

**LAPORAN KASUS****Sindroma Antley-Bixler: Laporan Kasus dan Tinjauan Pustaka****Hermanto, Irwan Taufiqur Rachman**Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine, Public Health and Nursing  
Gadjah Mada University Dr. Sardjito General Hospital

Koresponden: drhermanto86@gmail.com

**Abstrak**

Sindroma Antley-Bixler pertama kali dikemukakan oleh Ray Antley dan David Bixler tahun 1975. Sindroma ini jarang dan berhubungan dengan kelainan perkembangan tulang dan kartilago sehingga sering disebut *multisynostotic osteodysgenesis syndrome*. *Craniosynostosis* dan *synostosis* radiohumeral merupakan temuan yang paling konsisten. Penyebab sindroma ini belum jelas, diduga karena adanya mutasi genetik.

**Laporan kasus:** Seorang ibu 22 tahun G2P1A0 dirujuk ke poliklinik obstetri dan ginekologi RSUP dr.Sardjito pada usia kehamilan 32-33 minggu untuk pemeriksaan antenatal dengan kecurigaan fetal *craniosynostosis* dan *ventriculomegaly*. Pada usia kehamilan 38 minggu, bayi lahir dengan *craniosynostosis*, *ocular hypertelorism*, disertai *syndactily* digiti II-IV pedis dextra et sinistra dengan diagnosis sementara sindroma Apert. Pemeriksaan penunjang yakni MSCT scan kranial dan foto *rontgen* regio artikulatio cubiti anteroposterior dan lateral menunjukkan adanya *craniosynostosis* dan *synostosis* radioulna dan radiohumeral bilateral mengarahkan diagnosis sindroma Antley-Bixler. Bayi dipulangkan setelah 24 hari perawatan. Saat ini bayi masih menjalani perawatan berkala di instalasi rawat jalan ilmu kesehatan mata dan bedah saraf RSUP Dr. Sardjito

**Kesimpulan:** Laporan kasus ini bertujuan untuk membahas penegakan diagnosis, tatalaksana yang telah dilakukan dan rencana tatalaksana yang akan datang.

**Kata kunci :** sindroma Antley-Bixler, *craniosynostosis*, *synostosis* radiohumeral***Antley-Bixler Syndrome: A Case Report and Literature Review*****Abstract**

*Antley-Bixler syndrome (ABS) was first described by Ray Antley and David Bixler in 1975. The syndrome is rare and characterized by abnormalities of bone and cartilage development ("syndrome of multisynostotic osteogenesis"). Craniosynostosis and radiohumeral synostosis are the most consistent findings. The cause of this syndrome is unclear, but genetic mutations are suspected.*

**Case report:** *A 22-year-old female G2P1A0 was referred to the obstetrics and gynecology outpatient clinic at RSUP Dr. Sardjito at 32-33 weeks of gestation for antenatal care and further evaluation due to suspected fetal craniosynostosis and ventriculomegaly. At 38 weeks' gestation, the baby was born with craniosynostosis, ocular hypertelorism, and syndactily digiti II-IV pedis dextra and sinistra, suspected Apert syndrome. Further investigation by using radiologic examination (cranial MSCT scan and X-ray at anteroposterior and lateral articulation cubital) revealed craniosynostosis, bilateral radioulna and radiohumeral synostosis, directed the diagnosis to Antley-Bixler syndrome. The baby was discharged after 24 days of hospitalization. Currently, the baby is still undergoing regular evaluation and treatment at the Ophthalmology and Neurosurgery outpatient departments at RSUP Dr. Sardjito*

**Conclusion:** *The aim of this case report is to discuss how to diagnose this syndrome and the management that had been done and further plans.*

**Key words :** *Antley-Bixler syndrome, craniosynostosis, synostosis radiohumeral*

## Pendahuluan

Sindroma Antley-Bixler pertama kali dikemukakan oleh Ray Antley dan David Bixler pada tahun 1975<sup>1-17</sup> dan sekitar 80 kasus telah dilaporkan hingga tahun 2013.<sup>16</sup> Sindroma ini terdiri dari *craniosynostosis*, *synostosis* radiohumeral, *midface hypoplasia*, stenosis atau *atresia choanal*, kontraktur multipel pada sendi-sendi, anomali kardiovaskuler hingga anomali viseral terutama sistem genitourinaria dan gangguan steroidogenesis.<sup>2,4-6,8,16</sup>

Penyebab sindroma Antley-Bixler belum diketahui dengan pasti, diduga karena adanya mutasi genetik atau paparan dari *fluconazole* di awal kehamilan.<sup>5</sup> Kelainan yang ditemukan pada sindroma Antley-Bixler sangat bervariasi tetapi kelainan yang paling konstan adalah *craniosynostosis* dan *synostosis* radiohumeral.

