., Gilbert-Barness, E. & Buchanan, K.K. Human malformations and related anomalies, (Oxford University Press, New York ; Oxford, 2006).
2. Morriss-Kay, G.M. & Wilkie, A.O. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 207, 637-653 (2005).
3. Karteszi, J., et al. Partial craniosynostosis in a patient with deletion 22q11. *Genet Couns* 15, 481-483 (2004).
4. Jehee, F.S., et al. Molecular screening for microdeletions at 9p22-p24 and 11q23-q24 in a large cohort of patients with trigonocephaly. *Clin Genet* 67, 503-510 (2005).
5. Jabs, E.W., et al. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75, 443-450 (1993).
6. Ma, L., Golden, S., Wu, L. & Maxson, R. The molecular basis of Boston-type craniosynostosis: the Pro148-->His mutation in the N-terminal arm of the MSX2 homeodomain stabilizes DNA binding without altering nucleotide sequence preferences. *Hum Mol Genet* 5, 1915-1920 (1996).

7. Shiihara, T., et al. Craniosynostosis with extra copy of MSX2 in a patient with partial 5q-trisomy. *Am J Med Genet A* 128A, 214-216 (2004).
8. Wang, J.C., et al. Craniosynostosis associated with distal 5q-trisomy: further evidence that extra copy of MSX2 gene leads to craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 143A, 2931-2936 (2007).
9. Nischal, K.K. Ocular aspects of craniofacial disorders. *Am Orthopt J* 52, 58-68 (2002).
10. Assencio-Ferreira, V.J., Abraham, R., Veiga, J.C. & Santos, K.C. [Metopic suture craniosynostosis: sodium valproate teratogenic effect. Case report]. *Arq Neuropsiquiatr* 59, 417-420 (2001).
11. Lopez-Rangel, E. & Van Allen, M.I. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73, 919-923 (2005).
12. el Ghouzzi, V., et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15, 42-46 (1997).
13. Howard, T.D., et al. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15, 36-41 (1997).
14. Paznekas, W.A., et al. Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet* 62, 1370-1380 (1998).
15. Thisse, B., el Messal, M. & Perrin-Schmitt, F. The twist gene: isolation of a Drosophila zygotic gene necessary for the establishment of dorsoventral pattern. *Nucleic Acids Res* 15, 3439-3453 (1987).
16. Jorde, L.B., Carey, J.C. & Bamshad, M.J. *Medical genetics*, (Mosby Elsevier, Philadelphia, Pa., 2010).
17. Cohen, M.M., Jr. An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 11, 137-189 (1975).
18. Thomas, G.P., Wilkie, A.O., Richards, P.G. & Wall, S.A. FGFR3 P250R mutation increases the risk of reoperation in apparent 'nonsyndromic' coronal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 16, 347-352; discussion 353-344 (2005).
19. Twigg, S.R., et al. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 8652-8657 (2004).
20. Wieland, I., et al. Mutations of the ephrin-B1 gene cause craniofrontonasal syndrome. *Am J Hum Genet* 74, 1209-1215 (2004).
21. Muenke, M., et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 60, 555-564 (1997).
22. Gripp, K.W., et al. Identification of a genetic cause for isolated unilateral coronal synostosis: a unique mutation in the fibroblast growth factor receptor 3. *J Pediatr* 132, 714-716 (1998).
23. Wilkie, A.O.M., Johnson, D. & Wall, S.A. Clinical genetics of craniosynostosis. *Curr Opin Pediatr* 29, 622-628 (2017).
24. Stanton, E., Urata, M., Chen, J.F. & Chai, Y. The clinical manifestations, molecular mechanisms and treatment of craniosynostosis. *Dis Model Mech* 15(2022).
25. Moore, K.L. & Persaud, T.V.N. *The developing human : clinically oriented embryology*, (Saunders, Philadelphia, Pa., 2003).
26. Igelzi, M.A., Jr., Wang, W. & Young, A.T. Fibroblast growth factors lead to increased Msx2 expression and fusion in calvarial sutures. *J Bone Miner Res* 18, 751-759 (2003).
27. Cohen, M.M. & MacLean, R.E. *Craniosynostosis : diagnosis, evaluation, and management*, (Oxford University Press, Oxford, 2000).
