




Síndrome Crouzon em um paciente de Angola: caso clínico

Crouzon Syndrome in a patient from Angola: a case study

Fernando Alberto Quilezi¹ , Roberto Lardoeyt Ferrer¹ , Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi² , Lucia Leonor Ayllón Valdés² 

¹Faculdade de Medicina da Universidade Katyavala Bwila, Benguela, Angola.

²Hospital Geral de Benguela, Benguela, Angola.

*Autor correspondente/Corresponding author: alberto.quilezi@gmail.com

Recebido/Received: 04-10-2021; Revisto/Revised: 22-06-2022; Aceite/Accepted: 26-07-2022

Resumo

Introdução: Síndrome Crouzon é uma enfermidade autossômica dominante caracterizada por craniossinostoses causando alterações secundárias dos ossos da face e demais estruturas faciais. O presente artigo tem como **objetivo** relatar um caso de Síndrome Crouzon atendido no Hospital Geral de Benguela. **Caso:** Lactante feminina, de um mês e 14 dias de vida, de nacionalidade Angolana, da província de Benguela, comuna da Kalomanga, vindo de um parto eutócico aos 9 meses. Ao exame físico e dismorfológico observou-se abaulamento na região frontal, macrocrânio, sutura coronal palpável, craneossinostose, exoftalmia, proptose, estrabismo divergente, hipertelorismo, nariz em papagaio, boca em carpa, macroglosia, palato ogival e fendido na região posterior, pescoço curto, peito excavado, abdômen globoso, entre outras manifestações. **Conclusão:** O diagnóstico precoce do Síndrome Crouzon permite um adequado aconselhamento genético e seguimento clínico individual e familiar. Sendo uma doença genética rara demonstra que em Angola além do padrão epidemiológico característico das doenças infecciosas, apresentam-se também doenças de natureza genética.

Palavras-chave: Síndrome Crouzon, craniossinostose, craniofacial disostose, Angola.

Abstract

Introduction: Crouzon syndrome is an autosomal dominant disease characterized by craniosynostosis causing secondary alterations of the facial bones and other facial structures. This article aims to report a case of Crouzon syndrome seen at the Benguela General Hospital. **Case:** The patient was a female infant, one month and 14 days old, of Angolan nationality, from Benguela province, Kalomanga commune, born from a eutocic delivery at 9 months of gestational age. At the physical and dysmorphological exam, bulging of the frontal region, macrocranium, palpable coronal suture, craniosynostosis, exophthalmos, proptosis, divergent strabismus, hypertelorism, parrot nose, carpal mouth, macroglossia, ogival and cleft palate in the posterior region, short neck, excavated chest, and globous abdomen, among other manifestations, were observed. **Conclusion:** Early diagnosis of Crouzon syndrome allows for adequate genetic counselling and individual and family clinical follow-up. This case of a rare genetic disease shows that in Angola, in addition to the epidemiological pattern characteristic of infectious diseases, diseases of genetic nature are also represented.

Keywords: Crouzon syndrome, craniosynostosis, craniofacial dysostosis, Angola.

1. INTRODUÇÃO

Síndrome Crouzon (SC) é uma enfermidade congênita com padrão de herança autossômica dominante (Abu-Sittah *et al.*, 2016), descrito como transtorno genético pela primeira vez pelo médico francês Octave Crouzon em 1912 estabelecendo uma tríade composta por deformidades do crânio, anomalias faciais e exoftalmia (Díaz & Hernández, 2016; Silva *et al.*, 2008)

A craniossinostose é caracterizada pelo encerramento prematuro de uma ou mais suturas cranianas com a consequente deformidade do crânio. As limitações de crescimento e desenvolvimento do crânio podem causar hipertensão intracraniana, distúrbios visuais, retardo mental e dificuldades respiratórias. Pode ocorrer de forma isolada (craniossinostose

1. INTRODUCTION

Crouzon syndrome (CS) is a congenital disorder with an autosomal dominant inheritance pattern (Abu-Sittah *et al.*, 2016) described as a genetic disorder for the first time by the French physician Octave Crouzon in 1912, establishing a triad composed of skull deformities, facial anomalies and exophthalmos (Díaz & Hernández, 2016; Silva *et al.*, 2008).