## Laporan Kasus

Seorang ibu 22 tahun G2P1A0 dirujuk ke poliklinik obstetri dan ginekologi RSUP dr.Sardjito pada usia kehamilan 32-33 minggu untuk pemeriksaan antenatal dengan kecurigaan *craniosynostosis* dan *ventriculomegaly*. Ibu menyangkal adanya hubungan konsanguinitas dengan suami, mengkonsumsi obat-obatan selain suplemen zat besi dan kalsium selama kehamilannya. Kehamilan ini merupakan kehamilan yang kedua, dimana kehamilan pertama bayi laki-laki dilahirkan cukup bulan secara spontan tanpa adanya kelainan bawaan.

Pemeriksaan fisik tidak ditemukan adanya kelainan pada ibu, tetapi pemeriksaan ultrasonografi ditemukan kecurigaan sindroma Apert pada janin (gambar 1).

Pada tanggal 21 November 2018, bayi laki-laki lahir sesuai usia gestasi (38 minggu)



Gambar 1 Transabdominal ultrasonografi menunjukkan gambaran *cloverleaf skull* (*craniosynostosis*), *ventriculomegaly unilateral*, *exorbitismus*, dan *syndactyly*

dengan *apgar score* 6/8, berat badan lahir 3.100 gram, panjang badan 48 cm, lingkar kepala 33,5 cm, lingkar dada 31 cm dan lingkar perut 30 cm.

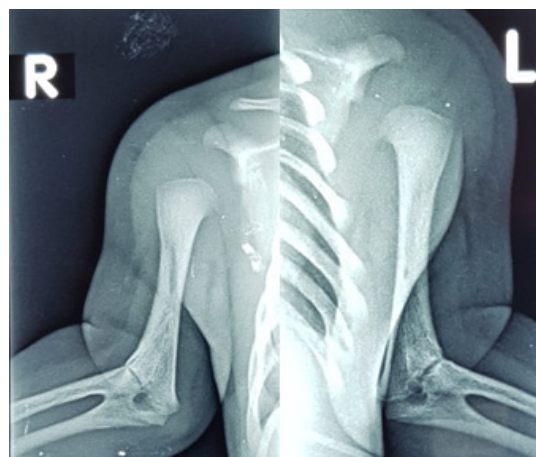


Gambar 2 Pemeriksaan fisik bayi menunjukkan adanya *craniosynostosis*, *ocular hypertelorism*, disertai *syndactily digiti II-IV pedis dextra et sinistra* dengan diagnosis sementara sindroma Apert.