28. Tessier, P. [Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly]. *Ann Chir Plast* 12, 273-286 (1967).
29. Tessier, P. Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses: a study with therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 48, 224-237 (1971).
30. Tessier, P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. *Plast Reconstr Surg* 48, 419-442 (1971).
31. Tessier, P. Total osteotomy of the middle third of the face for faciostenosis or for sequelae of Le Fort 3 fractures. *Plast Reconstr Surg* 48, 533-541 (1971).
32. Delashaw, J.B., Persing, J.A. & Jane, J.A. Cranial deformation in craniosynostosis. A new explanation. *Neurosurg Clin N Am* 2, 611-620 (1991).
33. Ciurea, A.V. & Toader, C. Genetics of craniosynostosis: review of the literature. *J Med Life* 2, 5-17 (2009).
34. Somani, S., et al. Assessment of extraocular muscles position and anatomy by 3-dimensional ultrasonography: a trial in craniosynostosis patients. *J AAPOS* 7, 54-59 (2003).
35. Newman, S.A. Ophthalmic features of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am* 2, 587-610 (1991).
36. Lehman, S. Strabismus in craniosynostosis. *Curr Opin Ophthalmol* 17, 432-434 (2006).
37. Gupta, P.C., et al. Ophthalmologic findings in patients with nonsyndromic plagiocephaly. *J Craniofac Surg* 14, 529-532 (2003).
38. Mulliken, J.B., Gripp, K.W., Stolle, C.A., Steinberger, D. & Muller, U. Molecular analysis of patients with synostotic frontal plagiocephaly (unilateral coronal synostosis). *Plast Reconstr Surg* 113, 1899-1909 (2004).
39. Ron, Y. & Dagi, L.R. The etiology of V pattern strabismus in patients with craniosynostosis. *Int Ophthalmol Clin* 48, 215-223 (2008).
40. Kreiborg, S. Crouzon Syndrome. A clinical and roentgencephalometric study. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 18, 1-198 (1981).
41. Kreiborg, S. & Bjork, A. Description of a dry skull with Crouzon syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg* 16, 245-253 (1982).

42. Oi, S. & Matsumoto, S. Trigenocephaly (metopic synostosis). Clinical, surgical and anatomical concepts. *Childs Nerv Syst* 3, 259-265 (1987).
43. Sidoti, E.J., Jr., Marsh, J.L., Marty-Grames, L. & Noetzel, M.J. Long-term studies of metopic synostosis: frequency of cognitive impairment and behavioral disturbances. *Plast Reconstr Surg* 97, 276-281 (1996).
44. Tuite, G.F., et al. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurgery* 38, 272-278 (1996).
45. Aryan, H.E., et al. Surgical correction of metopic synostosis. *Childs Nerv Syst* 21, 392-398 (2005).
46. Pivnick, E.K., et al. Jacobsen syndrome: report of a patient with severe eye anomalies, growth hormone deficiency, and hypothyroidism associated with deletion 11 (q23q25) and review of 52 cases. *J Med Genet* 33, 772-778 (1996).
47. Fryns, J.P., Devriendt, K. & Legius, E. Polysyndactyly and trigonocephaly with partial agenesis of corpus callosum: an example of the variable clinical spectrum of the Acrocallosal syndrome? *Clin Dysmorphol* 6, 285-286 (1997).
48. Sargent, C., Burn, J., Baraitser, M. & Pembrey, M.E. Trigenocephaly and the Opitz C syndrome. *J Med Genet* 22, 39-45 (1985).
49. Tay, T., et al. Prevalence and causes of visual impairment in craniosynostotic syndromes. *Clin Experiment Ophthalmol* 34, 434-440 (2006).
50. Khan, S.H., Nischal, K.K., Dean, F., Hayward, R.D. & Walker, J. Visual outcomes and amblyogenic risk factors in craniosynostotic syndromes: a review of 141 cases. *Br J Ophthalmol* 87, 999-1003 (2003).
51. Gray, T.L., Casey, T., Selva, D., Anderson, P.J. & David, D.J. Ophthalmic sequelae of Crouzon syndrome. *Ophthalmology* 112, 1129-1134 (2005).
