

**CAROLINA DE MEDEIROS RIMKUS**

**ANOMALIAS DA JUNÇÃO CRANIOCERVICAL:  
estudo morfológico por ressonância magnética com  
considerações funcionais e fisiológicas**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**



**CAROLINA DE MEDEIROS RIMKUS**

**ANOMALIAS DA JUNÇÃO CRANIOCERVICAL:  
estudo morfológico por ressonância magnética com  
considerações funcionais e fisiológicas**

Tese de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas, para a obtenção do título de Mestre em  
Cirurgia, área de concentração Pesquisa Experimental

**ORIENTADOR: PROF. DR. ALBERTO CLIQUET JR.**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R464a Rimkus, Carolina de Medeiros  
Anomalias da junção craniocervical: estudo morfológico por  
ressonância magnética com considerações funcionais e fisiológicas /  
Carolina de Medeiros Rimkus. Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Alberto Cliquet Junior  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Malformação de Arnold-Chiari. 2. Diagnóstico por imagem.  
3. Cérebro. I. Cliquet Junior, Alberto. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês:** "Cranio-cervical junction anomalies: morphological analysis by magnetic resonance imaging with considerations about joint function and brain stem physiology"

**Keywords:** • Arnold-Chiari malformation  
• Diagnostic imaging  
• Brain stem

**Titulação: Mestre em Cirurgia**

**Área de concentração: Pesquisa Experimental**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. Alberto Cliquet Junior**

**Prof. Dr. Daniel Miranda Ferreira**

**Profa. Dra. Claudia da Costa Leite**

**Data da defesa: 25 - 11 - 2008**

---

**Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado**  
Carolina de Medeiros Rimkus

---

---

Orientador: Prof. Dr. Alberto Cliquet Junior

---

---

**Membros:**

---

1. Prof. Dr. Alberto Cliquet Junior - *Aprovado* 
2. Prof. Dr. Daniel Miranda Ferreira - *aprovado* - *Daniel Miranda Ferreira*
3. Profa. Dra. Claudia da Costa Leite - *aprovado* *Claudia da Costa Leite*

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 25/11/2008

---



## *Dedicatória*

Às minhas avós,  
Wanda Genari de Medeiros e  
Helena Vilkauskaite Rimkus,  
cujos espíritos grandiosos me obrigaram a  
traçar grandes metas.

Ao meu orientador,  
Alberto Cliquet Jr.,  
cujo caráter e exemplo de pesquisador,  
somado a sua dedicação à  
ciência e ao ser humano,  
sempre me inspiram e me  
impulsionaram na vida científica.



## AGRADECIMENTOS

---

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alberto Cliquet Jr.

À minha co-orientadora, Prof. Dra. Verônica de Araújo Zanardi, pela minha formação como médica radiologista e por inspirar minha afinidade à RM. E pelo auxílio na análise das imagens e pelas reflexões sobre esta tese.

À Dra. Andréia Vasconcellos Faria, pela amizade e por ter me incentivado no estudo da JCC e no seguimento da pesquisa científica.

À Prof. Dra. Vera Maura Fernandes de Lima, por ter me introduzido nas técnicas eletrofisiológicas, o que enriqueceu meu conhecimento da neurofisiologia, modificando positivamente minha compreensão sobre a ciência e a metodologia neurológica.

Ao Prof. Dr. José Ribeiro de Menezes Netto, pelo exemplo como médico, patologista e radiologista, e pela sua compreensão quase mágica da medicina. Seu conhecimento e sua dedicação ao ensino têm inspirado sucessivas gerações de médicos.

Aos colegas do laboratório de Biomecânica e Reabilitação do Aparelho Locomotor, especialmente Ênio Walker A. Concha e Karla Rocha Pithon, pela amizade.

Aos funcionários do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-UNICAMP, Luis Carlos Amâncio Pereira e Mônica Cristina Rosa, pelo auxílio.

À minha família, cujos exemplos pessoais e profissionais e a dedicação incondicional foram responsáveis pelo meu crescimento como ser humano seguro e íntegro.

Ao Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e à comissão de pós-graduação em Cirurgia, por possibilitar minha formação médica e a formação de inúmeros profissionais e cientistas.



## ***Prefácio***

*Na curiosidade da ciência médica, o indivíduo é, por vezes, físico, químico ou biólogo, mirando a arte de ser filósofo.*

*Na prática de seus conhecimentos, a mente e as mãos concretizam a ação como um hábil mecânico, escultor, eletricitista, sanitarista ou, para os que cultivam a beleza da vida, de um jardineiro fiel ou um belo florista.*

*Mas a pretensão de realmente ajudar um ser humano a crescer pleno e minimizar suas limitações, dor e sofrimento, ou mesmo a encontrar a sabedoria de viver com seus instrumentos de corpo e alma, é que nós torna médicos.*

*E a habilidade em aceitar e utilizar com perspicácia todas as faces e fases do ato e do pensamento humano, quiçá, fecunde um artista.*

**Carolina de Medeiros Rimkus**



1- INTRODUÇÃO ..... 1

2- OBJETIVOS ..... 2

3- METODOLOGIA ..... 3

3.1- Descrição do método de ensino ..... 3

3.2- Descrição do método de avaliação ..... 3

3.3- Descrição do método de coleta de dados ..... 3

3.4- Descrição do método de análise de dados ..... 3

4- ANÁLISE DE RESULTADOS ..... 4

5- RESULTADOS ..... 5

5.1- Análise estatística dos dados ..... 5

5.2- Análise qualitativa dos dados ..... 5

6- CONCLUSÃO ..... 6

*“Anatomy is the only solid foundation in medicine.  
It is to the physician and surgeon what geometry is to the astronomer”*

**Willian Hunter**



	<b>Pág.</b>
<b>RESUMO</b> .....	xxxix
<b>ABSTRACT</b> .....	xliii
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	47
<b>1.1- Embriologia da JCC</b> .....	52
<b>1.2- Fatores que interferem no desenvolvimento embrionário da JCC</b> .....	59
<b>1.3- As malformações congênitas da JCC</b> .....	65
<b>1.4- Biomecânica da JCC</b> .....	95
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	101
<b>3- MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	105
<b>3.1- Avaliação das Imagens de Ressonância Magnética</b> .....	107
<b>3.2- A técnica de imagem</b> .....	108
<b>3.3- As alterações morfológicas e antropométricas</b> .....	108
<b>3.4- A avaliação dos sinais de lesão do tecido neural</b> .....	111
<b>3.5- Os sinais de instabilidade e comprometimento articular</b> .....	111
<b>3.6- A avaliação eletrofisiológica</b> .....	113
<b>4- ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	119
<b>5- RESULTADOS</b> .....	123
<b>5.1- As alterações morfológicas e antropométricas da JCC</b> .....	125
<b>5.2- A correlação entre as anormalidades morfológicas e antropométricas da JCC e os sinais de lesão do tecido neural, nas imagens de RM</b> .....	139



5.3- Os sinais de instabilidade e comprometimento das articulações sinoviais da JCC.....	155
5.4- A eletrofisiologia do tronco cerebral e as anomalias da JCC.....	166
6- DISCUSSÃO.....	179
6.1- As características das malformações da JCC.....	181
6.2- As anomalias da JCC e as lesões no tecido neural.....	194
6.3- A instabilidade crônica e a sobrecarga articular na JCC.....	199
6.4- A fisiologia auditiva do tronco cerebral e as malformações da JCC.....	212
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	217
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	221
9- ANEXOS.....	239
<b>Anexo 1-</b> Primeiro lugar: Young Investigator Award 2008 / NBC14 / 2008.....	241
<b>Anexo 2-</b> Parecer do comitê de ética CEP-FCM/UNICAMP.....	243
10- APÊNDICES.....	245
10.1- Trabalho publicado www.springerlink.com/index/w168780647625043.pdf 2008 (ISSN 1680-0737).....	247
10.2- Trabalho publicado na revista “Técnicas em Ortopedia” (Vol 8/4- 2008; ISSN 1519-4663).....	251



## LISTA DE ABREVIATURAS E UNIDADES

---

<b>AAAx</b>	Ângulo Atlanto-axial
<b>AAO</b>	Assimilação Atlanto-occipital
<b>AAOc</b>	Ângulo Atlanto-occipital
<b>ACC</b>	Ângulo clivuscanal
<b>A1</b>	Canal de captação do potencial evocado auditivo, localizado no lobo auricular esquerdo
<b>A2</b>	Canal de captação do potencial evocado auditivo, localizado no lobo auricular direito
<b>Adhl</b>	Álcool desidrogenase
<b>C0</b>	Vértebra occipital
<b>C1</b>	Atlas
<b>C2</b>	Axis
<b>Cz</b>	Referência central utilizada para testes eletrofisiológicos, localizada no centro do crânio (Sistema Internacional 10-20)
<b>ca</b>	cavidade amniótica
<b>co</b>	côndilo occipital
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>FSE</b>	<i>Fast Spin Echo</i>
<b>10-FTHF</b>	10-Formiltetrahydrofolato
<b>Fz</b>	Referência frontal utilizada em testes eletrofisiológicos, localizada na região anterior mediana do osso frontal (Sistema Internacional 10-20)
<b>HCO</b>	Hipoplasia dos côndilos occipitais



<b>HBO</b>	Hipoplasia basioccipital
<b>IB</b>	Invaginação basilar
<b>IT</b>	Invaginação Tonsilar
<b>JCC</b>	Junção craniocervical
<b>LC</b>	Linha de Chamberlain
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>ml</b>	massa lateral
<b>Mthfr</b>	Metilenotetrahidrofolato redutase
<b>PEATC</b>	Potencial Elétrico Auditivo do Tronco Cerebral
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>Sc</b>	Somito cervical
<b>SE</b>	<i>Spin Echo</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>So</b>	Somito occipital
<b>Svp</b>	Saco vitelino primário
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>THF</b>	Tetrahidrofolato
<b>TE</b>	Tempo de eco
<b>TR</b>	Tempo de repetição
<b>T1</b>	Seqüência de RM caracterizada por TE e TR curtos
<b>T2</b>	Seqüência de RM caracterizada por TE e TR longos



Todas as unidades foram baseadas nas escalas do Sistema Internacional de medidas

<b>cm</b>	centímetro
<b>db</b>	decibéis
<b>Hz</b>	hertz
<b>mm</b>	milímetro
<b>ms</b>	milissegundo



## LISTA DE TABELAS

---

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1</b> Resumo das alterações morfológicas da JCC.....	137
<b>Tabela 2</b> Patologias da coluna cervical associadas às anomalias da JCC.....	138
<b>Tabela 3</b> Médias e freqüências dos principais parâmetros antropométricos nos grupos de pacientes.....	147
<b>Tabela 4</b> Resumo das freqüências das anormalidades morfológicas encontradas nos grupos de pacientes.....	155
<b>Tabela 5</b> Relação entre as manifestações da vértebra occipital e a luxação atlanto-occipital.....	156
<b>Tabela 6</b> Freqüências absolutas dos sinais de acometimento articular C1-C2 observadas nos pacientes com anomalias da JCC e nos controles.....	164
<b>Tabela 7</b> Médias das latências absolutas das ondas I.....	167
<b>Tabela 8</b> Médias das latências absolutas das ondas III.....	168
<b>Tabela 9</b> Médias das latências absolutas das ondas IV.....	169
<b>Tabela 10</b> Médias das latências absolutas das ondas V.....	169
<b>Tabela 11</b> Médias das latências do intervalo I-III.....	171
<b>Tabela 12</b> Médias das latências do intervalo I-IV.....	171
<b>Tabela 13</b> Médias das latências do intervalo I-V.....	172
<b>Tabela 14</b> Médias das latências do intervalo III-V.....	172
<b>Tabela 15</b> Resumo das alterações nas latências absolutas das ondas de potencial de ação auditivos do tronco cerebral.....	176



## LISTA DE FIGURAS

---

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b>	Representação do Embrião Bilaminar..... 53
<b>Figura 2</b>	Formação do Embrião Trilaminar..... 54
<b>Figura 3a</b>	Representação do embrião na terceira semana gestacional (vista lateral)..... 55
<b>Figura 3b</b>	Representação do embrião na terceira semana gestacional (corte axial)..... 56
<b>Figura 4</b>	Representação do embrião ao longo da terceira semana gestacional (vista superior)..... 57
<b>Figura 5</b>	O processo de neurulação..... 58
<b>Figura 6</b>	A especialização dos somitos mesodérmicos e a formação dos corpos vertebrais..... 67
<b>Figura 7a</b>	Desenvolvimento dos esclerótomos pericordais..... 69
<b>Figura 7b</b>	Segmentação dos esclerótomos durante o desenvolvimento vertebral..... 69
<b>Figura 8</b>	Representação do desenvolvimento dos somitos occipitais e cervicais..... 71
<b>Figura 9</b>	Assimilação atlanto-occipital (AAO) completa..... 73
<b>Figura 10a</b>	Assimilação atlanto-occipital (AAO) assimétrica..... 74
<b>Figura 10b</b>	Assimilação atlanto-occipital (AAO) assimétrica (vista sagital)..... 75
<b>Figura 11</b>	Malformações do odontóide..... 77
<b>Figura 12</b>	Os odontoideum..... 77
<b>Figura 13</b>	Linha Bimastoidea..... 79



<b>Figura 14</b>	Ângulo Atlanto-Occipital (AAOc).....	79
<b>Figura 15</b>	Hipoplasia dos côndilos occipitais.....	80
<b>Figura 16</b>	Hipoplasia Basioccipital (HBO).....	80
<b>Figura 17</b>	Sincondrose Esfeno-occipital.....	81
<b>Figura 18</b>	Clivus na faixa pediátrica.....	81
<b>Figura 19</b>	Clivus em adulto.....	82
<b>Figura 20</b>	Linha de Chamberlain.....	84
<b>Figura 21</b>	Linha de McGregor.....	85
<b>Figura 22</b>	Invaginação basilar.....	85
<b>Figura 23</b>	Redução do ângulo clivuscanal (ACC).....	86
<b>Figura 24</b>	Ângulo de Welcher.....	87
<b>Figura 25</b>	Platibasia.....	88
<b>Figura 26</b>	Malformação de Chiari I.....	89
<b>Figura 27</b>	Malformação de Chiari II.....	90
<b>Figura 28</b>	Disgenesia do corpo caloso.....	91
<b>Figura 29</b>	Reconstrução volumétrica coronal da JCC a partir de aquisição multislice.....	96
<b>Figura 30</b>	Reconstrução sagital volumétrica da JCC.....	96
<b>Figura 31</b>	Ligamento Transverso.....	98
<b>Figura 32</b>	Ligamentos alares.....	99
<b>Figura 33</b>	A via auditiva do tronco cerebral.....	115
<b>Figura 34</b>	Pequena quantidade de líquido na articulação atlanto-axial lateral.....	158
<b>Figura 35</b>	Comprometimento articular atlanto-axial leve.....	159