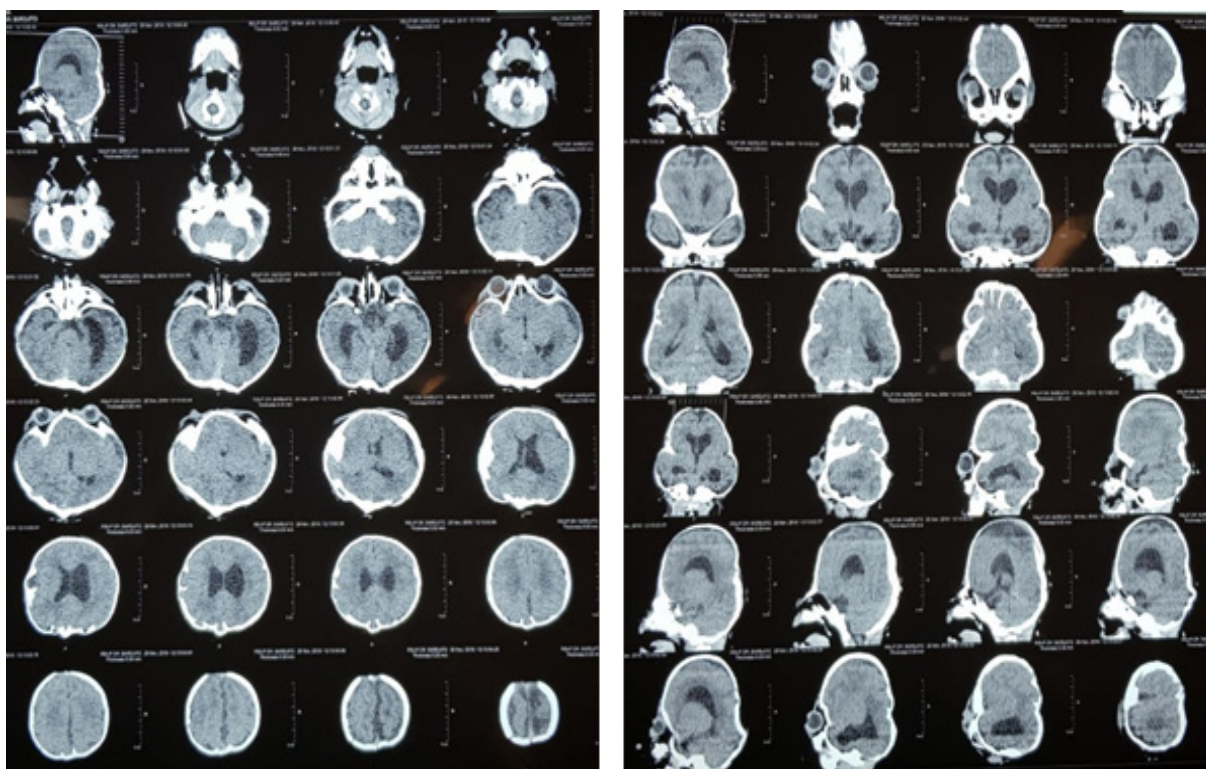
Bayi dikonsultasikan ke divisi genetika klinik untuk pelacakan adanya sindroma lain. Pemeriksaan fisik lebih lanjut ditemukan adanya *craniosynostosis* sutura squamosa, sutura koronalis, sutura lamdoidea, proptosis, palatum tinggi, fusi antara humerus, radius, dan ulna pada sendi siku, jempol tangan relatif besar, *syndactily* pada jari II, III dan IV pada kaki kanan dan kiri. Kesimpulan dari pemeriksaan adalah sindroma Antley-Bixler (dengan pewarisan dominan autosom, biasanya karena mutasi baru), dan menyarankan untuk melakukan pemeriksaan MSCT scan kranial untuk melihat ada tidaknya anomali Arnold-Chiari (penyebab kematian yang mendadak pada kasus dengan *craniosynostosis*), foto rontgen kedua siku, konsultasi bedah saraf untuk kemungkinan kraniotomi serta edukasi orang tua.



Gambar 3 Gambaran infiltrat pada kedua lapang paru dengan konfigurasi cor normal dan timus yang prominen ditemukan pada pemeriksaan *babygram*.



Gambar 4 X-ray regio artikulatio cubiti anteroposterior dan lateral menunjukkan fusi pada os radius dan os ulna bilateral, serta fusi pada os radius dan os humerus bilateral dengan kesan *synostosis radioulna bilateral* dan *synostosis radiohumeral bilateral* terlihat pada pemeriksaan rontgen regio artikulatio cubiti anteroposterior dan lateral.



Gambar 5 Pemeriksaan MSCTscan kranial tanpa kontras menunjukkan adanya *craniosynostosis tipe turricephaly* dengan *multiple area non-ossification* pada *ossa calvaria* dan *bone spiculation* pada *sulci cerebri*, *hydrocephalus* obstruktif dengan obstruksi pada foramen Monroe disertai dengan edema *transependymal*, *fossa posterior* kecil serta *proptosis oculi bilateral* dengan *hypertelorism*

Diagnosis glaukoma kongenital ODS disertai *keratopathy exposure* tanpa adanya *hypertelorism* ditegakkan melalui pemeriksaan oftalmologi. Terapi yang disarankan adalah pemberian timol 0,25% 2 tetes 1 kali per hari, salep mata kloramfenikol dan plester kedua mata hingga mata menutup. Bayi juga dikonsultasikan ke bagian bedah saraf dan disarankan untuk mengobservasi tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial dan belum memerlukan tindakan operatif.