Craniosynostosis is characterized by the premature closure of one or more cranial sutures with a consequent deformity of the skull. The limitations in growth and development of the skull can cause intracranial hypertension, visual disturbances, mental retardation and respiratory difficulties. It can occur in isolation (nonsyndromic craniosynostosis) or in association with other syndromes (syndromic craniosynostosis) (Pereira *et al.*, 2018).

não sindrômica) ou associada a síndromes (craniossinostose sindrômica) (Pereira *et al.*, 2018).

As enfermidades genéticas em Angola são pouco ou não reportadas. Desconhecem-se registos de enfermidades como a síndrome Crouzon, e este estudo vem dar um pontapé de saída a fim de que mais estudos nesta área se realizem para que se tenha noção da frequência das mesmas em Angola.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo de caso, do nível investigativo exploratório do paradigma qualitativo ou fenomenológico. A entrevista e a documentação científica foram as técnicas de recolha de dados usadas. Perante a mesma obtiveram-se os dados positivos da anamnese e exame físico e com a documentação científica foram revistos as principais bases de dados internacionais relacionadas com a Genética como *OMIM*, *GeneReview* e *PubMed*, bem como o *Google Académico* onde se obtiveram artigos científicos como bibliografia.

3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Lactante feminina, de um mês e 14 dias de vida, de nacionalidade Angolana, natural da província de Benguela, comuna da Kalomanga, vindo de um parto eutócico aos 9 meses. Apresenta história familiar de um tio materno com atraso mental e mudo, sem antecedentes de consanguinidade na família. A idade da mãe e do pai no momento do parto era de 32 e 38 anos respectivamente. Não se recolheu antecedentes de familiares de nenhuma enfermidade genética, nem defeitos congénitos, e de factores ambientais que pudessem ter actuado como factores teratogénicos durante a gestação.

A mesma foi avaliada com suspeita de síndrome genético na sala de pediatria.

Ao exame físico e dismorfológico observou-se abaulamento na região frontal, macrocrânio, exoftalmia, boca em carpa, peito escavado, abdómen globoso, estrabismo divergente, sutura coronal palpável, hipertelorismo, nariz curvo em papagaio, lábio superior fino e inferior grosso, pescoço curto, língua grossa (macroglossia), palato ogival e fendido na região posterior. As extremidades bem como os genitais estavam normais (Figura 1).

Com base no quadro clínico foi solicitado Raio X da cabeça, onde se observou o aumento do tamanho do diâmetro do crânio (Figura 2).

Genetic diseases in Angola are rarely or never reported. There are no known records of diseases such as Crouzon syndrome, and this study is a starting point for more studies to be carried out in this area so that the frequency of genetic diseases in Angola can be determined.

2. MATERIAL AND METHODS

A case study was conducted at the exploratory investigative level of the qualitative or phenomenological paradigm. The data collection techniques used were interviews and scientific documentation. Positive data from the anamnesis and physical examination were obtained, and with the scientific documentation, the main international databases related to genetics, such as *OMIM*, *GeneReview* and *PubMed*, were reviewed, as well as *Google Academic*, where scientific articles were obtained as references.

3. CLINICAL CASE PRESENTATION

The patient was a female infant, one month and 14 days old, of Angolan nationality, born in the province of Benguela, commune of Kalomanga, after a eutocic delivery at nine months of gestational age. She had a family history of a maternal uncle with mental retardation and mutism, with no history of consanguinity in the family. The ages of the mother and father at the time of delivery were 32 and 38 years, respectively. There was no family history of any genetic diseases or congenital defects and no environmental factors that could have acted as teratogenic factors during pregnancy.

She was evaluated with suspicion of a genetic syndrome in the paediatric ward.

On physical and dysmorphological examination, bulging of the frontal region, macrocranium, exophthalmos, carpal mouth, hollow chest, globose abdomen, divergent strabismus, palpable coronal suture, hypertelorism, curved parrot nose, thin upper and thick lower lip, short neck, thick tongue (macroglossia), and ogival and cleft palate in the posterior region were observed. Extremities and genitals were normal (Figure 1).

Based on the clinical data, an X-ray of the head was requested, where an increase in the skull diameter was observed (Figure 2).