<b>Figura 36</b>	Alteração articular atlanto-axial moderada a acentuada.....	160
<b>Figura 37</b>	Compressão neural e alteração do sinal tecidual associando-se ao aumento das latências das ondas auditivas.....	170
<b>Figura 38</b>	Alteração morfológica da JCC, sem compressão do tecido neural (paciente 1).....	174
<b>Figura 39</b>	Alteração morfológica da JCC, sem compressão do tecido neural (paciente 2).....	175
<b>Figura 40</b>	Compressão com elevação do sinal em T2 na JCC, por “os odontoideum” (paciente 4).....	175
<b>Figura 41</b>	Malformação da JCC com presença de siringomielia (paciente 7)...	176
<b>Figura 42</b>	Captção dos potenciais de ação auditivos de curta latência em um indivíduo do grupo controle.....	177
<b>Figura 43</b>	Captção dos potenciais de ação auditivos de curta latência no paciente 8.....	178
<b>Figura 44</b>	Captção dos potenciais de ação auditivos de curta latência no paciente 4.....	178
<b>Figura 45</b>	Esquema do desenvolvimento primitivo de C2.....	186
<b>Figura 46</b>	Hipoplasia do ápice do odontóide.....	189
<b>Figura 47</b>	Preservação parcial dos ligamentos alares no “os odontoideum”.....	191
<b>Figura 48</b>	Preservação do ligamento transverso no “os odontoideum”.....	192
<b>Figura 49</b>	Assimetria dos forames transversos na AAO.....	193
<b>Figura 50</b>	Siringomielia focal provocada por estenose óssea do canal medular.....	198
<b>Figura 51</b>	Desvio lateral do odontóide.....	200



<b>Figura 52</b>	Desvio posterior do odontóide, com estiramento dos ligamentos alares.....	201
<b>Figura 53</b>	Representação dos ligamentos suplementares da JCC.....	205
<b>Figura 54</b>	Instabilidade atlanto-axial após ampliação da fossa posterior.....	207
<b>Figura 55</b>	A raiz neural de C2.....	211



## LISTA DE GRÁFICOS

---

	<b>Pág.</b>
<b>Gráfico 1</b> Frequência absoluta das principais alterações antropométricas encontradas nos pacientes.....	126
<b>Gráfico 2</b> Relação entre a alteração do ângulo atlanto-occipital e o aumento do ângulo atlanto-axial.....	128
<b>Gráfico 3</b> Ângulo atlanto-axial (AAAx) x ângulo atlanto-occipital (AAOc) (Regressão linear).....	129
<b>Gráfico 4</b> Ângulo clivuscanal (ACC) x ângulo de Welcher (Regressão linear).....	131
<b>Gráfico 5</b> Comparação das médias e desvios padrão dos ACC entre os pacientes com e sem platibasia.....	132
<b>Gráfico 6</b> Distribuição dos ACC nos pacientes com e sem platibasia.....	133
<b>Gráfico 7</b> Ângulo clivuscanal (ACC) x Invaginação basilar (IB).....	134
<b>Gráfico 8</b> O desvio posterior do odontóide e redução do ACC.....	135
<b>Gráfico 9</b> Invaginação basilar (IB) x Hipoplasia Basioccipital (HBO).....	136
<b>Gráfico 10</b> Distribuição dos pacientes pelo grau de lesão do tecido neural.....	140
<b>Gráfico 11</b> Variação das médias das idades nos grupos 1 a 4.....	141
<b>Gráfico 12</b> Número de anomalias da JCC por paciente-Grupo 1.....	142
<b>Gráfico 13</b> Número de anomalias da JCC por paciente-Grupo 2.....	142
<b>Gráfico 14</b> Número de anomalias da JCC por paciente-Grupo 3.....	143
<b>Gráfico 15</b> Número de anomalias da JCC por paciente-Grupo 4.....	143
<b>Gráfico 16</b> Frequência das principais anomalias da JCC-Grupo 1.....	144



<b>Gráfico 17</b>	Frequência das principais anomalias da JCC – Grupo 2.....	145
<b>Gráfico 18</b>	Frequência das principais anomalias da JCC – Grupo 3.....	145
<b>Gráfico 19</b>	Frequência das principais anomalias da JCC – Grupo 4.....	146
<b>Gráfico 20</b>	Variação das médias e desvios padrão dos ângulos clivuscanal.....	148
<b>Gráfico 21</b>	Variação das médias e desvios padrão da violação da Linha de Chamberlain (LC) pelo odontóide.....	149
<b>Gráfico 22</b>	Frequência relativa da invaginação tonsilar nos grupos de pacientes.....	151
<b>Gráfico 23</b>	Variação das médias e desvios padrão do grau de deslocamento inferior das tonsilas cerebelares.....	152
<b>Gráfico 24</b>	Variação das médias e desvios padrão da dimensão do clivus.....	153
<b>Gráfico 25</b>	Frequência relativa das manifestações da vértebra occipital nos pacientes com e sem luxação atlanto-occipital.....	157
<b>Gráfico 26</b>	Frequência absoluta das alterações nas articulações atlanto-axiais.....	161
<b>Gráfico 27</b>	Frequências absolutas de sinais de acometimento leve a acentuado em relação à presença de AAO.....	162
<b>Gráfico 28</b>	Frequências absolutas de alterações articulares moderadas a acentuadas em relação à presença de AAO.....	162
<b>Gráfico 29</b>	Frequências relativas dos sinais de acometimento articular C1-C2 observadas nos pacientes com anomalias da JCC e nos controles.....	165
<b>Gráfico 30</b>	Médias de idades e desvios padrão nos grupos de pacientes com anomalias da JCC e nos controles.....	166



# **RESUMO**



A Junção craniocervical (JCC) é uma região anatômica de transição formada pelo osso occipital e pelas primeiras vértebras cervicais, o atlas e o axis. Esse arcabouço esquelético envolve importantes estruturas do sistema nervoso central (SNC), como o tronco cerebral, o cerebelo e a porção proximal da medula cervical. O complexo e delicado desenvolvimento embrionário dessa região sujeita essa topografia a diversas variações anatômicas e malformações congênitas. Embora algumas deformidades ósseas estejam presentes ao nascimento, alguns pacientes desenvolvem sintomas após a terceira ou quarta décadas de vida.

Foi realizada a análise retrospectiva de imagens de Ressonância Magnética (RM) de 61 pacientes selecionados por apresentarem pelo menos uma das principais malformações esqueléticas ou antropométricas da JCC, discriminando a presença de compressão, alteração de sinal nas seqüências de TR longo e siringomielia. Observou-se correlação significativa entre a gravidade das malformações ósseas e o grau de comprometimento neural, com a maior redução ângulos clivuscanal (ACC) e o maior grau de invaginação basilar (IB) relacionando-se, principalmente, à compressão anterior e a alteração do sinal magnético no neuro-eixo. A siringomielia correlacionou-se à maior freqüência de invaginação tonsilar (IT).

Alguns aspectos das malformações da JCC são francamente congênitos. Porém, a instabilidade crônica e a sobrecarga articular decorrentes de distúrbios biomecânicos impostos pelas deformidades esqueléticas podem se correlacionar a desordens osteoarticulares adquiridas. 19,7% desses pacientes apresentaram subluxação atlanto-axial, correlacionada com alterações morfológicas da vértebra occipital. Foram observados sinais de degeneração articular atlanto-axial em 42,6%, apresentando correlação significativa com assimilação atlanto-occipital (AAO).

Foram realizadas análises de potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (PEATC) em 8 pacientes. Dois pacientes não apresentavam compressão neural; 2 apresentavam compressão e elevação de sinal em T2, e 4 indivíduos tinham siringomielia. Um paciente sem compressão apresentou atraso em todas as ondas auditivas. Um dos pacientes com compressão e hipersinal em T2 apresentou as maiores latências nos intervalos I-III e I-V, demonstrando atraso global da via auditiva do tronco cerebral. Todos os pacientes com

siringomielia apresentaram alargamento do intervalo I-V, mesmo após a abordagem cirúrgica da JCC. Todos os pacientes com sinais de lesão tecidual significativo, nos exames de RM, apresentaram assincronia dos picos após a aquisição binaural, com defasagem das ondas V do lado contralateral.

A RM é uma ferramenta importante na avaliação morfológica da JCC. A avaliação global e detalhada das estruturas ósseas, ligamentares e neurais da JCC é indispensável para classificar o espectro das malformações congênicas e para predizer o risco de desenvolvimento de desordens osteoarticulares e neurológicas adquiridas.

A idade do surgimento dos sintomas, algumas vezes, é discrepante ao tempo de duração da injúria tecidual. Por isso, questiona-se se o quadro fisiológico é secundário puramente às injúrias compressivas, ou se existem malformações ocultas do tecido neural. As análises dos PEATC não são realizadas de maneira rotineira, nesses pacientes. Os dados preliminares deste estudo demonstram que a correlação eletrofisiológica à análise por RM pode revelar aspectos da fisiologia do tronco cerebral e da etiologia das lesões neurológicas nas malformações da JCC.

**Palavras-chave:** Malformação de Arnold-Chiari, diagnóstico por imagem, tronco encefálico.

**ABSTRACT**



The craniocervical junction (CCJ) is formed by the combination of the occipital bone and the first cervical vertebrae, the atlas and the axis. It comprehends the brainstem, proximal cervical spinal cord and cerebellar structures and is subjected to several congenital anomalies and anatomic variations. Although the morphological abnormalities are present at birth, many patients develop symptoms after their third and fourth decades.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) analyses were performed for 61 patients with these malformations towards discriminating the degree of compression, elevated signal in fluid sensitive sequences and presence of syringomyelia. The severity of skeletal disturbances correlated with the degree of neural tissue damage, with shorter skull base (represented by basilar hypoplasia) and higher basilar invagination (elevation of odontoid tip) correlating with compression and signals of tissue injury. The small posterior fossa correlated to a higher frequency of tonsillar invagination, and with higher incidence of syringomyelia.

Some aspects of the CCJ malformations are truly congenital. But the chronic instability and the articular overload imposed by the skeletal deformities add biomechanical disturbances that can be correlated to acquired disorders. 19.7% of the patients presented atlanto-axial subluxation, correlated to morphological abnormalities classified as manifestations of the occipital vertebrae. Signals of degeneration of the atlanto-axial joints were shown in 42.6%, correlated to atlanto-occipital assimilation (AAO).

Brainstem auditory evoked potentials (BAEP) tests were performed for 8 patients. 2 patients did not present compression of neuro-axis; 2 showed compression and magnetic signal alteration, and 4 presented syringomyelia. One of the patients without compression presented prolonged latencies of all evoked brainstem potential waves. One patient with compression and hyperintense signal in fluid sensitive sequences presented the longest delays in intervals I-III and I-V of auditory pathway. All patients with syringomyelia presented longer I-V interval, even after decompressive surgery. All patients with significant compromise to neural tissue presented asynchronous waves on binaural acquisition, with phase shift of wave V.

MRI is an important tool to assess the morphological abnormalities of craniocervical junction. The comprehensive approach of the bone, ligamentar and neurological structures of the CCJ is important to classify the range of congenital abnormalities and to predict the risk of acquired articular and neurological compromise.

The discrepance between the duration of compressive injury and appearance of symptoms does not allow the understanding wether functional impairment is secondary to compressive state or to unknown neural tissue incipient malformations. BAEP analyses of these patients are not routinely done, and these previous data demonstrated that the image and functional correlation can lead to unrevealing features of morphophysiology of the craniocervical juntion malformations.

**Keywords-** Arnold-Chiari malformation, diagnostic imaging, brain stem.

# **1- INTRODUÇÃO**



A junção craniocervical (JCC) é formada por uma combinação de ossos da base do crânio, fossa posterior e das primeiras vértebras cervicais. O desenvolvimento dessas estruturas inicia-se precocemente na vida embrionária, entre a terceira e quarta semanas gestacionais, durante o processo de neurulação. Desde esse período, nota-se uma forte inter-relação entre o arcabouço esquelético e as estruturas neurais contidas nessa topografia.

O tecido ectodérmico, que originará o tubo neural e as estruturas do sistema nervoso central (SNC), é um importante indutor e regulador do crescimento e diferenciação do tecido mesodérmico que o envolve. Em contrapartida, o desenvolvimento satisfatório das estruturas ósseas e do tecido conjuntivo do esqueleto axial e craniano é fundamental para a preservação das relações anatômicas e da topografia normal do tecido neural.

O primeiro trimestre gestacional é sujeito à interferência de diversos fatores deletérios e teratogênicos, que variam desde alterações genéticas materno-fetais, defeitos metabólicos, carências nutricionais e toxinas exógenas. O sistema nervoso central e as estruturas relacionadas são sensíveis a alterações no desenvolvimento e diferenciação, nesse período.

A JCC deriva do crescimento e diferenciação do rombencéfalo primitivo e da porção proximal da medula primitiva. Esse é o local marcado para o início do fechamento do tubo neural e para a sinalização da diferenciação celular responsável pelo desenvolvimento do SNC e das estruturas ósseas e conjuntivas associadas. Essas características fazem dessa região anatômica crítica para o desenvolvimento do crânio e da coluna vertebral, tornando-a particularmente suscetível a variantes anatômicas e anomalias congênitas.

Embora existam alguns relatos de estudos anatômicos na antiguidade, as primeiras referências científicas de malformações da JCC datam da segunda metade do século XIX, quando Chiari fez seus estudos anatomopatológicos em cadáveres, descrevendo o grupo de anomalias que leva seu nome, caracterizadas pelo grau variado de invaginação das tonsilas cerebelares.

Chiari qualificou essas anomalias em três tipos: Chiari I, II e III, com grau crescente de gravidade. A anomalia de Chiari I é caracterizada apenas pela invaginação das tonsilas cerebelares. No tipo II, observa-se invaginação mais acentuada do cerebelo através do forame magno, com alongamento do quarto ventrículo e presença de mielomeningocele. No tipo III, observa-se invaginação do cerebelo para uma encefalocele occipital. Nas malformações do tipo II e III, observa-se a presença de outras malformações do SNC.

Já em seus relatos, Chiari descreveu algumas anormalidades e malformações ósseas associadas a essas anomalias. Porém, naquela época, a mortalidade das anomalias dos casos mais graves era elevada, enquanto que os quadros mais leves, na maior parte das vezes, não eram diagnosticados.

No final do século XIX e início do século XX, a descoberta dos raios-X e o início da sua utilização como método diagnóstico médico ampliou o acesso às relações ósseas cranianas e da coluna cervical, possibilitando a visualização da JCC em pacientes. Esse advento revelou a presença de malformações esqueléticas não só em pacientes com as malformações de Chiari, mas em diversas outras síndromes genéticas e congênitas, como a síndrome de Down, acondroplasia, síndrome de Morquio, osteogênese imperfeita, dentre outras. Foi também possível o estudo da anatomia da JCC em algumas doenças metabólicas e adquiridas, como o raquitismo, a artrite reumatóide e a doença de Paget.

O estudo radiológico das relações ósseas da JCC na população normal e nos pacientes com patologias congênitas e adquiridas possibilitou a definição de uma série de marcadores morfológicos e antropométricos que facilitaram o acesso às anomalias anatômicas, classificando o diagnóstico de suas malformações.

Muitas síndromes congênitas e genéticas apresentam estigmas fenotípicos ou sintomatologia típica, que possibilita a suspeita clínica precoce. Porém, a quantidade de fatores que interferem no desenvolvimento da JCC é ampla, e apresentam penetrância variada, resultando em anomalias com gravidade e morfologia diversa.

Com a evolução dos métodos de imagem observou-se a presença de alterações esqueléticas na JCC em pacientes com sintomatologia insidiosa, progressiva, inespecífica e que se manifestava em uma faixa etária mais avançada do que a esperada para

malformações congênitas, às vezes, após a terceira ou quarta décadas de vida. Esses indivíduos apresentavam sintomas que variavam desde cefaléia cervicogênica, parestesias de membros superiores, sintomatologia de pares cranianos (disfagia, disфонia, nistagmo, paralisia facial, neuralgia do trigêmio, etc) até alterações graves de marcha, com ataxia ou perda intensa de força nos membros, às vezes associada à liberação piramidal.