Setelah menjalani 24 hari perawatan dan mendapatkan ampicillin dan gentamisin intravena selama 11 hari oleh karena distress pernafasan akibat neonatal pneumonia, bayi akhirnya dapat dipulangkan. Perawatan dan evaluasi berkala akan dilanjutkan di poliklinik ilmu kesehatan mata terkait glaukoma kongenital ODS dengan *keratopathy*

*exposure* dan poliklinik bedah saraf RSUP Dr. Sardjito untuk evaluasi ventrikulomegali serta rencana rekonstruksi.

### Pembahasan

Sindroma Antley-Bixler merupakan sindroma yang jarang. Sindroma ini pertama kali diperkenalkan oleh Ray Antley dan David Bixler pada tahun 1975 dengan gambaran *trapezoidocephaly*, *midface hypoplasia*, *humeroradial synostosis*, *bowing femoral*, fraktur dan kelainan lain.<sup>1-16</sup> Sindroma Antley-Bixler merupakan sindroma yang berdampak pada perkembangan tulang dan kartilago dan sering disebut sebagai “*multisynostotic osteodysgenesis syndrome*” (2,8). Dari beberapa kelainan, terdapat dua elemen konstan yakni *craniofacial dysmorphism* dan

*synostosis* radiohumeral bilateral (14), diikuti dengan kontraktur sendi-sendi, dengan atau tanpa *synostosis*, *femoral bowing*, *dysplastic ear*, dan *broad, flat "pear-shaped" nose*. Ketujuh komponen ini tampak pada 90% kasus yang pernah dilaporkan.<sup>1</sup> McGlaughin dkk mencatat bahwa *craniosynostosis* (fusi prematur dari satu atau lebih sutura kranial) dan *synostosis* radiohumeral dapat ditemukan sejak periode perinatal dan dikategorikan sebagai kriteria minimum untuk menegakan diagnosis sindroma Antley-Bixler.<sup>1,2,4,10,14</sup>

Bayi yang lahir dengan sindroma Antley-Bixler biasanya memiliki perkembangan intrauterin dan adaptasi neonatal yang normal (7), berat badan lahir rata-rata dari kasus yang pernah dilaporkan adalah 2.736 gram dengan usia rata-rata maternal dan paternal 24,4 dan 28,1 tahun.<sup>12</sup>

Beberapa variasi kelainan pernah dilaporkan dengan 4 kelompok besar yakni *craniosynostosis*, kelainan skeletal, kelainan di sistem genitourinaria, dan kelainan lain seperti imperforasi anus dan defek pada jantung.<sup>12</sup> Abnormalitas *craniofacial* seperti *midface hypoplasia*, tulang orbita yang dangkal dengan proptosis, *nasal bridge* yang sangat tertekan, dan *choanal stenosis* atau atresia merupakan manifestasi dari basis kranium yang pendek.<sup>7</sup> Kelainan skeletal selain *synostosis* radiohumeral yang pernah dilaporkan berupa *multiple joint fractures*, *femoral bowing*, *long bone fractures*, *narrow chest/pelvis*. *Camptodactyly*, *arachnodactyly*, *rocker-bottom feet* merupakan kelainan pada ekstremitas yang pernah ditemukan. Kelainan sistem genitourinaria juga sangat bervariasi seperti hipoplasia labia mayora, fusi labia minora atau mayora, klitoromegali, hipoplasia vagina dan atau uterus, kriptorkidisme.<sup>9,10,14,15</sup>

Diagnosis sindroma Antley-Bixler biasanya dapat ditegakkan berdasarkan penemuan klinis yakni *craniosynostosis* dan *synostosis* radiohumeral.