Figura/Figure 1: Padrão dismórfico craneo-facial da criança com síndrome de Crouzon um mês após o nascimento (A-D)/Dysmorphic craniofacial pattern of a child with Crouzon syndrome one month after birth

Fonte/Source: Os autores/The authors



Figura/Figure 2: Raio X frontal de crânio/Frontal cranium X-ray
Fonte/Source: Hospital Geral de Benguela – Secção de Radiologia/Benguela General Hospital - Radiology Section

Com este padrão dismórfico diagnosticou-se, clinicamente, o síndrome Crouzon. A família da paciente foi submetida a um processo de aconselhamento genético. Recomendou-se reconsultas de seis em seis meses, para controlar o desenvolvimento da criança. Sete meses depois, a criança chega ao banco de urgência de oftalmologia acompanhada de sua mãe por referir aumento de volume ocular bilateral extenso (Figura 3), acentuado no olho esquerdo e um quadro de dispneia e tosse. Confirmou-se proptose ocular com quemose (+++) e Malária.

Due to this dysmorphic pattern, Crouzon syndrome was clinically diagnosed. The patient's family underwent a genetic counselling process. Consultations every six months were recommended to control the child's development. Seven months later, the child arrived at the ophthalmology emergency room accompanied by her mother for an extensive bilateral ocular volume increase (Figure 3) accentuated in the left eye, dyspnoea and cough. Ocular proptosis with chemosis (+++) and malaria were confirmed.



Figura/Figure 3: Criança com Proptose ocular e quemose aos 7 meses (A-B)/Child with ocular proptosis and chemosis at 7 months.
Fonte/Source: Hospital Geral de Benguela – Secção de Radiologia/Benguela General Hospital - Radiology Section

Com este quadro decidiu-se internar para melhor seguimento e avaliação de outros serviços especializados.

Realizaram-se os seguintes exames oftalmológicos:

- Anexos: Edema palpebral bilateral, proptose quemose (++)
- Olho Direito - Seguia os movimentos dos objectos.

It was decided to hospitalize the patient for better follow-up and evaluation of other specialized services.

The following ophthalmological examinations were carried out:

- Attachments: bilateral eyelid oedema, proptosis, chemosis (++)

Olho Esquerdo-Prognóstico reservado.

- Movimento Ocular: Reduzido
- Meios: transparentes.
- Segmento anterior: sem alterações relevantes
- Câmara anterior: formada sem hipópio
- Fundo de olho: Nervo óptico pálido com presença de micro hemorragias
- Fundo de Olho evolutivo: Apresenta sinais de atrofia óptica unilateral como complicação do síndrome.

A avaliação dos bioparâmetros encontravam-se dentro da normalidade, os exames complementares realce para um ligeiro aumento dos leucócitos ($12.7 \times 10^3/\mu\text{l}$), a gota espessa esteve negativa, pese embora depois apresentou-se positiva (48 P/mm.sangue), hemoglobina de 9,6 mg/dl e a glicemia dentro dos valores normais.

Realizou-se estudo comparativo bilateral, observando olho direito sem alterações, globo ocular esquerdo não visualizado pela pouca janela acústica, pela exoftalmia de textura heterogênia. Ecografia ocular pouco útil para o diagnóstico, recomendou-se Tomografia Axial Computarizada para definir o diagnóstico. Infelizmente, depois dessa consulta não houve retorno dos familiares aos serviços de saúde ao longo dos meses.

4. DISCUSSÃO

A síndrome Crouzon (OMIM #123500) é a mais frequente das disostoses craniofaciais, com uma prevalência de 16 a cada um milhão de nascimentos (Mary, 2020). É responsável por aproximadamente 4,8% de todos os casos de craniossinostose ao nascimento (Cohen & Kreiborg, 1992; Díaz & Hernández, 2016).

A síndrome Crouzon pode ser herdada como um traço genético ou como uma nova condição autossômica dominante na família. Estudos clínicos identificaram vários genes envolvidos na patogênese das síndromes da craniossinostose, mas a síndrome Crouzon está especificamente relacionada ao gene FGFR2 no cromossoma 10q26 (Díaz & Hernández, 2016; Gupta *et al.*, 2020).