Na segunda metade do século XX, o advento dos métodos de imagem mais modernos ampliou e melhorou o diagnóstico das malformações da JCC. A tomografia computadorizada (TC) retirou a influência da sobreposição de imagens, aumentando o detalhe no estudo anatômico das estruturas ósseas e possibilitando melhor avaliação dos tecidos moles e das estruturas neurais, comparado às radiografias convencionais. Porém, somente com o desenvolvimento da ressonância magnética (RM) para o estudo de imagens médicas foi possível analisar com detalhes a interação entre o arcabouço ósseo e as estruturas neurais nele contidas, além de avaliar sinais específicos de lesões no tecido neural.

A possibilidade de diagnosticar malformações congênitas em pacientes que não se enquadram nas síndromes clínicas ou patologias típicas que afetam a JCC e que, antes da modernização dos métodos de imagem, seriam insuspeitos, levanta inúmeras questões a respeito desses quadros. É necessário questionar a razão pela qual, em alguns indivíduos, a sintomatologia emerge mais tardiamente e, também, compreender a relação morfológica dos sintomas com os sinais de lesão tecidual.

Para tanto, é preciso conhecer a formação embrionária da JCC, para compreender os distúrbios morfológicos decorrentes de defeitos do desenvolvimento. Dessa maneira, é possível compreender as anomalias das estruturas ósseas e neurais contidas nessa topografia.

Esse estudo tem como objetivo avaliar exames de RM de pacientes com anomalias da JCC, e correlacionar aos sinais de lesão no tecido neural. Nessa avaliação, serão analisados sinais de acometimento esquelético crônico e manifestações e instabilidade articular na JCC, procurando sinais de alterações morfológicas que possam agravar as relações anatômicas ou acentuar o acometimento do tecido neural.

A discrepância entre o aparecimento das malformações e a manifestação dos sintomas pode ocultar minúcias da fisiologia da lesão neurológica, nesses pacientes. Será realizada uma breve demonstração da via auditiva nos potenciais evocados auditivos de curta latência, para discutir alguns detalhes da fisiologia do tronco cerebral e algumas alterações encontradas nesses pacientes. Reconhecer a maneira como essas patologias e malformações manifesta-se nos diferentes métodos é fundamental para discutir a melhor abordagem diagnóstica que auxiliará no seguimento clínico e na decisão terapêutica desses pacientes.

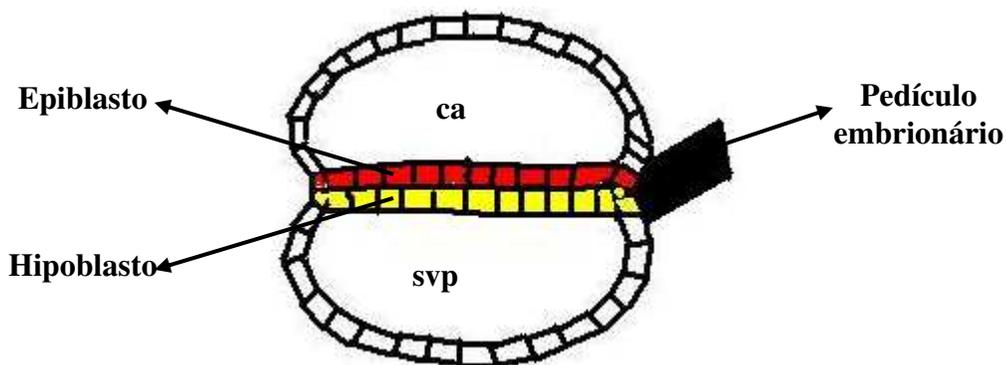
### **1.1- Embriologia da JCC**

A junção craniocervical (JCC) é uma região anatômica de transição, localizada entre o crânio e a coluna cervical. Seu arcabouço ósseo é formado pelo osso occipital, pelo atlas (C1) e o axis (C2). Ela envolve importantes estruturas neurológicas, como o tronco cerebral, a medula cervical proximal e o cerebelo, locais de origem de importantes núcleos de nervos cranianos e raízes dos nervos periféricos proximais.

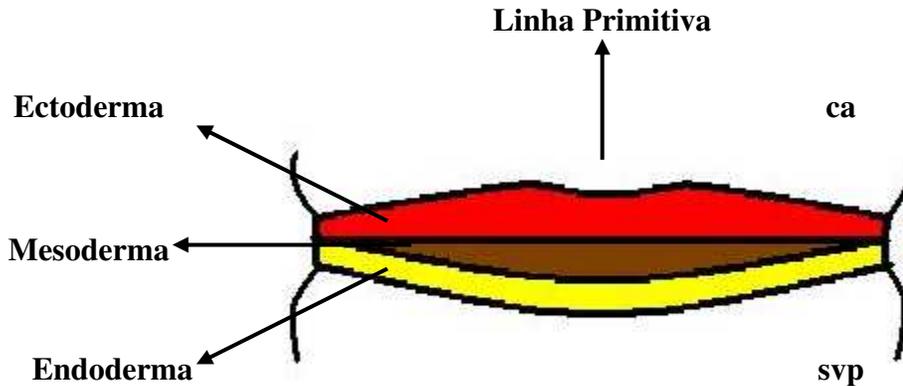
As particularidades esqueléticas e do tecido neurológico compreendidos nessa topografia originam-se a partir de uma delicada interação dos tecidos ectodérmico e mesodérmico, durante o desenvolvimento embrionário. No início da terceira semana gestacional, a massa celular embrionária organiza-se em uma dupla camada celular, o embrião bilaminar (Figura 1). A camada celular voltada para a cavidade amniótica é denominada epiblasto e a camada celular voltada para o saco vitelino primitivo é denominada hipoblasto. A rápida proliferação celular durante essa fase converte o disco celular bilaminar no embrião trilaminar (Tortori-Donati et al. 2001), estabelecendo-se as três camadas germinativas primitivas (ectoderma, endoderma e mesoderma), das quais derivam todos os tecidos e órgãos.

A população celular mediana do epiblasto multiplica-se definindo a linha Primitiva. Até o fim da quarta-semana, as células da linha Primitiva formam ativamente células que migram para uma camada celular intermediária, formando o mesoderma intra-

embrionário. Durante esse processo, a camada mais externa do epiblasto se diferencia em ectoderma, a camada celular intermediária, em mesoderma e, a face vitelínica do embrião, em endoderma (Figura 2).



**Figura 1- Representação do Embrião Bilaminar.** No início da terceira semana gestacional, o embrião constitui-se de uma dupla camada celular. A camada voltada para a cavidade amniótica (ca) é denominada epiblasto e a camada celular voltada para o saco vitelino primário (svp) é denominada hipoblasto.



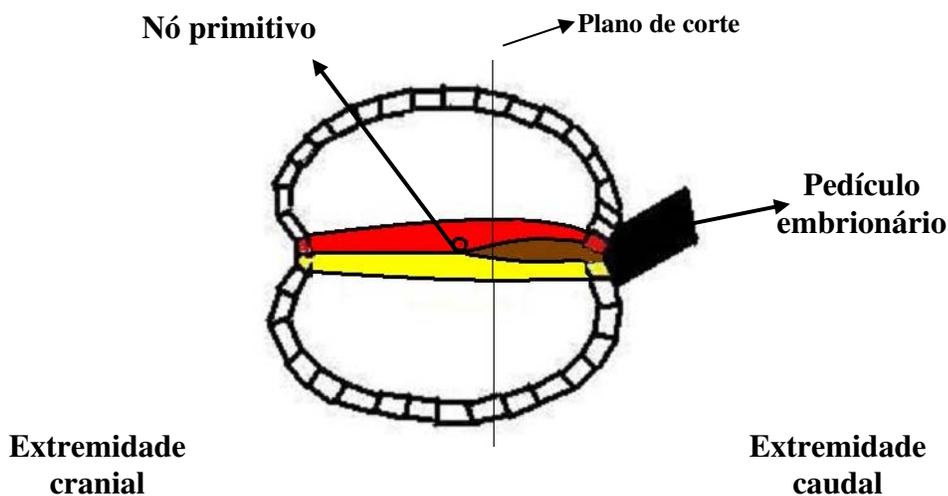
**Figura 2- Formação do Embrião Trilaminar.** A proliferação celular mediana do hipoblasto determina a formação da linha primitiva. As células da linha Primitiva produzem ativamente mesoderma intra-embriônico, células que migram para formar uma camada celular intermediária. Dessa maneira, o disco celular bilaminar é transformado no embrião trilaminar. O epiblasto, voltado para a cavidade amniótica (ca), deriva duas camadas, uma mais externa, o ectoderma primitivo, e uma intermediária, o mesoderma. O hipoblasto diferencia-se em endoderma.

A adição de células à extremidade caudal do embrião alonga a linha Primitiva. Simultaneamente, a proliferação celular da linha Primitiva determina, na sua extremidade cefálica, a formação do nó primitivo ou nódulo de Hensen (Atlas 2002; Callebaut et al. 2006), que migra progressivamente em direção ao pólo cefálico do embrião. A depressão celular da linha primitiva ao redor do nó primitivo delimita o Sulco Primitivo, que acompanhará a migração do nódulo de Hensen, sendo fundamental na formação e orientação da futura notocorda (Figura 3a e 3b). A diferenciação das três camadas teciduais primitivas do embrião, a formação do nódulo de Hensen e do sulco primitivo demarca a orientação das extremidades, cranial e caudal, e das faces, ventral e dorsal do embrião.

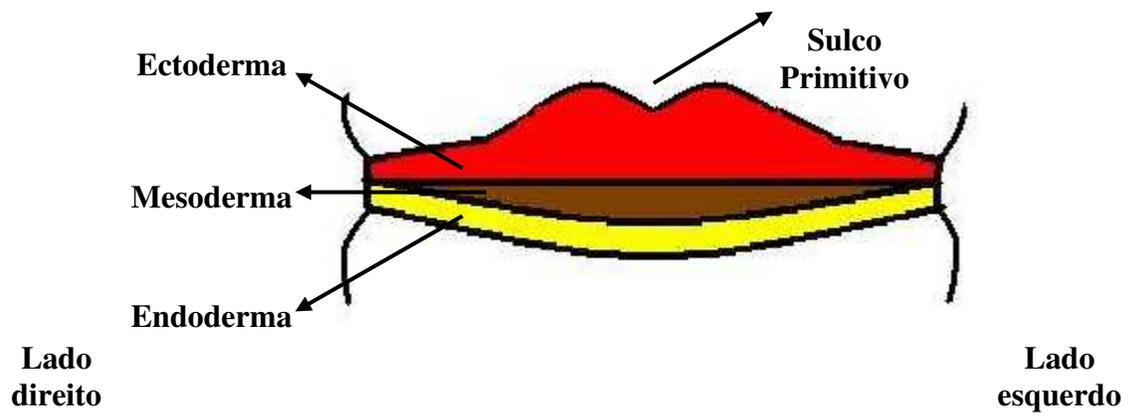
Por volta do 17º dia da gestação, algumas células do epiblasto migram em sentido cefálico, a partir do nó primitivo, com a formação de um cordão celular subjacente ao Sulco Primitivo, que formará a notocorda. A notocorda é um bastão celular formado pela

proliferação e espessamento das células mesenquimais que define o eixo longitudinal primitivo do embrião, além de indicar o local da futura coluna vertebral (Atlas 2002).

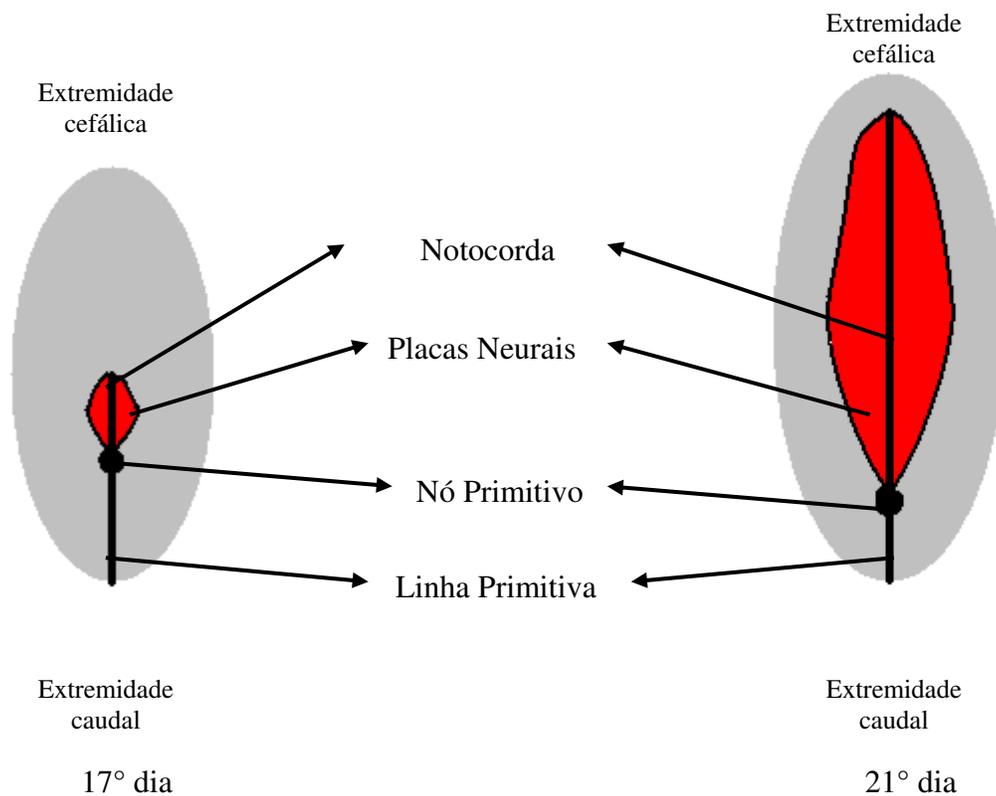
O crescimento da notocorda participa da indução e orientação da formação do neuroectoderma embrionário, seguindo o espessamento e migração do ectoderma paramediano (Figura 4). O crescimento progressivo do tecido ectodérmico, ao fim da terceira semana gestacional, eleva as placas neurais, enquanto a porção mediana permanece deprimida, formando o sulco neural. A invaginação progressiva do sulco neural, aproximando e permitindo a conseqüente fusão das placas neurais forma o tubo neural (Poe et al. 1989). O término do fechamento das placas neurais com a formação completa do tubo neural marca o fim do processo de neurulação (Moore e Persaud 1993).



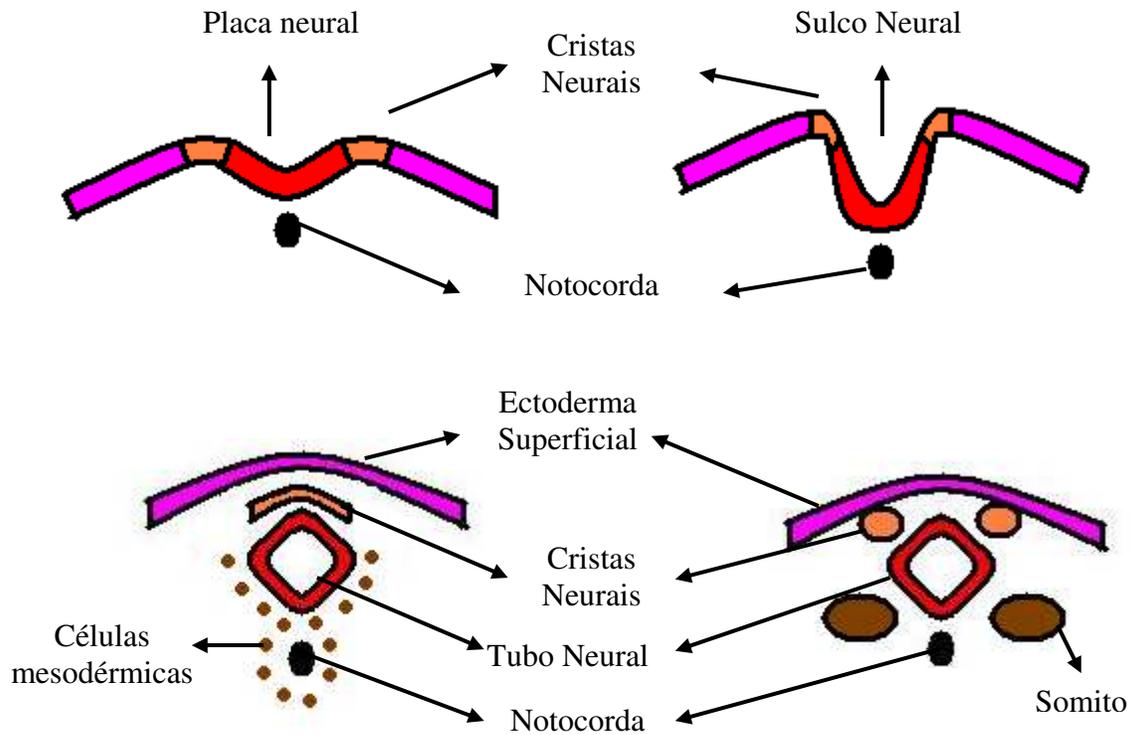
**Figura 3a- Representação do embrião na terceira semana gestacional (vista lateral).** A proliferação do ectoderma caudal alonga a Linha Primitiva e forma um espessamento cranial: o nó primitivo. A linha primitiva deposita células mesenquimais no sentido caudocranial.