Pada beberapa kasus, saat diagnosis sindroma ini dapat ditegakkan melalui

pemeriksaan ultrasonografi menemukan antenatal,<sup>12,14</sup> namun sebagian besar kasus terdiagnosis postnatal.<sup>8</sup> Penyebab pasti sindroma Antley-Bixler masih belum jelas.<sup>5</sup> Pemeriksaan genetik sebenarnya juga diperlukan sebagai informasi tambahan untuk peneliti maupun klinisi mengenai patogenesis sindroma Antley-Bixler.<sup>2</sup>

Chun dkk melaporkan bahwa adanya keterkaitan antara sindroma Antley-Bixler dengan mutasi spontan/sporadik *ser351-to-cys* pada salah satu alel dari *fibroblast growth factor receptor 2 gene* (FGFR2).<sup>1,5,8</sup>

FGFR 2 diekspresikan pada minggu keempat embriogenesis saat pembentukan somit sedang berlangsung (1,14). Sindroma Antley-Bixler (tipe 1) merupakan suatu autosomal dominan bila berkaitan dengan mutasi FGFR 2 dan biasanya tidak mengganggu steroidogenesis sedangkan bila berkaitan dengan mutasi gen POR (*cytochrome p450 oxidoreductase*) maka sindroma Antley-Bixler (tipe 2) bersifat autosomal resesif dan berkaitan dengan konsanguinitas (3,6,13). Mutasi gen POR biasanya juga menyebabkan defisiensi glukokortikoid dan *congenital adrenal hyperplasia* dengan ambigu genitalia,<sup>3,6</sup> sedangkan mutasi gen FGFR2 juga ditemukan pada *craniosynostosis* tipe lain seperti sindrom Apert, Pfeiffer, Cruzon dan Jackson-Weiss.<sup>1,4,8,14</sup> Walaupun penyebab dari sindroma Antley-Bixler mengarah ke genetik, akan tetapi paparan dosis tinggi *fluconazole* pada awal kehamilan juga diduga menjadi pencetus terjadinya sindroma Antley-Bixler. Efek dari obat anti-fungal golongan *-azole* adalah menghambat non spesifik enzim *cytochrome p450* termasuk enzim yang diperlukan untuk sintesis hormon adrenal dan steroid gonadal.<sup>5,6,13</sup>

Pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan yakni *MSCT-scan* kranial untuk menentukan derajat dan jenis *craniosynostosis*, *choanal stenosis* dan kedalaman orbital; *echocardiography* untuk mencari kelainan jantung (paten foramen ovale

ataupun defek atrial septal); ultrasonografi abdomen untuk mendeteksi kelainan pada ginjal maupun traktus urogenital seperti duplikasi renal, hidronefrosis, obstruksi uretra; serta pemeriksaan *x-ray* untuk mencari fraktur tulang, kontraktur sendi dan *synostosis* tulang-tulang.<sup>10,12</sup>

Pada laporan kasus, pemeriksaan ultrasonografi dan penilaian awal saat bayi dilahirkan mengarah ke *Apert syndrome* oleh karena ditemukan adanya *craniosynostosis* dan *syndactyly* pada digiti II-IV pedis dextra dan sinistra. Namun setelah pemeriksaan lebih lanjut, ditemukan adanya *synostosis* radiohumeral dan radioulna bilateral sehingga diagnosis mengarah ke sindroma Antley-Bixler. Penyebab distress pernafasan pada bayi oleh karena neonatal pneumonia tanpa adanya stenosis ataupun *atresia choanal*.

Terapi operatif pada pasien sindroma Antley-Bixler biasanya ditujukan untuk mengurangi tekanan intrakranial dan memperbaiki bentuk kranium, meningkatkan kompetensi orbital, menangani keterbatasan pertumbuhan midfacial.<sup>2</sup> Terapi operatif lain yang pernah dikerjakan adalah tonsilektomi dan adenoidektomi hingga trakeostomi untuk membantu membebaskan obstruksi jalan nafas atas.<sup>2,8</sup>

Penatalaksanaan terhadap *synostosis* radiohumeral pernah dilaporkan oleh DeLozier dkk dengan melakukan reseksi pada usia 6 bulan namun rekurensi berupa fusi kembali tulang-tulang terjadi 3 bulan setelah tindakan reseksi.<sup>7,17</sup>