As características craniofaciais da síndrome Crouzon são testa alta e plana (deformidade do crânio), proptose (exoftalmia) e hipoplasia da face média (anomalias faciais), todas presentes no paciente. Outras manifestações clínicas mencionadas pela literatura apresentadas pela paciente em questão são estrabismo, hipertelorismo, hipoplasia dos maxilares, nariz curvo e paladar fendido (Silva *et al.*, 2008)

A síndrome Crouzon é geralmente diagnosticada no nascimento ou durante a infância com base numa avaliação clínica completa, identificação de achados físicos característicos e uma variedade de testes especializados. Esses testes podem incluir técnicas de imagem avançadas, como varredura de tomografia computadorizada (TC) ou imagem de ressonância magnética (MRI), ou outros estudos de imagem (Helman *et al.*, 2014; NORD, n.d.) infelizmente por falta de meios de diagnósticos avançados não foi possível solicitar os restantes exames além de um raio X do crânio afim de confirmar o diagnóstico.

- Right eye: followed the movement of objects. Left eye: prognosis reserved.
- Eye movement: reduced.
- Media: transparent.
- Previous segment: no relevant changes.
- Anterior chamber: formed without hypopyon.
- Fundus of the eye: optic nerve pale with presence of microhaemorrhages.
- Evolutionary fundus of the eye: signs of unilateral optic atrophy as a complication of the syndrome.

The bioparameters measured were within the normal range, and the complementary examinations indicated a slight increase in leucocytes ($12.7 \times 10^3/\mu\text{l}$). The first thick blood smear was negative, although later smears were positive (48 P/mm blood), with a haemoglobin of 9.6 mg/dl and glycaemia within the normal range.

A bilateral comparative study was carried out, showing no alterations in the right eye, and the left eyeball could not be seen due to the small acoustic window and heterogeneous texture of the exophthalmos. Ocular echography was not useful for diagnosis, and computed axial tomography was recommended to characterize the diagnosis. Unfortunately, after this consultation, the family did not return to health services.

4. DISCUSSION

Crouzon syndrome (OMIM #123500) is the most frequent craniofacial dysostosis, with a prevalence of 16 per one million births (Mary, 2020). It accounts for approximately 4.8% of all cases of craniosynostosis at birth (Cohen & Kreiborg, 1992; Díaz & Hernández, 2016).

Crouzon syndrome can be inherited as a genetic trait or as a new autosomal dominant condition in the family. Clinical studies have identified several genes involved in the pathogenesis of craniosynostosis syndromes, but Crouzon syndrome is specifically related to the FGFR2 gene on chromosome 10q26 (Díaz & Hernández, 2016; Gupta *et al.*, 2020).

The craniofacial features of Crouzon syndrome are a high and flat forehead (skull deformity), proptosis (exophthalmos) and hypoplasia of the midface (facial anomalies), all of which were present in the patient. Other clinical manifestations mentioned in the literature that were observed in the patient included strabismus, hypertelorism, jaw hypoplasia, curved nose and cleft palate (Silva *et al.*, 2008).

Crouzon syndrome is usually diagnosed at birth or during infancy based on a thorough clinical evaluation, identification of characteristic physical findings and a variety of specialized tests. These tests may include advanced imaging techniques, such as computed tomography (CT) scanning, magnetic resonance imaging (MRI) or other imaging studies (Helman *et al.*, 2014; NORD, n.d.). Unfortunately, due to the lack of advanced diagnostic means, it was not possible to order any tests other than a skull X-ray to confirm the diagnosis.

Early diagnosis of Crouzon syndrome is important to avoid intracranial hypertension and consequent visual disturbances and blindness, among other conditions. To this

O diagnóstico precoce da síndrome Crouzon é importante para evitar a hipertensão intracraniana e consequentes distúrbios visuais e cegueira, entre outros. Para tal é importante que seja dada uma atenção especial aos pacientes que possuem algum antecedente familiar portador de síndrome Crouzon ou que tenha certo grau de exoftalmia. Deve-se ficar atento ao desenvolvimento de impressões cerebriformes na região crânio-occipital, hipertensão craniana e aparecimento de outras características da síndrome (Silva *et al.*, 2008)

Por ser uma enfermidade que faz parte das craniossinostoses, como já foi mencionada, a síndrome Crouzon fará diagnóstico diferencial com as síndromes de Apert, Pfeiffer, Carpenter e Sayre-Chotzen (Ko, 2016). A síndrome de Apert é uma craniossinostose distinta por causa de sua sindactilia simétrica característica das mãos e pés, geralmente envolvendo os dedos 2, 3 e 4. E a síndrome de Pfeiffer é conhecida por pacientes com polegares largos e o *Hallux Valgus*, com possíveis anormalidades cardíacas (Helman *et al.*, 2014) dados não observados na paciente.