**Figura 3b- Representação do embrião na terceira semana gestacional (corte axial).** O crescimento e invaginação da linha primitiva determinam a formação do Sulco Primitivo, permitindo a divisão do embrião em lados direito e esquerdo.



**Figura 4- Representação do embrião ao longo da terceira semana gestacional (vista superior).** O progressivo crescimento embrionário é acompanhado pelo alongamento cranial da notocorda pela migração de células a partir do nó primitivo. Esse processo induz ao desenvolvimento e proliferação do neuroectoderma das placas neurais, no sentido caudocranial. Enquanto a notocorda se alonga, a linha Primitiva torna-se relativamente mais curta, na extremidade caudal do embrião.



**Figura 5- O processo de neurulação.** O crescimento das placas neurais, induzido pelo complexo neuroectoderma-notocorda determina a invaginação do sulco central. Progressivamente, as faces opostas das placas neurais fundem-se na linha média, com a conseqüente formação do Tubo Neural. O desprendimento das células neuroectodérmicas periféricas às placas neurais define a formação das cristas neurais, que assumirão posicionamento paramediano. Cada porção do neuroectoderma profundo se diferenciará em diferentes estruturas do sistema nervoso. Simultaneamente, a notocorda e o tubo neural recrutam células mesodérmicas, formando o mesoderma para-axial, que conseqüentemente organiza-se na formação dos pares de somitos.

Inicialmente, o neuroectoderma do sulco neural e a notocorda estão intimamente relacionados, sem células mesenquimais entre as duas estruturas. Com a fusão das placas neurais e a formação do tubo neural, as células neuroectodérmicas mais centrais perdem a afinidade epitelial (Atlas 2002), definindo dois tipos de neuroectoderma profundo: o neuroectoderma do tubo neural, do qual derivam a medula e as estruturas do sistema nervoso central, e duas massas laterais de células, as cristas neurais, cujo crescimento e diferenciação dará origem aos gânglios espinhais e aos gânglios do sistema nervoso autônomo, além de participarem da formação dos gânglios do V, VII, IX e X pares cranianos (Figura 5). Na extremidade cranial, as cristas neurais têm importante papel na indução dos neurômeros craniofaciais (Carstens 2004).

A fusão das placas neurais induz a migração de células mesenquimais em torno da notocorda e do tubo neural. Progressivamente, as células mesenquimais se organizam em situação para-axial em pares de massas laterais a notocorda, determinando a formação de somitos. Os primeiros somitos organizam-se em topografia occipital, com aparecimento seqüencialmente posterior dos somitos caudais, constituindo um total de 5 pares occipitais, 8 cervicais, 12 torácicos, 5 lombares, 5 sacrais e 8 a 10 coccígeos. O aparecimento dos primeiros somitos occipitais marca o início do fechamento do tubo neural na região rombencefálica, progredindo cranialmente para o fechamento do neuróporo anterior e caudalmente fechando o neuróporo posterior, concluindo o processo de neurulação ao fim da quarta semana embrionária (Atlas 2002).

O tecido mesenquimal dos somitos diferencia as estruturas ósseas do esqueleto axial, a musculatura e a estrutura ligamentar associada. Esse processo está diretamente relacionado aos eventos da neurulação. Compreender esses eventos e os fatores que possam interferir nesse processo é fundamental para a compreensão das patologias da base do crânio e da transição com a coluna cervical.

## **1.2- Fatores que interferem no desenvolvimento embrionário da JCC**

O tecido neural, o arcabouço ósseo, ligamentar e muscular da JCC iniciam sua formação no início da vida embrionária, por volta da terceira e quarta semanas gestacionais, concomitante aos processos da neurulação (Sadler 2005). A organização dos somitos na

região occipital não somente marca o início do fechamento do tubo neural, mas também orienta a deposição dos somitos caudais, sendo fundamental para o desenvolvimento da coluna vertebral.

Uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos interfere no processo de neurulação e na diferenciação celular desse período. Evidências demonstram que, durante o desenvolvimento do embrião, as células ectodérmicas, através da produção de sinalizadores protéicos, recrutam células mesodérmicas ao redor do espessamento das placas neurais e, em contrapartida, a presença do mesoderma regional regula o fechamento do tubo neural (Aquilina-Beck et al. 2007; Ciruna et al. 2006). Em modelos animais, a produção da molécula de adesão *N-cadherin* é um dos fatores protéicos essenciais para a sinalização celular durante esse período (Hong e Brewster 2006).

Profundas modificações celulares e bioquímicas ocorrem no micro-ambiente embrionário para induzir o crescimento e elevação das placas neurais e concluir o processo de neurulação. Estudos demonstraram que a seqüência de modificações celulares e teciduais depende da expressão correta de uma série de genes (Gos e Szpecht-Potocka 2002).

O gene *T*, presente no cromossomo 6 (*6q27*), codifica uma proteína de 435 aminoácidos, a proteína *T*, cujo papel não é totalmente compreendido, porém sugere-se um forte envolvimento desta no desenvolvimento mesodérmico (Edwards et al. 1996).

O gene de supressão tumoral *BRCA1* pode estar indiretamente ligado à formação do tubo neural. A proteína por ele codificada inibe a proliferação epitelial e provavelmente sinaliza a diferenciação de células neuroectodérmicas (Gowen et al. 1996).

Outros fatores genéticos espalhados por diversos cromossomos no DNA, os genes da família *PAX*, possuem importante papel no desenvolvimento embrionário. Esses genes possuem múltiplos loci distribuídos pelo DNA e, embora a expressão protéica secundária à codificação desses genes não seja encontrada em células do sistema nervoso central adulto, sugere-se uma ligação na proliferação do tecido ectodérmico e na indução mesodérmica do arcabouço ósseo associado. Mutações nos genes *PAX 1* e *PAX 3*, além de associar-se a síndromes genéticas, como a síndrome de Waarderburg, podem conduzir a

alterações no desenvolvimento vertebral, sendo uma das prováveis causas de espinha bífida oculta (Strachan e Read 1994).

Inúmeros fatores nutricionais demonstraram participação extrínseca no desenvolvimento embrionário (Smithells et al. 1976). Evidências clínicas reforçam que a reposição de ácido fólico (vitamina B12) durante a gestação diminui a incidência de defeitos de fechamento do tubo neural (Bower e Stanley 1989; Rieder 1994). Embora alguns estudos tenham falhado em demonstrar diferenças significativas nas concentrações séricas ou na concentração de folato no interior das células vermelhas entre as mães de recém-nascidos com ou sem defeitos do tubo neural (Bower e Stanley 1989; Molloy et al. 1985), as evidências de que doses dessa vitamina no período periconceptivo e no início da gestação reduzia em até 70% a ocorrência de defeitos isolados do tubo neural (Czeizel 1995; 2000; Fleming e Copp 1998) encorajam a sua reposição para mulheres em idade fértil há muitos anos (Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects 1992; Van Allen 1994).

A concentração sérica e globular de ácido fólico, a não ser quando demasiadamente depletada (Yates et al. 1987), parece não atuar isoladamente nos eventos da neurulação (Heid et al. 1992). A explicação para esses fatos viria alguns anos após, com os avanços na biologia molecular (Anthony e Heintz 2007). Como as baixas concentrações séricas, isoladamente, não foram suficientes para determinar defeitos no tubo neural (Heid et al. 1992), a hipótese de que a reposição de folato pudesse corrigir ou minimizar os efeitos de outros defeitos genéticos e metabólicos começou a ser estudada. A reposição exógena de folato foi capaz de reduzir em 40% o desenvolvimento de encefalocelos e espinha bífida em ratos homozigotos para mutação no gene *PAX 3* (Epstein et al. 1991). Outros estudos em modelos animais apresentando mutações genéticas similares demonstraram que a reposição exógena de ácido fólico normalizou os níveis de algumas substâncias incluídas no seu ciclo metabólico, dentre eles a biossíntese da pirimidina e o equilíbrio normal entre metionina e homocisteína, fundamentais durante a síntese do DNA e na reparação de lesões na sua estrutura (Fleming e Copp 1998; Mattson 2003). Essas evidências sugerem ação moduladora do ácido fólico no metabolismo celular durante a duplicação celular e o desenvolvimento embrionário (Barbera et al. 2002; Copp et al. 2003).

A presença de ácido fólico atua como importante co-fator na ação de proteínas celulares críticas para a regulação entre proliferação e diferenciação celular. A proteína *Aldh1 L1*, da família aldeído desidrogenase, é uma proteína citosólica ligante do ácido fólico, cuja expressão é fortemente relacionada ao desenvolvimento e metabolismo cerebelar (Krebs et al. 1976; Kuhar et al. 1993). A expressão dessa proteína ocorre inicialmente na porção ventral das placas neurais, na topografia do rombencéfalo e da porção proximal da coluna cervical, e então progride para as porções caudais, expressando-se preferencialmente em células da linha média do embrião, durante o fechamento do tubo neural. Sugere-se efeito inibitório na proliferação celular, antagonizando a ação dos genes *PAX 3*, com importante ação reguladora (Anthony e Heintz 2007).

A teoria da ação protetora do ácido fólico é reforçada pelas evidências de que a sua reposição exógena diminui os efeitos teratogênicos do ácido valpróico (Dawson et al. 2006). O ácido valpróico é um medicamento amplamente utilizado no tratamento de epilepsia, e a sua utilização por gestantes está correlacionada a risco aumentado na incidência de defeitos de fechamento do tubo neural (Lammer et al. 1987). Modelos embrionários experimentais tratados com valproato demonstraram uma redução na concentração de 10-formiltetrahydrofolato (*10-FTHF*) e aumento na concentração de tetrahydrofolato (*THF*) (Greene e Copp 2005). Inúmeras enzimas celulares estão envolvidas na conversão de *THF* em *10-FTHF*, dentre elas a *Aldh1 L1* (Anthony e Heintz 2007) e a 5,10-metilenotetrahydrofolato redutase (*Mthfr*) (Chen Z et al. 2001), utilizando-se do ácido fólico como co-fator. A enzima *10-FTHF* está envolvida na síntese de purina, sendo proposto que, durante o período embrionário, tenha papel inibitório na proliferação de algumas linhagens celulares. Apesar do papel exato dessas enzimas no desenvolvimento celular normal não ser totalmente compreendido, a falta de conversão e o acúmulo celular de *THF* correlaciona-se com proliferação desordenada, alterando a diferenciação celular e as transformações morfológicas embrionárias (Anthony e Heintz 2007).

O ciclo celular da vitamina B12 apresenta correlação no equilíbrio entre a metilação e de-metilação do DNA. Durante o crescimento das placas neurais e o fechamento do tubo neural, existem altas taxas de proliferação e diferenciação celular. A replicação celular requer síntese de cadeias de DNA, sendo a reação de metilação do DNA

fundamental neste processo. Após a replicação celular, a célula diminui a produção de DNA demanda alta quantidade de proteínas para a produção de citoesqueleto, microtúbulos e substâncias metabólicas. Para a produção de mRNA e transcrição protéica, o DNA necessita ser de-metilado (Okuse et al. 1993). Essa reação produz homocisteína, uma substância potencialmente tóxica para o DNA. O ácido fólico é co-fator da transformação de homocisteína em metionina, um importante doador de carbono durante a remetilação do DNA. Dessa maneira, o folato ajuda a equilibrar os níveis de replicação e diferenciação celular, além de minimizar lesões genéticas durante esses processos (Costello 2003; Mattson 2003).

O sucesso da neurulação depende do equilíbrio entre a proliferação, migração, diferenciação e morte celular (Zakeri e Ahuja 1997). Diversas substâncias produzem acúmulo de toxinas potencialmente lesivas ao DNA e às cadeias metabólicas envolvidas. Ensaios laboratoriais documentaram aumento nos níveis de morte neuronal após a exposição celular ao etanol. O desequilíbrio dos níveis de cálcio, pela alteração no metabolismo da Fosfolipase C, induzido pelo etanol, pode estar associado à sinalização de apoptose celular nas cristas e placas neurais (Debelak-Kragtorp et al. 2003). A perturbação nos marcadores celulares pelo álcool etílico demonstrou prejuízo na síntese de DNA, com retardo na proliferação e diferenciação celular durante e após a neurulação (Giles et al. 2008). A produção de radicais livres pode representar outro mecanismo indutor de lesões pelo etanol. Estudos demonstraram o aumento nos níveis de íons superóxido, da peroxidação lipídica, associado a altos níveis de morte celular embrionária (Kotch et al. 1995). Por esses motivos, exposição materna ao etanol pode potencialmente associar-se ao aumento na incidência de defeitos de fechamento do tubo neural e da linha média (Graham e Ferm 1985).

Uma variedade de outras substâncias químicas pode interferir nos processos embrionários. O quimioterápico metrotexate foi descrito como antagonista do ácido fólico, e, portanto, apresentar potencial efeito teratogênico ao desenvolvimento do tubo neural. Quando administrado isoladamente a ratas gestantes determinou retardo no desenvolvimento embrionário e fetos com baixo peso, porém não houve aumento na incidência de defeitos do tubo neural. Porém, a associação ao ácido valpróico potencializou

os efeitos teratogênicos deste medicamento, aumentando significativamente a incidência de encefaloceles (Elmazar e Nau 1992).

Como exemplificado anteriormente, diversas substâncias presentes em medicamentos, bebidas ou alimentos, quando administradas durante a gestação, podem alterar o desenvolvimento celular embrionário, seja pela ação direta nas cadeias metabólicas ou no ciclo celular, ou pela produção exacerbada de substâncias tóxicas ao DNA, como radicais livres, ou espécies reativas de oxigênio (Dawson et al. 2006). Similarmente, toxinas ambientais produzidas pelo crescimento industrial nos centros urbanos, por exemplo, por sobrecarregar as reações químicas responsáveis pelo metabolismo de radicais livres, podem ser potencialmente prejudiciais ao desenvolvimento celular. Durante a década de 80, os índices de poluição ambiental no pólo industrial de Cubatão, na costa do estado de São Paulo, atingiram níveis preocupantes. Nessa época, documentou-se aumento na incidência de anencefalia e malformações congênitas nos nascimentos locais. Dosagens laboratoriais do sangue da população, realizados nesse período, revelaram aumento nos níveis de superóxido dismutase e peroxidase, além de altos níveis de metahemoglobinemia e sulfahemoglobinemia, deflagrando aumento do estresse oxidativo nesses indivíduos, cuja exacerbação é potencialmente mutagênica pelo excesso de radicais livres (Medeiros et al. 1983).