Morbiditas dan mortalitas untuk sindroma Antley-Bixler ini bervariasi tergantung dari kelainan yang didapatkan. Adanya stenosis ataupun *atresia choanal* sering menyebabkan obstruksi dari jalan nafas atas dengan gangguan respirasi mulai dari kongesti nasal dan infeksi saluran nafas berulang yang memberat sampai dengan episode apnea berulang yang dapat menyebabkan kematian pada beberapa bulan awal kehidupan.<sup>4-6,10,12,13</sup>

Mortalitas yang pernah dilaporkan yakni hingga 80% pada periode neonatal yang biasanya diakibatkan oleh obstruksi jalan nafas, dan prognosis membaik seiring dengan penambahan usia.<sup>2,6,14</sup> Penanganan dengan trakeostomi dini dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat obstruksi jalan nafas.<sup>6,14</sup>

Keterlambatan perkembangan mental berat, biasanya disebabkan oleh atrofi serebral yang menyeluruh oleh karena tidak mendapatkan penanganan terhadap *craniosynostosis* koronal. Sedangkan beberapa kasus yang dapat bertahan hingga usia dewasa dikarenakan mendapatkan tindakan trakeostomi untuk kelainan atresia ataupun stenosis choanal dan *craniectomy* untuk tatalaksana *craniosynostosis*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ada 2 faktor utama yang mempengaruhi prognosis perkembangan mental yakni obstruksi jalan nafas atas dan *craniosynostosis*. Tatalaksana awal dan efektif menjadi prasyarat untuk perkembangan mental yang baik.<sup>6,12,14</sup>

Operasi kraniofasial telah meningkatkan secara signifikan luaran terapi dari *craniosynostosis*. Teknik *remodeling* dan *reshaping cranial vault* dapat memberikan ruang untuk ekspansi cepat perkembangan otak. *Remodelling frontocranial* dapat dilakukan pada *craniosynostosis* yang sederhana seperti *plagiocephaly*, *brachycephaly* maupun *trigonocephaly*, sedangkan untuk lamdoid *synostosis* dapat dilakukan *occipital bandeau remodeling*.<sup>18</sup>

Koreksi *craniosynostosis* saat ini dapat dilakukan lebih awal yakni saat usia 3 sampai 6 bulan. Hal ini disebabkan kemajuan pengetahuan mengenai *craniosynostosis*, untuk mengurangi morbiditas akibat ektensif cranial vault pada usia lebih lanjut, semakin meningkatnya kemampuan dari anestesi dan unit pelayanan intensif anak.<sup>18</sup> Akan tetapi tantangan manajemen jalan nafas yakni kesulitan untuk bag-mask ventilation atau laringoskopi selama induksi, dan

obstruksi jalan nafas setelah ekstubasi pernah dilaporkan.<sup>15</sup> Koreksi kemudian dilanjutkan pada usia 4-5 tahun untuk memperbaiki retrusi midface. Sedangkan untuk perbaikan hipertelorisme dan turricephaly dapat dilakukan pada usia 4-6 tahun. Tahap terakhir yakni prosedur LeFort I atau LeFort III dengan osteotomi mandibular untuk menormalisasi bentuk wajah serta memperbaiki maloklusi dilakukan pada saat pasien telah masuk usia dewasa.<sup>18</sup>

### Kesimpulan

Sindroma Antley-Bixler merupakan sindroma yang jarang ditemukan. Saat pemeriksaan antenatal, janin didiagnosis dengan sindroma Apert karena adanya penemuan *craniosynostosis* dan *syndactyly* pada pemeriksaan ultrasonografi. Setelah bayi lahir, ditemukan juga adanya *synostosis* radiohumeral dan radioulnar bilateral yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan *x-ray* sehingga diagnosis mengarah ke sindroma Antley-Bixler. Meskipun tidak dilakukan pemeriksaan genetika pada kasus ini, namun kemungkinan sindroma Antley-Bixler pada kasus ini adalah tipe 1 yang terjadinya sporadik, tanpa adanya ambiguitas genitalia maupun kelainan steroidogenesis lain. Bayi direncanakan untuk pemeriksaan berkala di poliklinik bedah saraf untuk memantau perkembangan dari hidrosephalus, rencana untuk rekonstruksi *craniosynostosis*. Prognosis pada kasus ini tergantung pada progresivitas dan tatalaksana lanjut dari *craniosynostosis* dan ventrikulomegali.