O tratamento da craniossinostose síndrômica é otimizado por uma abordagem multidisciplinar envolvendo cirurgias plásticas e reconstrutivas, neurocirurgias, neurologistas, pediatras e conselheiros genéticos (Azoury *et al.*, 2017; Helman *et al.*, 2014). O procedimento cirúrgico, foi um dos principais avanços terapêuticos, com cirurgia de alta complexidade e em várias etapas. O objectivo é encenar a reconstrução para que coincida com os testes padrões de crescimento facial, função visceral e desenvolvimento psicossocial. O momento adequado para realizar a cirurgia é antes de 1 ano de vida da criança, já que os ossos são mais maleáveis e ter-se-à maior facilidade para trabalhar com eles. No primeiro ano de vida, prefere-se liberar as suturas sinostóticas do crânio para permitir que um adequado volume craniano permita o crescimento e expansão do cérebro. O prognóstico depende da severidade da malformação. Ele varia desde um problema exclusivamente estético (escafocefalia ou trigonocefalia) até más formações com possível hipertensão craniana (Silva *et al.*, 2008).

5. CONCLUSÃO

A síndrome Crouzon é uma enfermidade genética rara com uma prevalência de 16/1.000.000 ao nascimento que compromete o desenvolvimento do esqueleto crânio-facial. Foi inicialmente caracterizada por uma tríade composta por deformidade do crânio, exoftalmia e anomalias faciais; outras manifestações clínicas mais frequentes são testa abombada, braquecefalia, hipertelorismo e estrabismo. O seu diagnóstico precoce por meio da clínica, principalmente, é de grande importância para evitar possíveis complicações, e assim, poder tratar, concomitantemente, de maneira precoce.

O tratamento é principalmente cirúrgico, com finalidade de melhorar as anomalias causadas pela incompatibilidade do crescimento do crânio com o fechamento prematuro das suturas cranianas. E para que isso se suceda, uma visão reformada sobre as enfermidades genéticas deve ser tomada por parte das entidades de saúde do país.

Não existem bases de dados com registos de defeitos congénitos e de enfermidades genéticas no nosso país, o que seria de uma mais valia na hora de estimarmos a prevalência das

end, it is important that special attention be paid to patients who have a family history of Crouzon syndrome or who have a certain degree of exophthalmos. Physicians must be alert to the development of cerebriform impressions in the cranium-occipital region, cranial hypertension and appearance of other characteristics of the syndrome (Silva *et al.*, 2008).

Because Crouzon syndrome is one of the craniosynostoses, as already mentioned, confirmation will require a differential diagnosis to rule out Apert, Pfeiffer, Carpenter and Sayre-Chotzen syndromes (Ko, 2016). Apert syndrome is a distinct craniosynostosis because of its characteristic symmetrical syndactyly of hands and feet, usually involving fingers 2, 3 and 4. Pfeiffer syndrome is diagnosed in patients with wide thumbs and hallux valgus, with possible cardiac abnormalities (Helman *et al.*, 2014), characteristics not observed in the patient.

The treatment of syndromic craniosynostosis is optimized by a multidisciplinary approach involving plastic and reconstructive surgeons, neurosurgeons, neurologists, paediatricians and genetic counsellors (Azoury *et al.*, 2017; Helman *et al.*, 2014). The surgical procedure is one of the main therapeutic options, with high complexity and performed in several stages. The aim is to stage the reconstruction to coincide with standard tests of facial growth, visceral function and psychosocial development. The appropriate time to perform the surgery is before the child is one year old, as the bones are more malleable and easier to work with. In the first year of life, it is preferred to release the synostosis sutures of the skull to allow for an adequate cranial volume for brain growth and expansion. The prognosis depends on the severity of the malformation. It varies from an exclusively cosmetic problem (scaphocephaly or trigonocephaly) to malformations with possible cranial hypertension (Silva *et al.*, 2008).

5. CONCLUSION

Crouzon syndrome is a rare genetic disorder with a birth prevalence of 16/1,000,000 that compromises the development of the craniofacial skeleton. It was initially characterized by a triad composed of skull deformities, exophthalmos and facial anomalies; other, more frequent clinical manifestations are bulging forehead, brachycephaly, hypertelorism and strabismus. Its early diagnosis, mainly through clinical examination, is of great importance to avoid possible complications and provide early treatment.