Diversos mecanismos celulares intrínsecos estão envolvidos no equilíbrio entre a proliferação, diferenciação e morte celular durante o desenvolvimento embriológico da JCC. Esses eventos sofrem interferência e regulação de substâncias endógenas e exógenas, além de nutrientes presentes na circulação materna e fetal. O hormônio tireoideano foi descrito como potencial indutor da neurulação (Schlosser et al. 2002). Dessa maneira, desequilíbrios nos níveis hormonais poderiam afetar o desenvolvimento da JCC.

O ambiente gestacional, além de peculiaridades bioquímicas e celulares, configura um espaço físico sujeito à pressão mecânica, com variações de força de acordo com as proporções materno-fetais e as relações de líquido amniótico envolvendo o embrião e feto em desenvolvimento. Embora observações clínicas anteriores não comprovem a aceleração da ossificação da sincondrose esfeno-occipital, com redução de dimensões do clivus em adultos submetidos a cargas e pressões elevadas sobre a base do crânio e a junção

craniocervical (Tilmann e Lorenz 1978), as pesquisas sobre a influência das forças mecânicas sobre o esqueleto em desenvolvimento continuam. Ensaios histológicos demonstraram alteração na arquitetura celular da junção esfeno-occipital, com indução de apoptose de condrócitos e aceleração da ossificação das sincondroses cranianas, em fetos de ratos sujeitos a constrição intra-uterina (Smartt et al. 2005). Embora a micro-estrutura tecidual tenha sido influenciada por forças constrictivas, os mesmos estudos não foram capazes de identificar alterações ultra-estruturais que resultassem em hipoplasia ou deformidades da base do crânio, em níveis significativos.

A diversidade e complexidade dos mecanismos reguladores da neurulação ainda não foram totalmente compreendidas. Diversos mecanismos intrínsecos e extrínsecos estão intimamente relacionados ao desenvolvimento e diferenciação celular das primeiras semanas de vida embrionária. Apesar das malformações da JCC não se expressarem unicamente por defeitos de fechamento do tubo neural, é evidente sua relação com os processos de neurulação e da indução do mesoderma regional.

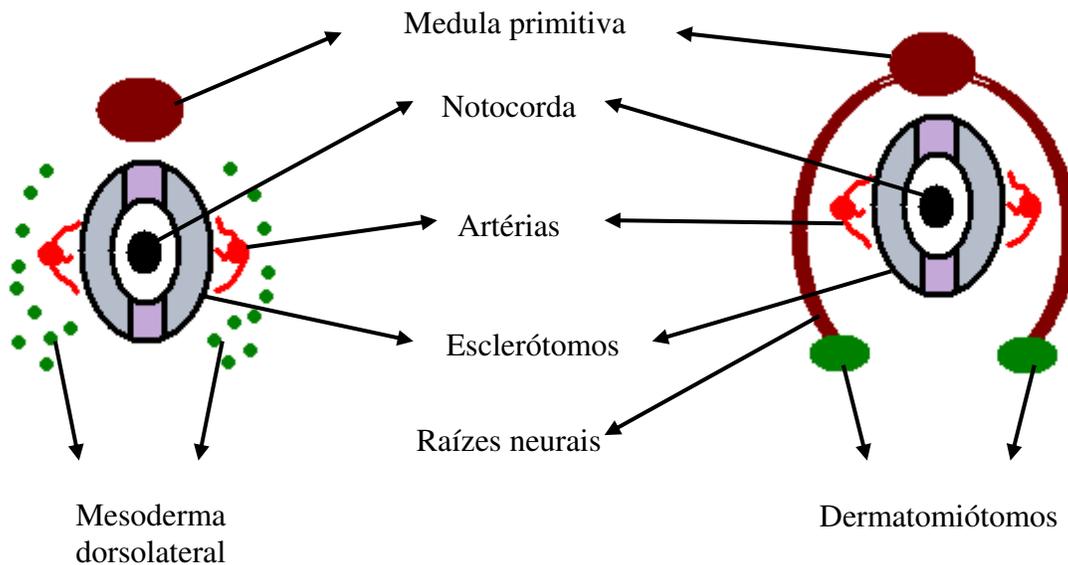
### **1.3- As malformações congênitas da JCC**

Concomitante ao início do fechamento do tubo neural na topografia do rombencéfalo (Barkovich A. James 2005) cinco pares de somitos occipitais são formados. Após o fim da deposição do número total de somitos, o primeiro par de somitos occipital e os 5 a 7 somitos sacrais terminais sofrem degeneração (Atlas 2002).

O mesoderma dos somitos se organiza então de maneira segmentada, o que determinará a diferenciação posterior de diferentes tipos de tecido e estruturas no embrião. O mesoderma dorsolateral dos somitos se diferencia em dermatomiótomo, que se diferenciará em musculatura esquelética e derme. A porção ventromedial se diferencia em duas massas paramedianas de esclerótomos, cuja fusão dará origem aos principais elementos de sustentação da coluna vertebral, formando as porções ósseas e cartilaginosas dos corpos vertebrais, a maior parte do disco intervertebral e os ligamentos intrínsecos da coluna (Walker et al. 1987). Durante a quarta semana gestacional, a notocorda se desprende

do tecido ectodérmico e permite que células do esclerótomo migrem medialmente envolvendo-a. Conseqüentemente, forma-se um tubo mesodérmico pericordal, que levará à formação dos corpos vertebrais (Figura 6). A maior parte da notocorda sofrerá degeneração, permanecendo remanescentes notocordais no núcleo pulposos dos discos intervertebrais e na superfície condral das placas terminais.

Na porção posterior, o fechamento do tubo neural e a separação do neuroectoderma do ectoderma superficial induzem a migração de células mesodérmicas que se organizam para evolver o tubo neural, tornando-se os precursores dos arcos neurais.



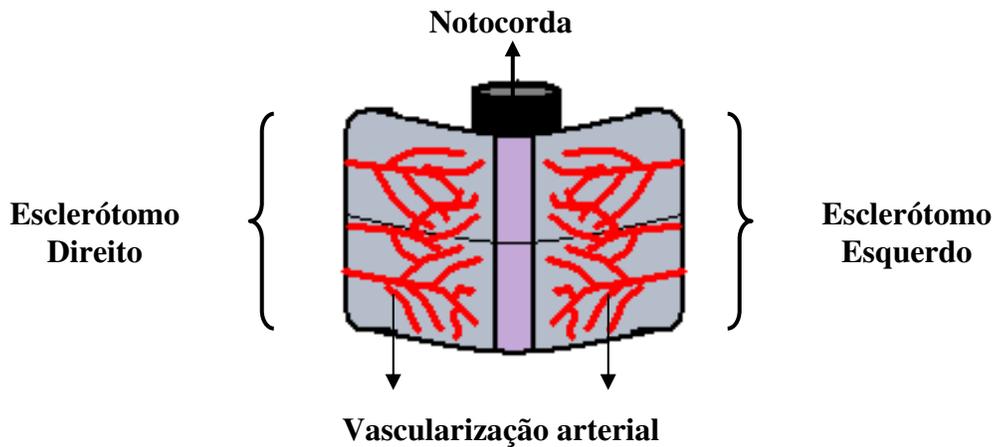
**Figura 6-** A especialização dos somitos mesodérmicos e a formação dos corpos vertebrais. Enquanto o mesoderma somítico dorsolateral se desprende para a formação dos dermatomiótomos, o mesoderma ventromedial migra, envolvendo a notocorda, diferenciando-se em esclerótomos. Essa porção dos esclerótomos, induzida pela notocorda, determinará a formação dos corpos vertebrais. Os processos de diferenciação do neuroectoderma e do fechamento do tubo neural determinam a formação da medula primitiva. Os brotos das raízes neurais crescem ao redor dos corpos vertebrais primitivos para conectar-se aos dermatomiótomos, que mais tarde se diferenciarão em musculatura esquelética e derme.

A deposição do tecido mesodérmico ao redor da notocorda e do tubo neural é segmentada, com massas celulares para cada nível vertebral correspondente. Entre eles, existem fendas que permitem a infiltração de estruturas vasculares para nutri-los, formando uma rede de artérias terminais que não ultrapassa a linha média, subdividindo os esclerótomos em dois precursores homolaterais, que se especializarão na formação de cada um dos lados da coluna vertebral. Com o desenvolvimento dessas estruturas, cada par

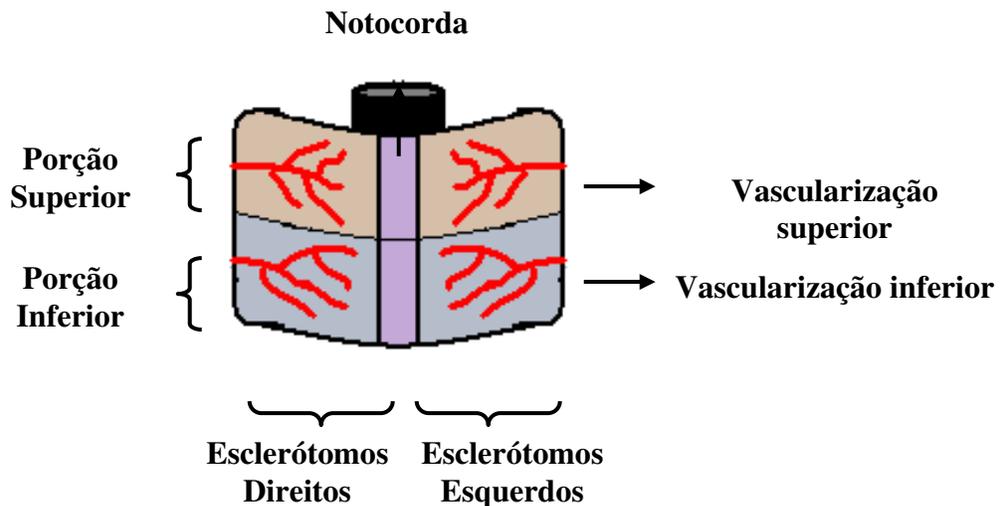
somáticos homolateral se divide em metades superiores e inferiores, com desenvolvimento de vascularização seletiva a cada um dos segmentos. Essa especialização é fundamental para a diferenciação dos dois terços anteriores da coluna vertebral. Os corpos vertebrais derivam predominantemente dos segmentos superiores, enquanto que os segmentos inferiores contribuem para a diferenciação do ânulo fibroso e das porções cartilaginosas das placas terminais (O'rahilly e Meyer 1979). Essa divisão sinaliza a adesão dos dermatomiótomos imediatamente para medianos à coluna vertebral primitiva, conferindo vantagens adaptativas, biomecânicas e morfológicas, à futura musculatura para vertebral.

A divisão espacial dos esclerótomos orienta a formação dos núcleos de condrais das vértebras. Inicialmente, formam-se dois núcleos cartilaginosos de cada lado da notocorda, com posterior condriificação centrípeta. A condriificação do centro desses núcleos provoca a degeneração da porção central da notocorda na topografia do futuro corpo vertebral, permanecendo apenas vestígios celulares no terço posterior do corpo vertebral. A notocorda localizada na topografia do disco intervertebral sofre degeneração mucosa, permanecendo como o núcleo pulposo dos discos intervertebrais.

Sucessivamente, as células dos esclerótomos envolvem a medula primitiva, para a formação dos arcos neurais. Essa migração induz à formação dos núcleos condrais posteriores, separadamente em cada lado dos futuros arcos neurais, dando origem ao terço posterior da coluna vertebral.



**Figura 7a- Desenvolvimento dos esclerótomos pericordais.** A vascularização dos esclerótomos pericordais é segmentada na linha média na junção das duas massas de tecido mesodérmico.

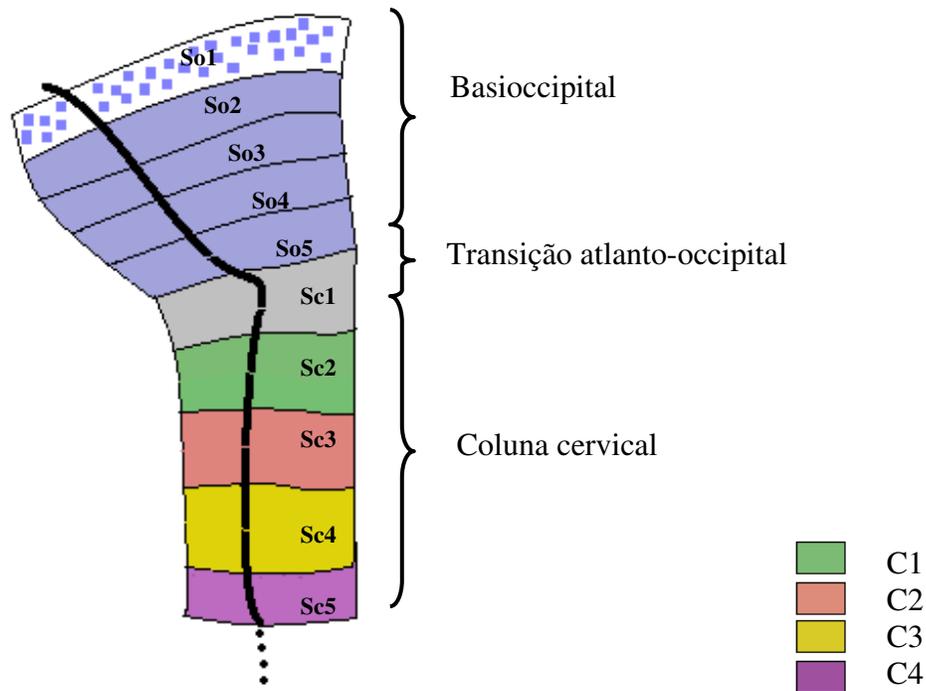


**Figura 7b- Segmentação dos esclerótomos durante o desenvolvimento vertebral.** Após alguns dias, existe segmentação superior e inferior, com vascularização própria para cada porção. Os corpos vertebrais se diferenciam predominantemente das porções superiores, enquanto que as porções inferiores contribuem para a formação do ânulo fibroso dos discos intervertebrais e para a porção cartilaginosa das placas terminais.

O aparecimento dos núcleos condrais determinará o desenvolvimento dos centros de ossificação da coluna vertebral. Os núcleos condrais anteriores, localizados na topografia dos corpos vertebrais se fundem dando origem a um único centro de ossificação para cada nível da coluna vertebral. Os núcleos condrais posteriores, na topografia dos arcos neurais, permanecem separados, dando origem a dois núcleos de ossificação, que mais tarde se diferenciam nas estruturas ósseas dos arcos neurais, envolvendo a medula e a emergência das raízes neurais (Noback e Robertson 1951). Imagina-se que degenerações somáticas ou falhas no desenvolvimento dos núcleos condrais ou na ossificação associem-se ao desenvolvimento de hemivértebras, assimilações congênitas e a outras malformações da coluna vertebral.

Os primeiros centros de ossificação aparecem por volta da 9<sup>o</sup> semana gestacional, nos núcleos de T11, T12 e L1. A onda de ossificação progride sucessivamente para os níveis adjacentes, atingindo rapidamente C2, no sentido cranial e, um pouco mais lentamente, S3, na extremidade caudal (Bagnall et al. 1977). Os núcleos condrais de C1, S4 e S5 ossificam mais tardiamente. Fetos com 15 semanas de vida já apresentam centros de ossificação em C2, enquanto que por volta da 19<sup>o</sup> semana a ossificação de C1 é iniciada (Kjaer et al. 1993).