52. Cohen, M.M., Jr. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 47, 581-616 (1993).
53. Cohen, M.M., Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* 45, 300-307 (1993).
54. Fries, P.D. & Katowitz, J.A. Congenital craniofacial anomalies of ophthalmic importance. *Surv Ophthalmol* 35, 87-119 (1990).
55. Diamond, G.R. & Whitaker, L. Ocular motility in craniofacial reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 73, 31-37 (1984).
56. Carruthers, J.D. Strabismus in craniofacial dysostosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226, 230-234 (1988).
57. Moss, M.L. The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anat (Basel)* 37, 351-370 (1959).
58. Cuttone, J.M., Brazis, P.T., Miller, M.T. & Folk, E.R. Absence of the superior rectus muscle in Apert's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16, 349-354 (1979).
59. Pinchoff, B.S. & Sandall, G. Congenital absence of the superior oblique tendon in craniofacial dysostosis. *Ophthalmic Surg* 16, 375-377 (1985).
60. Lee, J.P. Congenital extraocular muscular defects. *Eye (Lond)* 6 ( Pt 2), 181-183 (1992).
61. Weinstock, F.J. & Hardesty, H.H. Absence of Superior Recti in Craniofacial Dysostosis. *Arch Ophthalmol* 74, 152-153 (1965).
62. Margolis, S., Pachter, B.R. & Breinin, G.M. Structural alterations of extraocular muscle associated with Apert's syndrome. *Br J Ophthalmol* 61, 683-689 (1977).
63. Diamond, G.R., Katowitz, J.A., Whitaker, L.A., Quinn, G.E. & Schaffer, D.B. Variations in extraocular muscle number and structure in craniofacial dysostosis. *Am J Ophthalmol* 90, 416-418 (1980).
64. Captuo, A.R. & Lingua, R.W. Aberrant muscular insertions in Crouzon's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 17, 239-241 (1980).
65. Helveston, E.M., Giangiacomo, J.G. & Ellis, F.D. Congenital absence of the superior oblique tendon. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79, 123-135 (1981).
66. Snir, M., Gilad, E. & Ben-Sira, I. An unusual extraocular muscle anomaly in a patient with Crouzon's disease. *Br J Ophthalmol* 66, 253-257 (1982).
67. Pollard, Z.F. Bilateral superior oblique muscle palsy associated with Apert's syndrome. *Am J Ophthalmol* 106, 337-340 (1988).
68. Greenberg, M.F. & Pollard, Z.F. Absence of multiple extraocular muscles in craniosynostosis. *J AAPOS* 2, 307-309 (1998).
69. Rosenbaum, A.L. & Santiago, A.P. Clinical strabismus management : principles and surgical techniques, (Saunders, Philadelphia, 1999).
70. Nelson, L.B., Ingoglia, S. & Breinin, G.M. Sensorimotor disturbances in craniostenosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 18, 32-41 (1981).
71. Greaves, B., Walker, J. & Wybar, K. Disorders of ocular motility in craniofacial dysostosis. *J R Soc Med* 72, 21-24 (1979).
72. Morax, S., Pascal, D. & Barraco, P. [Significance of the «V» syndrome with double «up shoot». Insufficiency of the two superior oblique muscles in craniofacial malformations]. *J Fr Ophthalmol* 6, 295-310 (1983).
73. Gobin, M.H. Sagittalization of the oblique muscles as a possible cause for the «A», «V», and «X» phenomena. *Br J Ophthalmol* 52, 13-18 (1968).
74. Gosain, A.K., Steele, M.A., McCarthy, J.G. & Thorne, C.H. A prospective study of the relationship between strabismus and head posture in patients with frontal plagiocephaly. *Plast Reconstr Surg* 97, 881-891 (1996).
75. Morax, S. Oculo-motor disorders in craniofacial malformations. *J Maxillofac Surg* 12, 1-10 (1984).
76. Urrets-Zavalía, A., Jr. Reactions to dissociation and primary insufficiencies of the vertically acting muscles. A discussion on the pathogenesis of the A

- and V syndromes. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 65, 324-343 (1961).
77. Urruts-Zavalía, A., Jr. Significance of congenital cyclo-vertical motor defects of the eyes. *Br J Ophthalmol* 39, 11-20 (1955).
