

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΔΠΘ
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΙΙ**

Συγγενείς ανωμαλίες του μυοσκελετικού συστήματος

Μαρία Βαδικόλια

ΑΕΜ: 6001

Ακαδ. έτος 2023-2024

Συγγενείς ανωμαλίες του μυοσκελετικού συστήματος

Μαρία Βαδικόλια, Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ, Β' εξάμηνο, ΑΕΜ 6001

Εισαγωγή

Οι ανωμαλίες του μυοσκελετικού σε προγεννητικό στάδιο δεν είναι σπάνιες και αποτελούν τη δεύτερη πιο κοινή κατηγορία συγγενών ανωμαλιών μετά τις ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι είτε σποραδικές είτε αποτέλεσμα χρωμοσωμικής ανωμαλίας, η οποία οδηγεί σε νοσηρότητα ή θνησιμότητα σε προγεννητική φάση (Fordham L. A. (2004)).

Οι συγγενείς διαμαρτίες του μυοσκελετικού μπορούν συχνά να διαγνωστούν κατά τον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο. Μερικές έχουν μικρή κλινική σημασία, δεν απαιτούν πολύπλοκη θεραπεία και δεν έχουν σοβαρές μακροπρόθεσμες συνέπειες, ενώ άλλες, μπορεί να είναι θανατηφόρες και για πολλές δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη αποτελεσματική θεραπεία.

Το μυοσκελετικό σύστημα ξεκινά να σχηματίζεται από την 3η εβδομάδα της ενδομήτριας ανάπτυξης. Πολυάριθμα γονίδια σχετίζονται με την πολύπλοκη διαδικασία σχηματισμού του σκελετού, των μυών και των συνδέσμων. Η εμβρυική περίοδος από την 3η έως την 8η εβδομάδα ανάπτυξης είναι καθοριστικής σημασίας για τη φυσιολογική ανάπτυξη και επομένως αποτελεί την περίοδο κατά την οποία προκαλούνται οι περισσότερες ανατομικές ανωμαλίες. Αν και πολλές από αυτές είναι γενετικής προέλευσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο (Aparisi Gómez et al. (2021))

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τις συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες του μυοσκελετικού συστήματος, που συναντώνται προγεννητικά ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη γέννηση και οι οποίες επηρεάζουν τη ζωή του ατόμου.

Στην ανασκόπηση παρουσιάζονται η πιθανή αιτιολογία, η προγεννητική και μεταγεννητική ακτινολογική αξιολόγηση, οι θεραπευτικές μέθοδοι και η πρόγνωση των ανωμαλιών αυτών.

Μεθοδολογία

Στη βάση δεδομένων PUBMED αναζητήθηκαν οι όροι “congenital”, “musculoskeletal”, “anomalies”, “abnormalities”, “embryology”, χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια: άρθρα στην αγγλική γλώσσα, που αφορούν το ανθρώπινο είδος, για τη χρονική περίοδο 2014-2024 και με διαθέσιμο πλήρες κείμενο . Προέκυψαν 182 άρθρα και αφού αναγνώσθηκαν οι περιλήψεις τους επιλέχθηκαν 15 εργασίες ως πιο συναφείς με το θέμα της παρούσας ανασκόπησης.

Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Στη συνέχεια παρουσιάζονται κάποιες από τις συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες του μυοσκελετικού συστήματος.

Περιγράφεται η πιθανή αιτιολογία τους, η προγεννητική και μεταγεννητική ακτινολογική αξιολόγηση, οι θεραπευτικές μέθοδοι και η μακροπρόθεσμη πρόγνωσή τους.

ΑΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ

Οι οστεοχονδροδυσπλασίες αποτελούν μια ομάδα ετερογενών ασθενειών που συναντάται σε 2 έως 4,7 ανά 10.000 άτομα (Baitner AC et al. (2000)). Ένα από τα πιο κοινά μη θανατηφόρα σύνδρομα αυτής της ομάδας είναι η αχονδροπλασία (Modaff P. et al. (1996)). Άτομα που πάσχουν από αχονδροπλασία εμφανίζουν χαρακτηριστικό μικρό ανάστημα, που προκαλείται από ριζομελική βράχυνση των άκρων. Άλλα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν χαμηλή ρινική ράχη, διογκωμένο μέτωπο, μέγεθος κεφαλιού μεγαλύτερο του φυσιολογικού (συχνά με υδροκέφαλο), μακρύ και στενό κορμό με υπερβολική οσφυϊκή λόρδωση, πύελο σχήματος «μπουκαλιού σαμπάνιας» και χέρια σχήματος τρίαυνας.

Η αχονδροπλασία κληρονομείται ως αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας, αν και οι περισσότερες περιπτώσεις προκύπτουν ως αποτέλεσμα αυθόρμητων μεταλλάξεων (McKusick VA, (2003)) σε ποσοστό 80% («Εμβρυολογία του ανθρώπου: Από τη Σύλληψη έως τη Γέννηση», Κλινική προσέγγιση, Keith L. Moore, T.V.N Persaud, Mark G. Torchia, Broken Hill Publishers Ltd, 2019).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της ηλικίας του πατέρα, αλλά η σοβαρότητα ελαττώνεται. Το γονίδιο της αχονδροπλασίας τοποθετείται στον μικρό βραχίονα του 4^{ου} χρωμοσώματος και είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης στο γονίδιο του υποδοχέα 3 για τον παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών (FGFR3) που σχετίζεται με ανωμαλίες στην ενδοχόνδρια οστεοποίηση (Cohen MMJ, (2002), Henderson S. et al. (2000)).

Η προγεννητική διάγνωση της αχονδροπλασίας είναι συχνά δύσκολη (Modaff P. et al. (1996), McKusick VA, (2003)). Οι Doray et al (Doray B. et al. (2000)) συσχέτισαν προγεννητικούς υπερήχογραφικό έλεγχο με τη διάγνωση μετά τη γέννηση, σε 47 έμβρυα με σκελετική δυσπλασία και συμπέραναν ότι είναι πολύ δύσκολος ο προσδιορισμός του είδους της δυσπλασίας με ακρίβεια. Ωστόσο, παρατήρησαν ότι ήταν δυνατός ο χαρακτηρισμός της δυσπλασίας ως θανατηφόρου ή μη με ασφάλεια σε ποσοστό 96%.

Στην περίπτωση της αχονδροπλασίας, οι μετρήσεις των άκρων είναι συνήθως φυσιολογικές στο πρώτο τρίμηνο έως και την αρχή του δεύτερου τριμήνου. Ελάττωση

στις μετρήσεις του μηριαίου οστού, καθώς και του βραχίονα μπορεί να παρατηρηθούν μεταξύ της 20^{ης} και της 24^{ης} εβδομάδας. Η μειωμένη ανάπτυξη είναι εμφανής σε μεγαλύτερο βαθμό εντός του τρίτου τριμήνου (Modaff P. et al. (1996)). Η περιφέρεια της κεφαλής και η διμερική διάμετρος μπορεί να είναι αυξημένες για την αντίστοιχη ηλικία κύησης. Κατά τη διάρκεια της όψιμης εμβρυϊκής περιόδου, τα άκρα, ιδιαίτερα των μακρών οστών, είναι ραιβά και κοντά εξαιτίας της διαταραχής της ενδοχόνδριας οστεοποίησης στους συζευκτικούς χόνδρους (επιφυσιακούς δίσκους). Ο κορμός είναι κοντός, ενώ η κεφαλή σχετικά μεγάλη με προέχον μέτωπο και ατελή ανάπτυξη της ρινός (επίπεδη ρινική γέφυρα)(«Εμβρυολογία του ανθρώπου: Από τη Σύλληψη έως τη Γέννηση», Κλινική προσέγγιση, Keith L. Moore, T.V.N Persaud, Mark G. Torchia, Broken Hill Publishers Ltd, 2019).