A transformação óssea occipital, do atlas e das porções proximais da coluna cervical difere do restante da coluna vertebral. Os somitos occipitais não se separam em segmentos, permanecendo como uma peça única que formará o basioccipital. O último somito occipital se combinará com a porção superior do primeiro somito cervical para a formação do forame magno. A porção caudal do primeiro somito cervical está envolvida no desenvolvimento do pró-atlas que deriva as principais estruturas occipitais e cervicais da JCC (Carstens 2004).

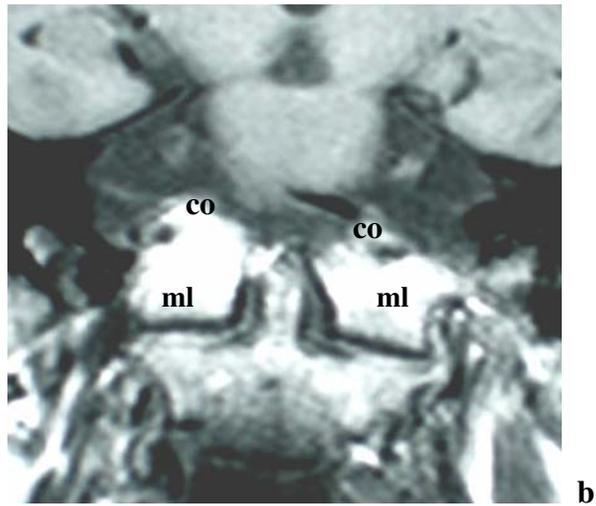


**Figura 8- Representação do desenvolvimento dos somitos occipitais e cervicais.** O primeiro somito occipital (So1) sofre degeneração no início da organização do mesoderma para-axial (área azul pontilhada). Os demais somitos occipitais (So2 a So5) formam uma peça única que dará origem ao basioccipital e à fossa posterior (área azul). O forame magno e a transição atlanto-occipital se formam a partir de uma combinação de elementos distais de So5 e a porção cranial do primeiro somito cervical (Sc1) (área cinza). Sc1 é envolvido principalmente na formação do pró-atlas, que originará os côndilos occipitais, porções dos arcos de C1 e a extremidade cranial do processo odontóide. As massas laterais de C1 são formadas pelo segundo par de somitos cervicais (Sc2). Sucessivamente, as demais vértebras cervicais são formadas pelos somitos imediatamente inferiores. Dessa maneira explica-se a presença de 8 somitos e apenas 7 vértebras cervicais.

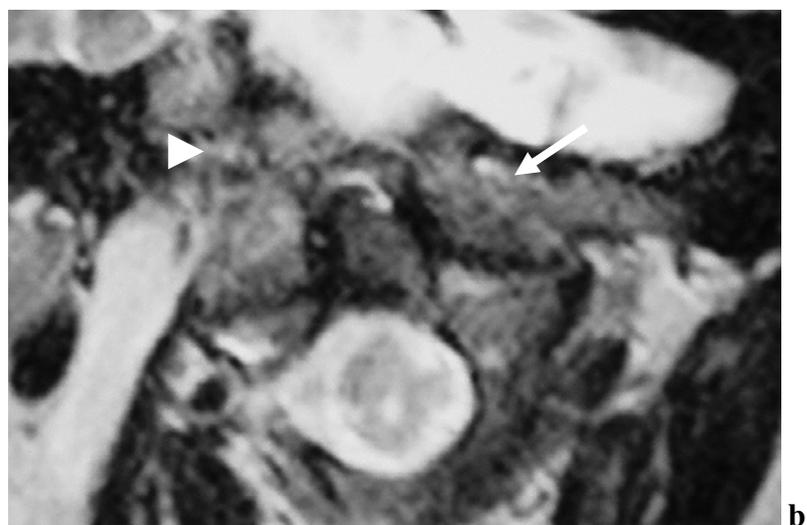
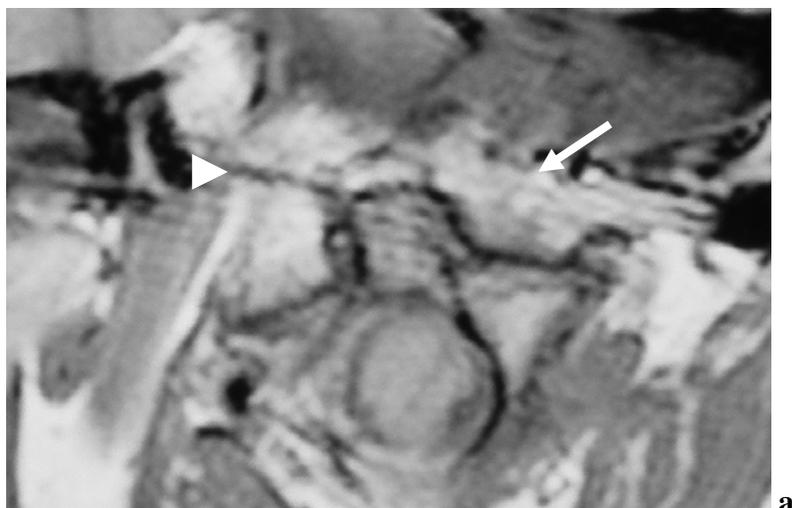
Do pró-atlas diferenciam-se os côndilos occipitais, que se agregam ao forame magno, e os processos articulares superiores de C1, além da extremidade superior do processo odontóide. As massas laterais do atlas derivam do segundo somito occipital. Dessa maneira, cada vértebra cervical se diferencia de um somito imediatamente inferior, justificando a presença embrionária de 8 somitos cervicais e o desenvolvimento visível de apenas 7 vértebras cervicais nos fetos maduros (Carstens 2004) (Figura 8). Do sucesso da diferenciação do último par de somitos occipitais e dos primeiros somitos cervicais deriva a complexa relação óssea, ligamentar e articular do occipício, atlas e axis.

A diferenciação morfológica e o crescimento do osso occipital, de C1 e C2 é fundamental para o estabelecimento da configuração espacial, para a especialização funcional da JCC e suas relações angulares (Kedzia et al. 2005).

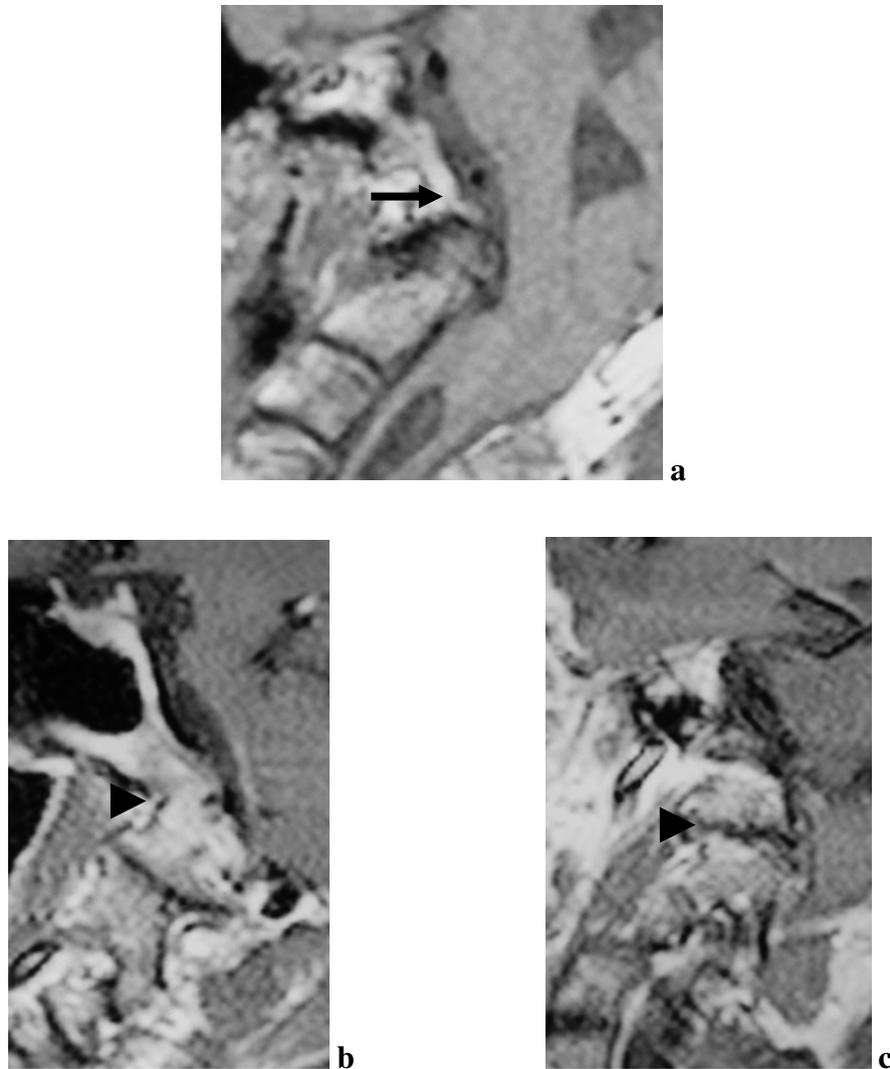
Defeitos na especialização dos somitos na topografia da JCC podem associar-se à occipitalização do atlas, ou à assimilação atlanto-occipital (AAO) (Chandraraj e Briggs 1992). O defeito embrionário pode ser circunferencial, acometendo toda uma área de secção transversa dos somitos, determinando AAO total ou simétrica (Al-Motabagani e Surendra 2006) (Figura 9). Problemas assimétricos na segmentação do primeiro somito cervical, ou até degenerações parciais dos somitos da região rombencefálica podem associar-se a occipitalização ou assimilação segmentar, assimétrica ou unilateral do atlas (Figura 10a e b). São definidas três zonas anatômicas passíveis de assimilação. Zona 1 representa o arco anterior do atlas; zona 2, as massas laterais e zona 3, o arco posterior. Um estudo radiológico com trinta crianças, apresentando idade média de 6,5 anos, demonstrou variadas combinações dessas áreas em casos de assimilação (Gholve et al. 2007).



**Figura 9- Assimilação atlanto-occipital (AAO) completa.** Corte sagital ponderado em T2 (a) demonstra assimilação do arco anterior do atlas (aa) ao basioccipital (o). No corte coronal ponderado em T1 (b), observa-se fusão bilateral das massas laterais de C1 (ml) aos cêndilos occipitais (co).



**Figura 10a-** Assimilação atlanto-occipital (AAO) assimétrica. Nos cortes coronais observa-se AAO à esquerda (setas) tanto na ponderação em T1 (a), quanto em T2 (b). À direita, nota-se presença de espaço articular atlanto-occipital com margens escleróticas e levemente irregulares (pontas de setas), confirmando a assimilação assimétrica, unilateral.

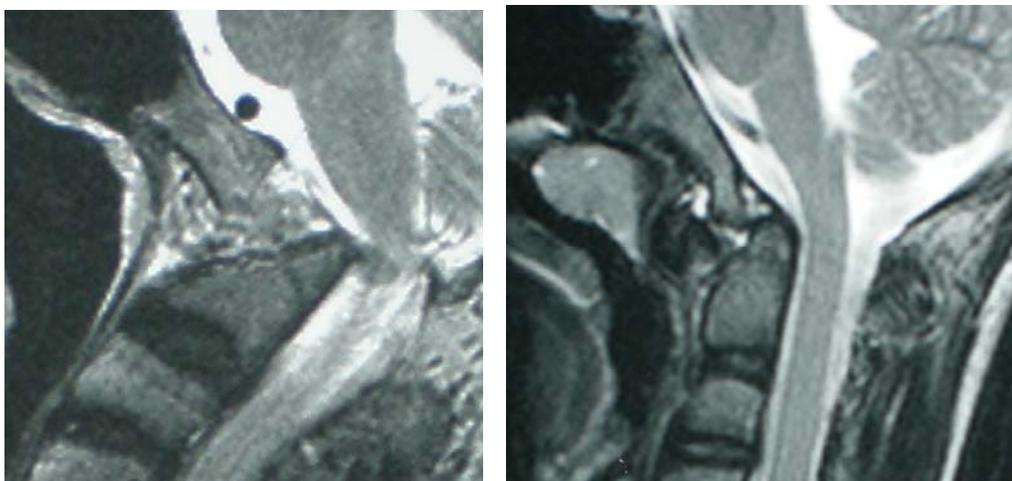


**Figura 10b- Assimilação atlanto-occipital (AAO) assimétrica (vista sagital).** Nos cortes sagitais ponderados em T1, é possível uma abordagem mais detalhada da AAO unilateral. Embora o corte mediano (a) assemelhe-se à assimilação completa evidenciando a fusão do arco anterior de C1 ao basioccipital (seta), os cortes para-sagitais avaliam cada articulação individualmente. À esquerda (b), nota-se fusão completa da articulação atlanto-occipital (ponta de seta em “b”), enquanto que à direita (c), observa-se presença de espaço articular (ponta de seta em “c”) na mesma topografia. A assimetria dos cortes para-sagitais é determinada pela tortuosidade da JCC, imposta pelos espaços articulares assimétricos.

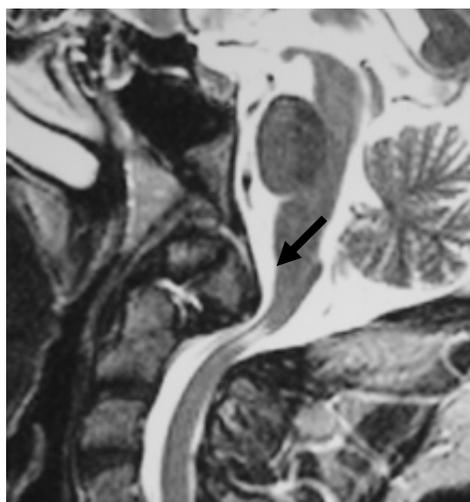
A diferenciação combinada dos primeiros somitos cervicais resulta na formação do atlas e do axis. O aparecimento do odontóide depende da combinação de porções do primeiro e segundo somitos cervicais. Aplasia do ápice do odontóide foi encontrado em um animal com fusão occipital do arco anterior de C1 (Moritomo et al. 2001). Paralelamente, as malformações e hipoplasia do odontóide (Figura 11) podem divergir de anomalias do desenvolvimento similares. As malformações derivadas de defeitos no desenvolvimento embrionário dos somitos occipitais caudais e do primeiro somito cervical, ou pró-atlas, são denominadas conjuntamente “manifestações da vértebra occipital” (Smoker 1994). Os defeitos na fusão do pró-atlas, com secundária hipertrofia e deformidade óssea do segmento anômalo, são tomados como suposta causa embrionária da formação do “os odontoideum” (Sakaida et al. 2001) (Figura 12).

Pela participação combinada do último somito occipital e do primeiro somito cervical na formação do forame magno, a anomalia denominada “Condilus Tertius” pode ser secundária à falha de fusão do pró-atlas. Nessa anomalia, observa-se a presença de um ossículo acessório residual na extremidade caudal do clivus, interpondo-se ao arco anterior do Atlas. Essa alteração pode ser observada isoladamente ou associar-se a malformações da extremidade proximal do odontóide, como o “os odontoideum” (Smoker 1994).

Defeitos na indução notocordal do mesoderma mediano na região rombencefálica ou falências na dissociação notocorda-neuroectodérmica, além determinar anormalidades de dissociação do Atlas e da formação do odontóide, podem culminar em anomalias do basioccipital (Currarino 1988). Como descrito anteriormente, o forame magno e os côndilos occipitais se formam a partir da combinação do último somito occipital e do primeiro somito cervical. A formação insuficiente dos côndilos occipitais determina hipoplasia dos côndilos occipitais.