The treatment is mainly surgical, with the purpose of improving the anomalies caused by the incompatibility of skull growth with the premature closure of the cranial sutures. For early diagnosis and treatment to be possible, the health entities of this country must take a reformed view on genetic diseases.

There are no databases with records of congenital defects and genetic diseases in our country, which would be of added value when estimating the prevalence of genetic diseases in Angola and the morbidity and mortality of the country's health system.

enfermidades genéticas em Angola bem como a participação na morbimortalidade do sistema de saúde do país.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Fernando Alberto Quilezi, Roberto Lardoyet Ferrer, Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi e Lucia Leonor Ayllón Valdés contribuíram com a avaliação clínica. Fernando Alberto Quilezi escreveu o artigo. Roberto Lardoyet Ferrer e Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi revisaram o artigo. Roberto Lardoyet Ferrer editou o artigo. Todos autores aprovaram o artigo final.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Fernando Alberto Quilezi, Roberto Lardoyet Ferrer, Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi and Lucia Leonor Ayllón Valdés contributed to the clinical evaluation. Fernando Alberto Quilezi wrote the article. Roberto Lardoyet Ferrer and Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi reviewed the article. Roberto Lardoyet Ferrer edited the article. All authors approved the final article.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Abu-Sittah, G. S., Jeelani, O., Dunaway, D., & Hayward, R. (2016). Raised intracranial pressure in Crouzon syndrome: Incidence, causes, and management. *J Neurosurg Pediatr*, 17(4), 469–475. <https://doi.org/10.3171/2015.6.PEDS15177>
- Azoury, S. C., Reddy, S., Shukla, V., & Deng, C.-X. (2017). Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutation related syndromic craniosynostosis. *International Journal of Biological Sciences*, 13(12), 1479–1488. <https://doi.org/10.7150/IJBS.22373>
- Cohen, M. M., & Kreiborg, S. (1992). Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clinical Genetics*, 41(1), 12–15. <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.1992.TB03620.X>
- Díaz, P.-A., & Hernández, J.-A. (2016). Síndrome de Crouzon: Revisión de tema y reporte de caso. Crouzon's Syndrome: Review of the literature and case report. *Rev. Estomatol.*, 24(2), 26–32.
- Gupta, S., Prasad, A., Sinha, U., Singh, R., & Gupta, G. (2020). Crouzon Syndrome in a Ten-week-old Infant: A Case Report. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences*, 8(2), 146–150. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_38_19
- Helman, S. N., Badhey, A., Kadakia, S., & Myers, E. (2014). Revisiting Crouzon syndrome: reviewing the background and management of a multifaceted disease. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(4). <https://doi.org/10.1007/S10006-014-0467-0>
- Ko, J. M. (2016). Genetic Syndromes Associated with Craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*, 59(3), 187–191. <https://doi.org/10.3340/JKNS.2016.59.3.187>
- Mary, D. A. F. (2020). Novel Gene Mutations Associated with Crouzon Syndrome. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(4), 6089–6094. <http://medicopublication.com/index.php/ijfmt/article/view/12554/11554>
- NORD. (n.d.). *Crouzon Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders)*. Retrieved September 23, 2021, from <https://rarediseases.org/rare-diseases/crouzon-syndrome/>
- Pereira, M., Afonso Pereira, R. M. A., Guaita, M. P., Michels, F. A. S., Netto, C. M., Ortega, A. L., & Mello-Moura, A. C. V. (2018). Craneosinostosis síndrome: Características craneodentofaciales, tratamiento ortodón-tico-quirúrgico y factores asociados a tipos de síndrome. *Odontología*, 20(1), 107–135. <https://doi.org/10.29166/odontolog>
- Silva, D. L. da, Neto, F. X. P., Carneiro, S. G., Palheta, A. C. P., Monteiro, M., Cunha, S. C., & Nunes, C. T. A. (2008). Síndrome de Crouzon: Revisão de Literatura Crouzon 's Syndrome: Literature Review. *Arq. Int. Otorrinolaringol.*, v.12(n.3), 436–441. http://arquivosdeorl.org.br/additional/acervo_port.asp?id=552