### Daftar Pustaka

1. Chun K, Siegel-Bartelt J, Chitayat D, Phillips J, Ray PN. FGFR2 mutation associated with clinical manifestations consistent with Antley-Bixler syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;77(3):219–24.
2. McGlaughlin KL, Witherow H, Dunaway DJ, David DJ, Anderson PJ. Spectrum of Antley-Bixler syndrome. *J Craniofac Surg*. 2010;21(5):1560–4.
3. Oh J, Song JS, Park JE, Jang SY, Ki CS, Kim DK. A case of antley-bixler syndrome with a novel likely pathogenic variant (c.529G>C) in the POR gene. *Ann Lab Med*. 2017;37(6):559–62.
4. Lahiri S, Ghoshal B, Nandi D. A case of Antley-Bixler syndrome. *J Clin Neonatol* [Internet]. 2012;1(1):46. Available from: <http://www.jcnonweb.com/text.asp?2012/1/1/46/92232>
5. Cragun DL, Trumpy SK, Shackleton CHL, Kelley RI, Leslie ND, Mulrooney NP, et al. Undetectable maternal serum uE3 and postnatal abnormal sterol and steroid metabolism in Antley-Bixler syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2004;129A(1):1–7.
6. Antley-Bixler syndrome [Internet]. [cited 2019 Jan 5]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=1391&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Antley-Bixler-syndrome&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group\\_of\\_diseases=Antley-Bixler-syndrome&title=Antley-Bixler-syndrome&](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1391&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Antley-Bixler-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Antley-Bixler-syndrome&title=Antley-Bixler-syndrome&)
7. Robinson LK, Powers NG, Dunklee P, Sherman S, Jones KL, Jolla L. The Antley-Bixler syndrome. *J Pediatr*. 1982;101(2):201–5.
8. Antley Bixler Syndrome [Internet]. [cited 2019 Jan 5]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/antley-bixler-syndrome/>
9. Bianchi E, Cordini S, Fiori P, Torcetta F, Beluffi G, D M. Antley-Bixler syndrome : description of two patients. *Skelet Radiol*. 1991;(20):339–43.
10. Escobar LF, Bixler D, Sadove M, Bull MJ. Antley-Bixler Syndrome From a Prognostic Perspective : Report of a Case

- and Review of the Literature. *Am J Med Genet.* 1988;29:829–36.
11. Schinzel A, Savoldelli G, Briner J, Sigg P. Antley-Bixler Syndrome in Sisters: A Term Newborn and a Prenatally Diagnosed Fetus. *Am J Med Genet.* 1983;14:139–47.
  12. Hassell S, Butler MG. Antley-Bixler syndrome: report of a patient and review of literature. *Clin Genet.* 1994;46(5):372–6.
  13. Reardon W, Smith A, Honour JW, Hindmarsh P, Das D, Rumsby G, et al. Evidence for digenic inheritance in some cases of Antley-Bixler syndrome? *MedGenet.* 2000;(37):26–32.
  14. Lee H, Cho D, Tsai F, Shen W. Antley-Bixler Syndrome, Description of Two New Cases and Review of the Literature. *PediatrNeurosurg.* 2001;34:33–9.
  15. Lebard SETLJ. Antley-Bixler syndrome: a case report and discussion. *Pediatr Anaesth.* 1998;(8):89–91.
  16. Jones, Kenneth Lyons; Jones, Marilyn Crandall; Del Campo M. SMITH'S Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. 554–555 p.
  17. DeLozier CD, Antley RM, Williams R, Green N, Heller RM, Bixler D, et al. The syndrome of multisynostotic osteodysgenesis with long-bone fractures. *Am J Med Genet.* 1980;7(3):391–403.
  18. Pagnoni M, Fadda MT, Spalice A, Amodeo G, Ursitti F, Mitro V, et al. Surgical timing of craniosynostosis: What to do and when. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2014;42(5):513–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2013.07.018>