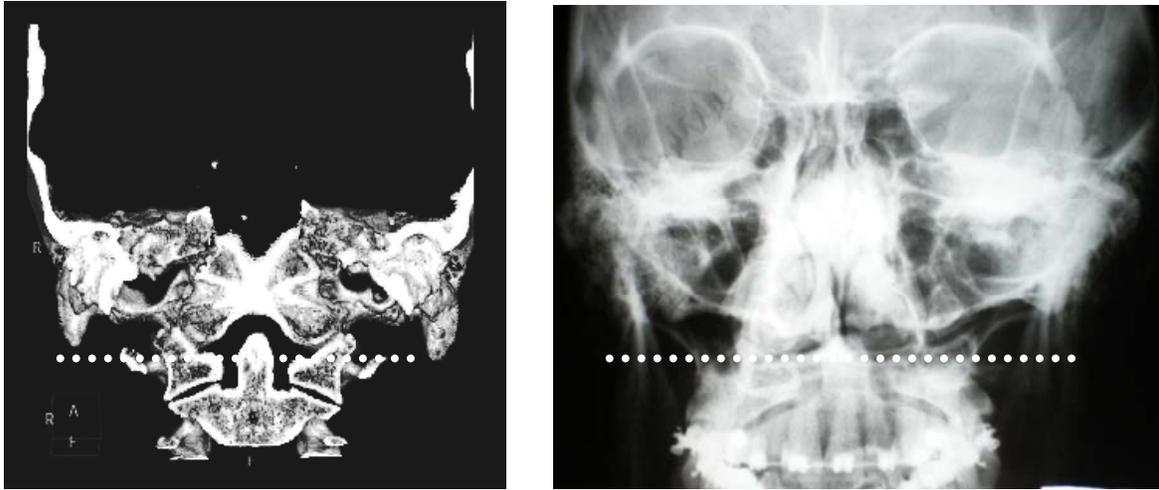
**Figura 11- Malformações do odontóide.** RM ponderadas em T2 de dois pacientes com malformações da JCC, evidenciando hipoplasia do processo odontóide, associadas à assimilação atlanto-occipital. Nos dois casos, observa-se deformidade do ápice do odontóide. À direita, nota-se configuração afilada e pontiaguda do processo odontóide. À esquerda, observa-se encunhamento e afilamento irregular do seu ápice.



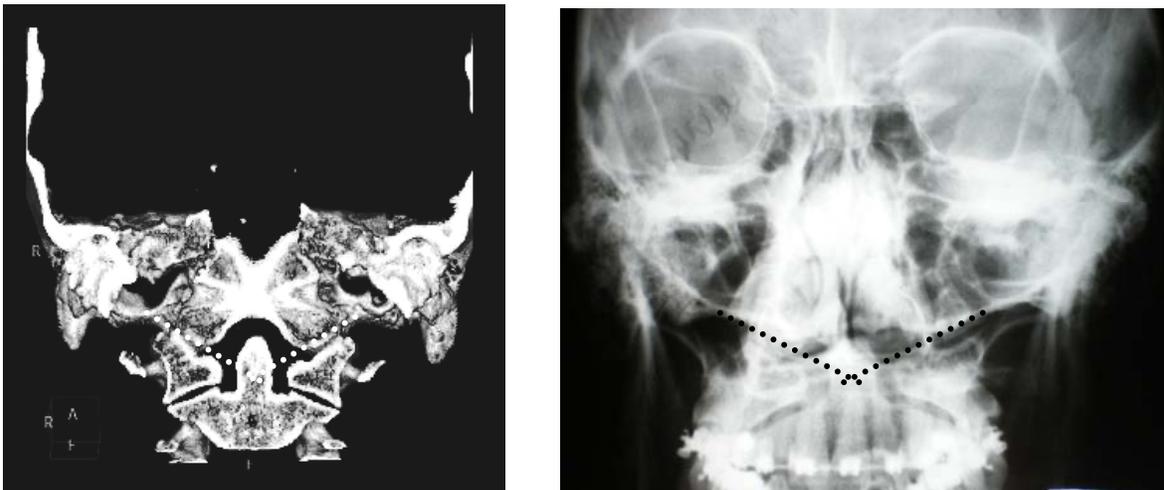
**Figura 12- Os odontoideum.** RM ponderada em T2 demonstra fragmentação do odontóide (seta), com desvio posterior do fragmento proximal, determinando compressão da transição bulbo medular, com hipersinal do tecido neural. O defeito de fusão do terço superior do odontóide configura “os odontoideum”.

As análises antropométricas, baseadas em radiografia convencional, observaram que, em incidências frontais do crânio e da JCC, ou em cortes planigráficos dessa topografia, as articulações atlanto-occipitais situam-se próximas ao nível da linha bimastoidea, determinada pela união do limite inferior das mastóides (Figura 13). A média populacional determina a posição do centro da articulação atlanto-occipital em torno de 4,4mm acima da linha bimastoidea, com intervalo de normalidade variando de 3,8mm abaixo da linha, até 12,6mm acima dela (Hinck e Hopkins, 1960). Com a redução das dimensões dos côndilos occipitais, observa-se elevação das massas laterais de C1, violando a linha bimastoidea. Essa situação freqüentemente associa-se a alteração da morfologia das massas laterais do Atlas e da articulação atlanto-occipital, tornando o ângulo atlanto-occipital (Figura 14) mais obtuso que o normal (Smoker 1994) (Figura 15).

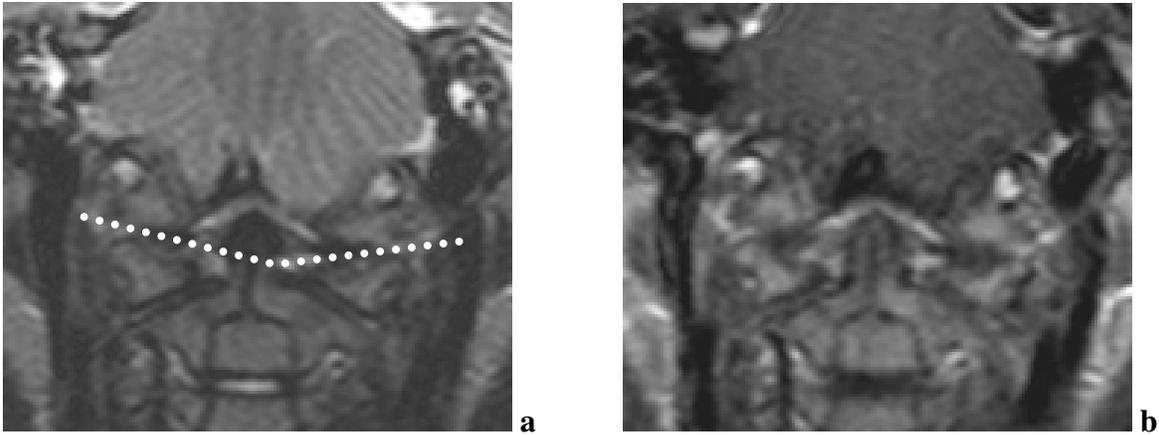
Quando um número maior de somitos ou somitos occipitais craniais é afetado, a porção intracraniana da estrutura basioccipital pode apresentar-se reduzida, configurando a hipoplasia basioccipital (HBO) (Faye-Petersen e Knisely 1991) (Figura 16). O limite anterior da fossa posterior é formado pelo clivus, uma estrutura óssea derivada da fusão do basio-esfenóide ao basioccipital, denominados clivus superior e clivus inferior, respectivamente. No nascimento, essas estruturas são separadas pela sincondrose esfeno-occipital (Figura 17a e b), que se funde por volta dos 12 a 14 anos e geralmente não é identificada na vida adulta (Okamoto et al. 1996) (Figuras 18 e 19). A falha do desenvolvimento de um ou mais somitos occipitais resulta em hipoplasia do clivus inferior, resultando em clivus anormalmente pequenos, com o grau de acometimento sendo diretamente proporcional ao número de somitos envolvidos (Smoker 1994).



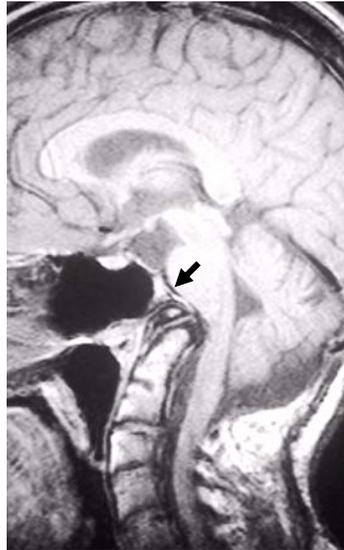
**Figura 13- Linha Bimastoidea.** Nas incidências frontais ou projeções coronais do crânio, a articulação atlanto-occipital situa-se próximo ao nível da linha bimastoidea (pontilhada).



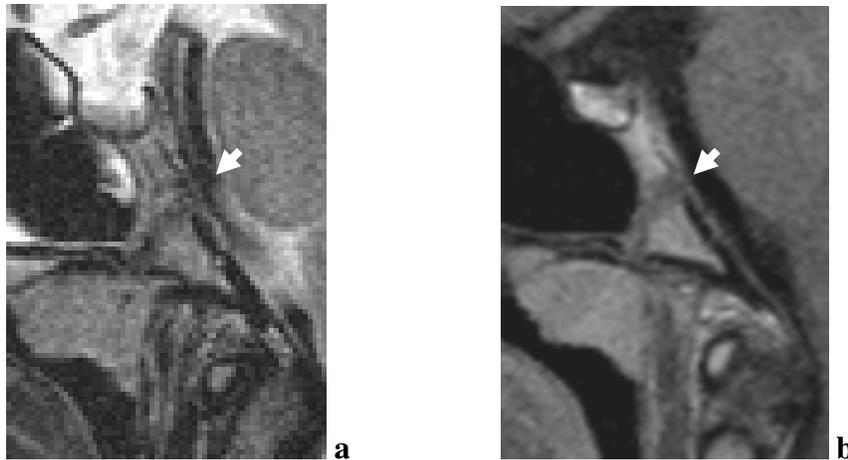
**Figura 14- Ângulo Atlanto-Occipital (AAOc).** As linhas pontilhadas demarcam o ângulo atlanto-occipital, que geralmente se cruza no odontóide, quando os côndilos occipitais são simétricos. A amplitude normal desse ângulo varia de  $124^{\circ}$  a  $127^{\circ}$ , tornando-se mais obtuso nos casos de hipoplasia dos côndilos occipitais.



**Figura 15- Hipoplasia dos cêndilos occipitais.** Corte coronal ponderado em T2 (a), demonstra ângulo atlanto-occipital (linha pontilhadas) medindo 153°. Na imagem ponderada em T1 (b) do mesmo paciente, observa-se planificação das superfícies articulares superiores de C1.



**Figura 16- Hipoplasia Basioccipital (HBO).** A imagem sagital ponderada em T1 demonstra ausência aparentemente completa da porção occipital do clivus, observando-se o atlas e o odontóide elevados e em contato com o osso esfenóide (ponta de seta).



**Figura 17- Sincondrose Esfeno-occipital.** Ressonância Magnética ponderada em T2 (a) e T1 (b) de paciente feminina, 9 anos de idade. Observa-se nitidamente a sincondrose na junção esfeno-occipital, ainda não consolidada (pontas de seta).



**Figura 18- Clivus na faixa pediátrica.** Radiografia simples de criança com 6 anos de idade, observando-se com nitidez a sincondrose esfeno-occipital (ponta de seta) delimitando o clivus superior, composto pelo osso esfenoide, e o inferior, formado pelo occipital. Essa estrutura delimita anteriormente a fossa posterior.

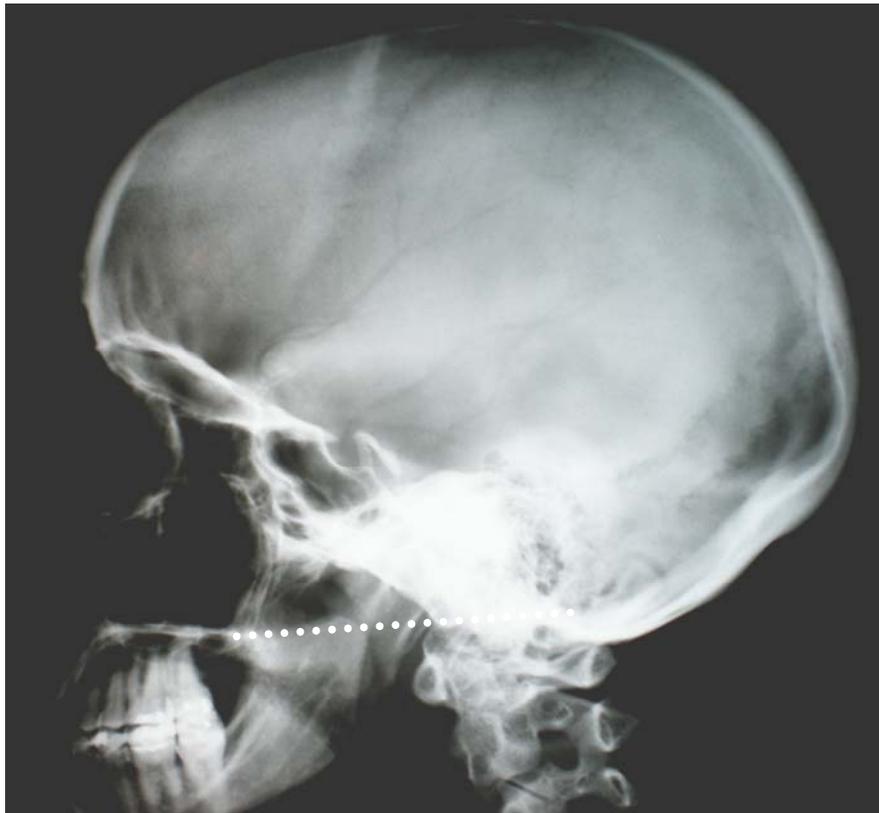


**Figura 19- Clivus em adulto.** Radiografia em indivíduo com 29 anos de idade. Aproximadamente aos 14 anos de idade, finaliza-se a fusão da sincondrose esfeno-occipital, restando apenas remanescentes de tecido cartilaginoso nessa topografia. O clivus torna-se uma peça óssea única, não sendo mais possível a identificação da sincondrose esfeno-occipital nos métodos de imagem.

As alterações dimensionais e morfológicas do arcabouço ósseo provocam distúrbios variáveis nas relações topográficas e angulares da base do crânio e da transição craniovertebral. Com a redução da base do crânio, o odontóide eleva-se, invadindo a topografia do tronco cerebral. Diversos planos antropométricos foram traçados, estabelecendo a localização normal do odontóide, na JCC. Em 1939, Chamberlain, analisando radiografias de crânio, traçou uma linha que une o palato duro à margem posterior do forame magno. (Figura 20). Ele observou que na maior parte dos indivíduos, o ápice do odontóide não ultrapassa, em média, mais que 3,3mm. Essas análises permitiram definir, com segurança, invaginação basilar (IB) como a elevação do odontóide acima dessa linha maior que 6,6mm.

Posteriormente, McGregor adaptou a linha de Chamberlain (LC) para a avaliação de invaginação basilar nas radiografias de coluna cervical (Figura 21). Nas radiografias de coluna cervical, nem sempre é possível a visualização da margem posterior do forame magno. Por isso, McGregor propôs o leve deslocamento inferior da LC para o ponto mais caudal da porção posterior do osso occipital. Nesses estudos, foi definida invaginação basilar com a violação da linha de McGregor superior a 7,3mm (Keats e Siström 2001).