  78. Morax, S. & Pascal, D. [Absence of the right superior rectus muscle in Apert's syndrome (author's transl)]. *J Fr Ophtalmol* 5, 323-326 (1982).
  79. Weiss, J.B. [Macular ectopia and pseudoectopia due to rotation]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 79, 329-349 (1966).
  80. Cheng, H., Burdon, M.A., Shun-Shin, G.A. & Czyplionka, S. Dissociated eye movements in craniosynostosis: a hypothesis revived. *Br J Ophthalmol* 77, 563-568 (1993).
  81. Ortiz-Monasterio, F., Fuente del Campo A, Limon-Brown E. . Mechanism and Correction of V Syndrome in Craniofacial Dysostosis. , (Mosby, St. Louis, 1976).
  82. Coats, D.K., Paysse, E.A. & Stager, D.R. Surgical management of V-pattern strabismus and oblique dysfunction in craniofacial dysostosis. *J AAPOS* 4, 338-342 (2000).
  83. Fitzgerald O'Connor, E.J., et al. Ocular advancement in monobloc distraction. *Plast Reconstr Surg* 123, 1570-1577 (2009).
  84. Morax, S. Change in eye position after cranio-facial surgery. *J Maxillofac Surg* 12, 47-55 (1984).
  85. Denis, D., Genitori, L., Conrath, J., Lena, G. & Choux, M. Ocular findings in children operated on for plagiocephaly and trigonocephaly. *Childs Nerv Syst* 12, 683-689 (1996).
  86. Collmann, H., Sorensen, N. & Krauss, J. Consensus: trigonocephaly. *Childs Nerv Syst* 12, 664-668 (1996).
  87. Genitori, L., Cavalheiro, S., Lena, G., Dollo, C. & Choux, M. Skull base in trigonocephaly. *Pediatr Neurosurg* 17, 175-181 (1991).
  88. Schaap, C., Schrandt-Stumpel, C.T. & Fryns, J.P. Optiz-C syndrome: on the nosology of mental retardation and trigonocephaly. *Genet Couns* 3, 209-215 (1992).
  89. Denis, D., et al. Refractive error and ocular motility in plagiocephaly. *Childs Nerv Syst* 10, 210-216 (1994).
  90. Denis, D., et al. Ocular findings in trigonocephaly. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232, 728-733 (1994).
  91. Diamond, G.R., Katowitz, J.A., Whitaker, L.H., Quinn, G.E. & Schaffer, D.B. Ocular alignment after craniofacial reconstruction. *Am J Ophthalmol* 90, 248-250 (1980).
  92. Stager, D.R., Jr., Beauchamp, G.R., Wright, W.W., Felius, J. & Stager, D., Sr. Anterior and nasal transposition of the inferior oblique muscles. *J AAPOS* 7, 167-173 (2003).
  93. Hussein, M.A., Stager, D.R., Sr., Beauchamp, G.R., Stager, D.R., Jr. & Felius, J. Anterior and nasal transposition of the inferior oblique muscles in patients with missing superior oblique tendons. *J AAPOS* 11, 29-33 (2007).
  94. Guyton, D.L. Exaggerated traction test for the oblique muscles. *Ophthalmology* 88, 1035-1040 (1981).
  95. Rattigan, S. & Nischal, K.K. Foster-type modification of the Knapp procedure for anomalous superior rectus muscles in syndromic craniosynostoses. *J AAPOS* 7, 279-282 (2003).
  96. Tarczy-Hornoch, K., Smith, B. & Urata, M. Amblyogenic anisometropia in the contralateral eye in unicoronal craniosynostosis. *J AAPOS* 12, 471-476 (2008).
  97. Romano, P.E. Absent or hypoplastic extraocular muscles? *J Med Genet* 26, 216 (1989).
  98. Tan, K.P., Sargent, M.A., Poskitt, K.J. & Lyons, C.J. Ocular overelevation in adduction in craniosynostosis: is it the result of exocyclorotation of the extraocular muscles? *J AAPOS* 9, 550-557 (2005).
  99. Velez, F.G., Thacker, N., Britt, M.T. & Rosenbaum, A.L. Cause of V pattern strabismus in craniosynostosis: a case report. *Br J Ophthalmol* 88, 1598-1599 (2004).