Μέσω τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος είναι δυνατή η πολυεπίπεδη ανακατασκευή του εμβρυϊκού προσώπου, της σπονδυλικής στήλης και των άκρων βελτιώνοντας την ακρίβεια της διάγνωσης κατά την αξιολόγηση εμβρύων με πιθανή αχονδροπλασία (Moeglin D, Benoit B (2001), Krakow D et al. (2003)). Στην περίπτωση ήπιας αχονδροπλασίας η προγεννητική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη. Όταν ένα παιδί γεννιέται με πιθανή αχονδροπλασία είναι σημαντικό να γίνει ολοκληρωμένος έλεγχος του σκελετικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης μιας ειδικής τεχνικής απεικόνισης (“coned-down images”) κάθε άκρου, των χεριών, των ποδιών και του κρανίου, αλλά και της πρόσθιας, οπίσθιας και πλάγιας όψης του θώρακα και της κοιλιάς, ώστε να συμπεριληφθούν η πύελος και η σπονδυλική στήλη.

Η θεραπεία για παιδιά που πάσχουν από αχονδροπλασία επικεντρώνεται κυρίως στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων. Επιπλοκές της περιλαμβάνουν υδροκέφαλο, στένωση της σπονδυλικής στήλης (Hunter AG et al. (1998), Mahomed NN et al. (1998), Hirabuki N et al. (2000), Ruiz-Garcia M et al. (1997), Yamada Y et al. (1996)), νευρολογικά συμπτώματα (Lachman RS, (1997)), χρόνια πόνο στην πλάτη, βαρηκοΐα και υποτονία (Mahomed NN et al. (1998)).

ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΗ

Το φαινόμενο της κρανιοσυνοστέωσης παρατηρείται με συχνότητα 1/2.000 και έχουν περιγραφεί περίπου 100 διαφορετικές μορφές. Λόγω πρόωρης ενδομήτριας σύγκλεισης της στεφανιαίας, της οβελιαίας και της λαμβοειδούς ραφής αναφέρεται και ως «κεφαλή δίκην φύλλου τριφυλλιού». Η κρανιοσυνοστέωση ορίζεται ως «πρώιμο κλείσιμο μίας ή περισσότερων ραφών του κρανίου» (Betances, EM et al (2023)).

Ανάλογα με τον αριθμό των ραφών που εμπλέκονται και των επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν, το νευροαναπτυξιακό αποτέλεσμα ποικίλλει ανά άτομο. Ο ρόλος των ραφών είναι να διευκολύνουν το πέρασμα του εμβρύου από το κανάλι γέννησης και αργότερα να επιτρέψουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου (Johnson D et al (2011)). Όταν μία από αυτές τις ραφές δεν «κλείσει» φυσιολογικά, τότε η δομή του κρανίου τροποποιείται με αποτέλεσμα η ανάπτυξη του εγκεφάλου να γίνεται κάθετα στην κλειστή ραφή, γεγονός που οδηγεί σε άτυπα σχηματισμένο κρανίο. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και επηρεάζει το νευρικό και το αναπνευστικό σύστημα. (Kajdic N et al (2018)).

Αυτή η συγγενής ανωμαλία οφείλεται είτε σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η θέση του εμβρύου, το κάπνισμα της μητέρας, η έκθεση σε τερατογόνα είτε σε γενετικούς παράγοντες (μεταλλάξεις). Σχεδόν 20% όλων των περιπτώσεων κρανιοσυνοστέωσης αποδίδονται σε γενετικούς παράγοντες. Από αυτές οι περισσότερες κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, αν και πολλές οφείλονται σε νέες μεταλλάξεις. Γενικά, το ένα τέταρτο των περιπτώσεων κρανιοσυνοστέωσης σχετίζονται με κάποιο σύνδρομο, ενώ τα τρία τέταρτα αφορούν ιδιοπαθή κρανιοσυνοστέωση (Kajdic N et al (2018)).

Η κρανιοσυνοστέωση μπορεί να γίνει εμφανής στο προγεννητικό υπερηχογράφημα, αλλά συνήθως δεν μπορεί να προσδιοριστεί έως και το δεύτερο τρίμηνο κύησης (Delahaye S et al. (2003), Miller C et al. (2002)). Ο υπέρηχος τριών διαστάσεων και η μαγνητική τομογραφία (MRI-SCAN) μπορούν αν συμβάλλουν στην μεγαλύτερη ακρίβεια του προγεννητικού ελέγχου. (Krakow D et al. (2001), Benacerraf BR et al. (2000)). Με το προγεννητικό υπερηχογράφημα είναι δυνατή η ασφαλής διάγνωση

τόσο της ιδιοπαθούς κρανιοσυνοστέωσης όσο και μερικών από τα πιο κοινά σχετικά σύνδρομα.

Οι επιπλοκές της μπορεί να είναι τόσο αισθητικές όσο και λειτουργικές. Αν δεν αντιμετωπιστεί οδηγεί σε παραμόρφωση του φυσιολογικού σχήματος του κρανίου. Η σοβαρότητα του φαινομένου αυτού αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των ραφών που εμπλέκονται και μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο. Παράλληλα, είναι πιθανόν να προκληθεί υψηλή ενδοκράνια πίεση η οποία αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση για να αποκατασταθούν οι πρόωρα κλεισμένες ραφές, αλλά και να βελτιωθεί το συνολικό σχήμα του κρανίου (Panchal J, Uttchin V, (2003)). Με διακρανιακό υπερηχογράφημα, transcranial Doppler sonography (TCD) μπορεί να προβλεφθεί η επανεμφάνιση ενδοκράνιας πίεσης, αν και είναι λιγότερο ακριβές όταν πρόκειται για την αξιολόγηση της ενδοκράνιας πίεσης σε προεγχειρητικό στάδιο (Govender PV et al. (1999), Westra SJ et al. (2001)).

ΣΤΡΕΒΛΟΠΟΔΙΑ

Αναφορές στη στρεβλοποδία υπάρχουν ήδη από την ελληνική μυθολογία, αλλά και στο ινδικό κείμενο Ajur-Veda (10^{ος} αιώνας π.χ.) (Strach EH, (1986)). Η στρεβλοποδία συναντάται περίπου σε 1 ανά 1000 γεννήσεις, με τους άνδρες να την εμφανίζουν 2 φορές πιο συχνά από ότι οι γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι το φαινόμενο της στρεβλοποδίας παρατηρείται σε 1 ανά 35 παιδιά με αδέρφια που επίσης εμφανίζουν στρεβλοποδία, ενώ για τα ομοζυγωτικά δίδυμα 1 στις 3. (Shapiro F, Glimcher MJ, (1979), Westcott MA et al. (1992))

Έχουν προταθεί πολλές πιθανές αιτιολογίες σχετικά με τη στρεβλοποδία, όπως η ελαττωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού, τα τερατογόνα, αγγειακές βλάβες και οι νευρομυικές ανωμαλίες. Μάλιστα, αρκετές από τις θεωρίες του Ιπποκράτη υποστηρίζονται μέχρι και σήμερα. Η συμβολή γενετικού παράγοντα είναι πιθανή (Lochmiller C et al (1998)).

Η τρισδιάστατη υπολογιστική μοντελοποίηση δείχνει ότι η αυχενική περιοχή του αστραγάλου υφίσταται περιστροφή προς τα μέσα, ενώ το σώμα του υφίσταται

περιστροφή προς τα έξω. Ο οπίσθιος και ο μέσος μαλακός ιστός γύρω από την περιοχή του ποδιού και του αστραγάλου συσπώνται. Τα υπόλοιπα οστά του ποδιού είναι φυσιολογικά, ενώ το πρόσθιο μέρος του ποδιού είναι σε ύπτια θέση και προσηγμένο προς την άρθρωση στο μέσο του αστραγάλου.

Η αρχική διάγνωση της στρεβλοποδίας μπορεί να γίνει με προγεννητικό υπέρηχο. Ο τρισδιάστατος υπέρηχος βελτιώνει σημαντικά τη διαδικασία ανίχνευσης ανωμαλιών των άκρων (Kos M et al. (2002)) και παρέχει μια συνολική εικόνα για τους γονείς, διευκολύνοντάς τους στην κατανόηση της συγγενούς ανωμαλίας του μυοσκελετικού.

Σχεδόν το 75% των περιπτώσεων στρεβλοποδίας που έχουν ανιχνευθεί προγεννητικά απαιτούν χειρουργική διορθωτική επέμβαση (Carroll SG et al. (2001)). Η διορθωτική επέμβαση στοχεύει στην διόρθωση του ποδιού ώστε να είναι αισθητικά αποδεκτό και να δίνει τη δυνατότητα χρήσης των συνηθισμένων υποδημάτων. Ιδανικά, η θεραπεία ξεκινά ήδη από τη γέννηση με επαναλαμβανόμενη παθητική διάταση των μυών και των συνδέσμων χρησιμοποιώντας γύψο (Tachdjian MO (1990), Harold AJ, Walker CJ (1983), Beaty JH (1998), Yamamoto H et al. (1998), Ponseti IV (1997)). Η θεραπεία της στρεβλοποδίας έχει καλά αποτελέσματα σε ποσοστό σχεδόν 75% (Kranicz J et al. (1998)). Ωστόσο, το πόδι της πλευράς που εμφανίζει την ανωμαλία είναι πάντα κοντύτερο συγκριτικά με τη φυσιολογική πλευρά (Kranicz J et al. (1998)).

ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ

Η αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου είναι μια συγγενής ανωμαλία του μυοσκελετικού συστήματος, που εμφανίζεται σε 1 έως και 20 ανά 1000 γεννήσεις. Είναι πιθανό να ξεκινήσει εντός της μήτρας και μπορεί αν εξελιχθεί είτε σε επιπλοκές της άρθρωσης του ισχίου είτε να επιλυθεί αυθόρμητα (Patel H et al. (2001)).

Η φυσιολογική άρθρωση του ισχίου αποτελείται από το άνω μέρος του μηριαίου οστού (κεφαλή) το οποίο έχει σφαιρικό σχήμα και από την υποδοχή της λεκάνης που ονομάζεται κοτύλη. Όταν η κεφαλή του μηριαίου οστού δε συνδέεται απευθείας με την κοτύλη τότε αυτή δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά και αποκτά επίπεδο σχήμα. Κατά τη γέννηση, το εγγύς μηριαίο οστό αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από

χόνδρο. Η κεφαλή ξεκινά να οστεοποιείται μετά τον 6ο μήνα ζωής. Οι αλλαγές που συμβαίνουν κατά την ανάπτυξη επηρεάζουν την κοτύλη, το εγγύς μηριαίο οστό και τα μαλακά μέρη του ισχίου με δυσπλασία.

Τα άτομα με συγγενή πρώτου βαθμού με δυσπλασία του ισχίου παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης, αναφέρονται όμως και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως ο τοκετός με ισχιακή προβολή, το θηλυκό φύλο και το κλινικά ασταθές ισχίο (Patel H (2001), Bache CE (2002)). Το ραιβόκρανο και η στρεβλοποδία αναφέρονται επίσης ως παράγοντες κινδύνου (Patel H, (2001)). Η αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου μπορεί να σχετίζεται με διάφορα σύνδρομα (Jacofsky DJ et al. (2003), Hoshhal K, Letts RM (2002)) και με νευρολογικές παθήσεις όπως η εγκεφαλική παράλυση και η μηνιγγομυελοκήλη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι περισσότερα από το 50% των παιδιών με αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου δεν έχουν κανέναν γνωστό παράγοντα κινδύνου.

Για όλα τα νεογνά και ιδίως για αυτά τα οποία παρουσιάζουν αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου είναι απαραίτητη η κλινική εκτίμηση, στην οποία περιλαμβάνονται τα τεστ "Ortolani" και "Barlow maneuver". Κάθε ισχίο ελέγχεται ξεχωριστά για τυχόν αστάθεια. Το υπερηχογράφημα στα παιδιά παρέχει τόσο μορφολογικές όσο και λειτουργικές πληροφορίες σχετικά με το ισχίο (Harcke HT, Grissom LE (1999)). Η αξονική τομογραφία με τριασδιάστατη ανασύσταση (3D reconstruction) και η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη για την εξέταση του ισχίου πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση (Frick SL et al. (2000), Smet MH et al. (2000)). Χρήσιμη για την αξιολόγηση της άρθρωσης.

Ο στόχος της θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς τη στιγμή της διάγνωσης και περιλαμβάνει ομόκεντρη μείωση της μηριαίας κεφαλής (Harris NH et al. (1975)) που βρίσκεται εντός της κοτύλης. Ιδανικά, η διάγνωση πρέπει να γίνεται κατά τη βρεφική ηλικία. Η μερική εξάρθρωση του ισχίου συχνά επιλύεται αυθόρμητα και μπορεί να βρίσκεται υπό παρατήρηση χωρίς θεραπεία για 3 περίπου εβδομάδες. Μετά τις 3 εβδομάδες και αν κατά την κλινική εξέταση είναι ακόμη εμφανής η μερική εξάρθρωση, συνίσταται η έναρξη της θεραπείας (Moraleda L et al. (2013)). Ωστόσο, όταν παρατηρείται πλήρης εξάρθρωση στα νεογνά, συνίσταται η άμεση εφαρμογή θεραπείας.

Συμπεράσματα

Παραπάνω παρουσιάσθηκαν μερικές από τις συχνότερες ανωμαλίες του μυοσκελετικού. Η γνώση των χαρακτηριστικών της κάθε περίπτωσης είναι σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση σε μικρή ηλικία ώστε να ακολουθήσει η κατάλληλη διαχείριση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aparisi Gómez, M. P., Watkin, S., Perry, D., Simoni, P., Trisolino, G., & Bazzocchi, A.. Anatomical Considerations of Embryology and Development of the Musculoskeletal System: Basic Notions for Musculoskeletal Radiologists. *Seminars in musculoskeletal radiology*, 25(1), 3–21. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723005>), 2021

Bache CE, Clegg J, Herron M: Risk factors for developmental dysplasia of the hip: Ultrasonographic findings in the neonatal period. *J Pediatr Orthop B* 11:212-218, 2002

Baitner AC, Maurer SG, Gruen MB, et al: The genetic basis of the osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthop* 20:594- 605, 2000

Beaty JH: Campbell's Operative Orthopaedics. St. Louis, MO, Mosby, Inc, 1998

Betances, E. M., Mendez, M. D., & Das, J. M. (2023). Craniosynostosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Carroll SG, Lockyer H, Andrews H, et al: Outcome of fetal talipes following in utero sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:437-440, 2001

Cohen MMJ: Some chondrodysplasias with short limbs: molecular perspectives. *Am J Med Genet* 112:304- 313, 2002

Delahaye S, Bernard JP, Renier D, et al: Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:347-353, 2003

Doray B, Favre R, Viville B, et al: Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ann Genet* 43:163-169, 2000

Fordham L. A. Congenital abnormalities of the musculoskeletal system: perinatal evaluation and long-term outcome. *Seminars in roentgenology*, 39(2), 304–322. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2003.12.003>, 2004

Govender PV, Nadvi SS, Madaree A: The value of transcranial Doppler ultrasonography in craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 10:260-263, 1999

Harris, N. H., Lloyd-Roberts, G. C., & Gallien, R. (1975). Acetabular development in congenital dislocation of the hip. With special reference to the indications for

acetabuloplasty and pelvic or femoral realignment osteotomy. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 57(1), 46–52.

Harold AJ, Walker CJ: Treatment and prognosis in congenital clubfoot. *J Bone Joint Surg* 65:8-11, 1983

Henderson S, Sillence D, Loughlin J, et al: Germline and somatic mosaicism in achondroplasia. *J Med Genet* 37:956-958, 2000

Hirabuki N, Watanabe Y, Mano T, et al: Quantitation of flow in the superior sagittal sinus performed with cine phasecontrast MR imaging of healthy and achondroplastic children. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1497-1501, 2000

Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, et al: Medical complications of achondroplasia: A multicentre patient review. *J Med Genet* 35:705-712, 1998

Johnson, D., & Wilkie, A. O. (2011). Craniosynostosis. *European journal of human genetics : EJHG*, 19(4), 369–376. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.235>

Kajdic, N., Spazzapan, P., & Velnar, T. (2018). Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 18(2), 110–116. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.2083>

Kos M, Hafner T, Funduk-Kurjak B, et al: Limb deformities and three-dimensional ultrasound. *J Perinat Med* 30:40-47, 2002

Krakov D, Santulli T, Platt LD: Use of three-dimensional ultrasonography in differentiating craniosynostosis from severe fetal molding. *J Ultrasound Med* 20:427-431, 2001 84. Benacerraf BR, Spiro R, Mitchell AG: Using threedimensional ultrasound to detect craniosynostosis in a fetus with Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:391- 394, 2000

Krakov D, Williams J 3rd, Poehl M, et al: Use of threedimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:467-472, 2003

Kranicz J, Than P, Kustos T: Long-term results of the operative treatment of clubfoot: A representative study. *Orthopedics* 21:669-674, 1998

Lachman RS: Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: A clinical and radiological perspective. *Am J Med Genet* 69:33-43, 1997

Lochmiller C, Johnston D, Scott A, et al: Genetic epidemiology study of idiopathic talipes equinovarus. *Am J Med Genet* 79:90-96, 1998

Mahomed NN, Spellmann M, Goldberg MJ: Functional health status of adults with achondroplasia. *Am J Med Genet* 78:30-35, 1998

McKusick VA: Achondroplasia. Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispim?100800#Reference28>. Accessed September 5, 2003

Miller C, Losken HW, Towbin R, et al: Ultrasound diagnosis of craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 39:73- 80, 2002

Modaff P, Horton VK, Pauli RM: Errors in the prenatal diagnosis of children with achondroplasia. *Prenatal Diagnosis* 16:525-530, 1996

Moeglin D, Benoit B: Three-dimensional sonographic aspects in the antenatal diagnosis of achondroplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:81-83, 2001 .

Moraleda, L., Albiñana, J., Salcedo, M., & Gonzalez-Moran, G. (2013). Displasia del desarrollo de la cadera [Dysplasia in the development of the hip]. *Revista española de cirugía ortopedica y traumatología*, 57(1), 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2012.10.005>

Panchal, J., & Uttchin, V. (2003). Management of craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 111(6), 2032–2049. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000056839.94034.47>

Ruiz-Garcia M, Tovar-Baudin A, Del Castillo-Ruiz V, et al: Early detection of neurological manifestations in achondroplasia. *Childs Nerv Syst* 13:208-213, 1997

Shapiro F, Glimcher MJ: Gross and histologic abnormalities of the talus in congenital clubfoot. *J Bone Joint Surg Am* 61:522-530, 1979

Strach EH: Club-foot through the centuries. *Prog Pediatr Surg* 20:215-237, 1986

Tachdjian MO: Pediatric Orthopedics. Philadelphia, PA, Saunders, 1990 320 LYNN ANSLEY FORDHAM

Westcott MA, Dynes MC, Remer EM, et al: Congenital and acquired orthopedic abnormalities in patients with myelomeningocele. RadioGraphics 12:1155-1173, 1992
Patel H: Preventive health care, 2001 update: Screening and management of developmental dysplasia of the hip in newborns. CMAJ 164:1669-1677, 2001

Westra SJ, Stotland MA, Lazareff J, et al: Perioperative transcranial Doppler US to evaluate intracranial compliance in young children undergoing craniosynostosis repair surgery. Radiology 218:816-823, 2001

Yamada Y, Ito H, Otsubo Y, et al: Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia. Childs Nerv Syst 12:737-741, 1996

Yamamoto H, Muneta T, Morita S: Nonsurgical treatment of congenital clubfoot with manipulation, cast, and modified Denis Browne splint. J Pediatr Orthop 18:538-542, 1998
Ponseti IV: Common errors in the treatment of congenital clubfoot. Int Orthop 21:137-141, 1997

«Εμβρυολογία του ανθρώπου: Από τη Σύλληψη έως τη Γέννηση», Κλινική προσέγγιση, Keith L. Moore, T.V.N Persaud, Mark G. Torchia, Broken Hill Publishers Ltd, 2019