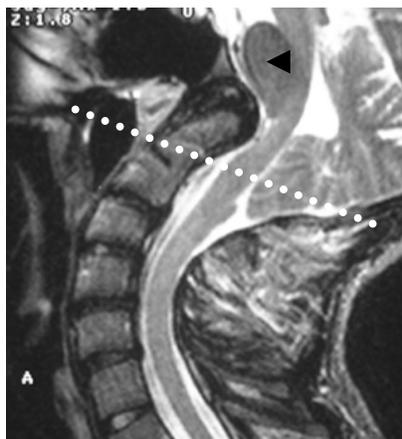
Atualmente, com os métodos de imagem mais modernos, a utilização de cortes tomográficos e reconstrução multiplanares das imagens permitiu a avaliação da JCC tanto nos estudos de crânio, como de coluna cervical, minimizando a influência da orientação dos raios-X e eliminando a sobreposição das imagens. Portanto, é possível identificar com segurança as referências anatômicas internas e externas do osso occipital. A adoção do limite superior do odontóide a 7 mm da linha de Chamberlain, como o observado em alguns estudos por RM, é satisfatório para a definição de invaginação basilar (Smoker 1994) (Figura 22).



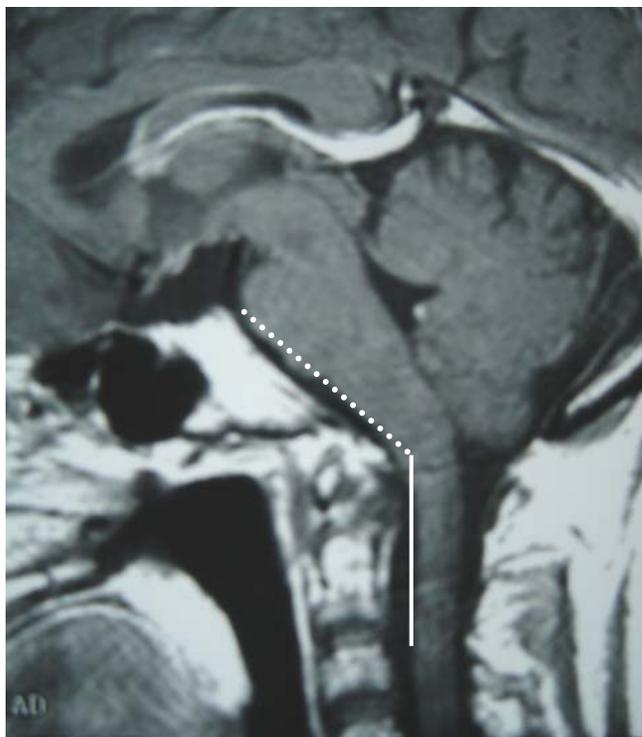
**Figura 20- Linha de Chamberlain.** A linha de Chamberlain (pontilhada) é traçada através do limite posterior do palato duro e a margem posterior do forame magno. Nos indivíduos normais, o odontóide localiza-se geralmente abaixo dessa linha.



**Figura 21- Linha de McGregor.** Inicialmente, essa linha foi descrita para a avaliação da posição do odontóide nas radiografias de coluna cervical, nas quais nem sempre era possível identificar a margem posterior do forame Magno. O leve deslocamento inferior da linha de Chamberlain para a extremidade inferior do occipício posterior define a linha de McGregor.



**Figura 22- Invaginação basilar.** Observa-se redução acentuada do clivus, observando-se praticamente apenas a porção esfenoidal do mesmo (ponta de seta). Associadamente, nota-se elevação do odontóide, ultrapassando significativamente a linha de Chamberlain (pontilhada).



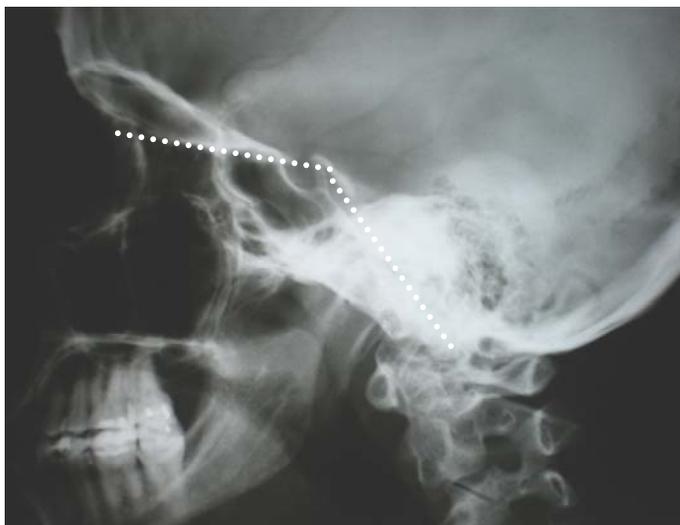
**Figura 23- Redução do ângulo clivuscanal (ACC).** Ressonância magnética (RM) ponderada em T1 demonstrando ângulo clivus-canal menor que  $150^\circ$ , representado pelo cruzamento da linha de Wackenheim (pontilhada), com a linha do canal medular cervical (linha contínua), paralelo à margem posterior do odontóide.

Mesmo na ausência de invaginação basilar, o ângulo formado entre o clivus e a margem posterior do odontóide pode tornar-se anormalmente agudo, e potencialmente comprimir o sistema nervoso central (SNC). O ângulo clivuscanal (ACC) é obtido no cruzamento da linha de Wackenheim, traçada posteriormente ao clivus, e a linha do canal medular no plano sagital, marcada ao longo da margem posterior do odontóide. Em indivíduos normais, esse ângulo deve medir entre  $150^\circ$  e  $180^\circ$ , podendo ser próximo de  $90^\circ$  em indivíduos com anomalias da JCC (Smoker 1994) (Figura 23).

A angulação do clivus em relação à porção anterior da base do crânio define o ângulo de Welcher, ou ângulo basal do crânio. O ângulo de Welcher é obtido na união da linha que liga o nasium ao tubérculo anterior da sela túrcica com a linha que liga o

tubérculo anterior da sela túrcica ao ápice inferior do clivus (Figura 24). Em indivíduos normais, esse ângulo varia de  $120^{\circ}$  a  $140^{\circ}$ , sendo em média  $132^{\circ}$ . O aumento desse ângulo define a condição de platibasia, com aplanamento da base do crânio, e a redução desse ângulo associa-se à cifose craniana (Dolan 1977) (Figura 25).

As porções anteriores e posteriores do osso occipital possuem a mesma origem embrionária. Dessa maneira, as anormalidades congênitas responsáveis pela diminuição e alterações morfológicas do basioccipital podem associar-se a fossas posteriores anormalmente pequenas. Incapazes de conter o tecido neural no arcabouço ósseo intracraniano, porções do tronco cerebral e do cerebelo podem ser forçadas a deslocar-se inferiormente, em direção ao canal medular, ou, em alguns casos, superiormente, em direção à fossa craniana, como observado em algumas anomalias de Chiari.



**Figura 24- Ângulo de Welcher.** A união da linha nasium-tubérculo anterior da sela túrcica à linha que une o esse tubérculo ao ponto mais inferior do clivus define o ângulo de Welcher, ou ângulo da base do crânio. Nessa radiografia convencional do crânio observa-se a angulação normal da base do crânio, com ângulo de Welcher (linhas pontilhadas) menor que  $140^{\circ}$ .



**Figura 25- Platibasia.** RM ponderada em T1 em indivíduo com anomalia da JCC. A angulação anormal do clivus provoca aumento do ângulo de Welcher (linhas pontilhadas), tornando-se mais obtuso que o normal, o que define a condição de platibasia, ou seja, planificação da base do crânio.

Em 1891, Chiari descreveu e nomeou um grupo de malformações associadas à invaginação das tonsilas cerebelares através do forame magno (Chiari 1891). Em seus estudos “post mortem” graduou inicialmente três tipos de malformações, de acordo com a gravidade das anormalidades neurológicas encontradas. O tipo I é o mais brando, caracterizado apenas pela invaginação das tonsilas cerebelares (Figura 26). Na malformação do tipo II, observa-se invaginação das tonsilas e de porções variáveis do vermis cerebelar, com alongamento do tronco cerebral e do quarto ventrículo. Essa anomalia invariavelmente associa-se hidrocefalia e é frequentemente associada à mielomeningocele (Emery e Mackenzie 1973) (Figura 27). Na malformação de Chiari tipo III além das anomalias observadas na malformação de Chiari II, observa-se encefalocele occipital (Castillo et al. 1992).

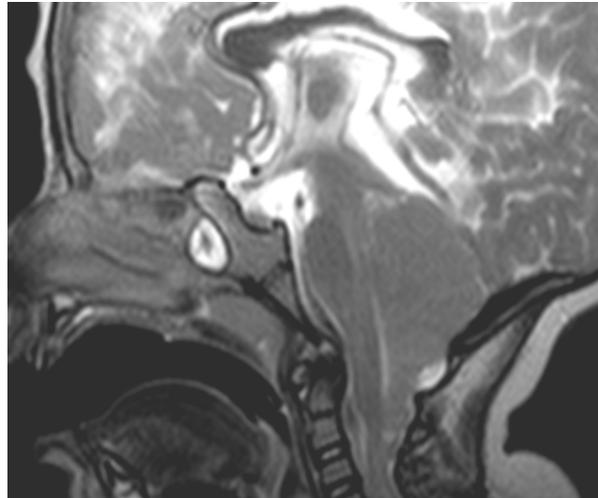
As malformações do tipo II e III apresentam um espectro variado de malformações cerebrais, observando-se disgenesias do corpo caloso (figura 28), heterotopias corticais, dentre outras anomalias do sistema nervoso central (SNC) (Barkovich A. J. e Norman 1988).

Posteriormente alguns autores propuseram a inclusão de uma outra anomalia nesse grupo, classificando-a como Chiari IV, caracterizada pela hipoplasia ou aplasia cerebelar (Cama et al. 1995). Porém a pobreza de alterações estruturais da fossa posterior e outros sinais encontrados nos tipos I, II e III levantam a suspeita de etiologia própria e diversa para esta malformação, tornando questionável a inclusão nesse grupo (Hadley 2002).

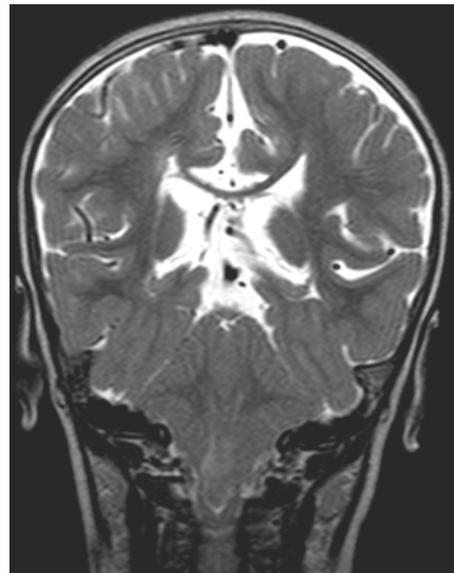
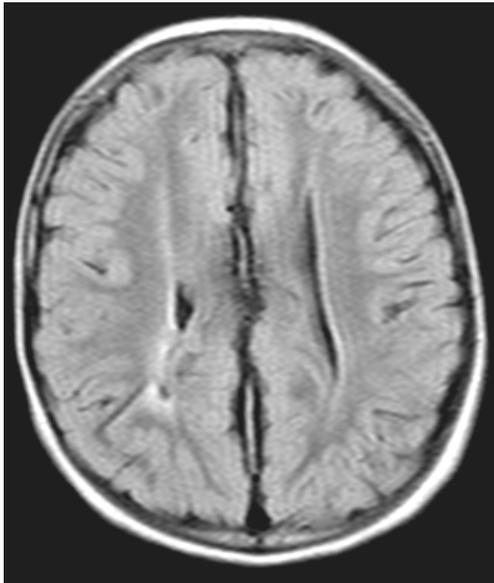
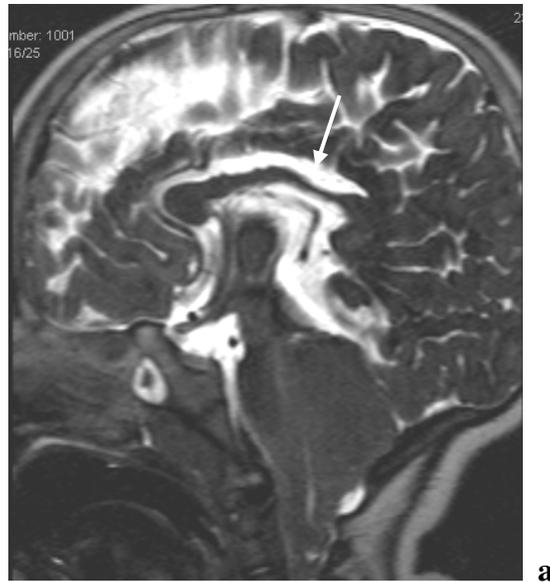
A avaliação pormenorizada da JCC em pacientes com anomalias de Chiari relata associação variável a malformações ósseas (Kagawa et al. 2006). Assimilação atlanto-occipital, invaginação basilar (Tominaga et al. 1991), platibasia (Heusner 1950) e hipoplasia basioccipital foram observadas. Outras malformações da coluna vertebral foram documentadas, observando-se disrafias da coluna vertebral em diversos níveis, diastêmatomielia e variável escoliose (Desclaux et al. 1950; Samuelsson et al. 1991).



**Figura 26- Malformação de Chiari I.** RM ponderada em T1. Observa-se ectopia das tonsilas cerebelares, com invaginação de cerca de 10 mm abaixo do forame Magno. Adicionalmente, observa-se redução do ângulo clivuscanal ( $137^\circ$ ) e leve HBO, com clivus medindo 3,2cm. Observa-se siringomielia, com dilatação e preenchimento por líquido no canal central da medula cervical.



**Figura 27- Malformação de Chiari II.** Imagem sagital ponderada em T2 da JCC. Além das tonsilas cerebelares, observa-se invaginação de porções do vermis cerebelar. O quarto ventrículo está alongado e existe alteração morfológica do tronco cerebral.



**Figura 28- Disgenesia do corpo caloso.** Paciente com malformação de Chiari II. No corte sagital ponderado em T2 (a) observa-se irregularidade do corpo caloso, com afinamento do corpo e esplênio (seta). O corte axial em FLAIR (b) demonstra a orientação paralela dos ventrículos laterais, configuração típica de algumas hipoplasias e agenesia do corpo caloso. O corte coronal ao nível dos cornos posteriores dos ventrículos laterais (c) evidencia a alteração morfológica do sistema ventricular e alteração na orientação dos giros cerebrais.

É necessária a distinção entre a invaginação das tonsilas cerebelares e a insinuação fisiológica das mesmas através do forame Magno. Enquanto a primeira situação é geralmente associada à sintomatologia cerebelar ou do tronco cerebral ou ao risco aumentado de desenvolvimento de compressão do SNC ou seqüelas como siringomielia, a segunda pode estar presente em pacientes normais e assintomáticos, configurando uma variação da normalidade. Estudos demonstraram ser significativo a invaginação tonsilar maior que 5 mm em crianças, e maior que 3 mm em adultos (Barkovich A. J. et al. 1986).

O modelo embrionário mais aceito para o desenvolvimento dos fetos humanos determina um único ponto de início do fechamento do tubo neural na região rombencefálica, com progressão seqüencial para os neuróporos caudal e cranial (Barkovich A. J. e Maroldo 1993; O'rahilly e Muller 2002). De acordo com essa teoria, defeitos na indução do tubo neural na topografia da futura transição craniocervical podem associar-se a fossas posteriores anormalmente pequenas, forçando a invaginação do SNC contido na fossa posterior (Trigylidas et al. 2008).

Porém, a redução da fossa posterior não explica completamente a causa das ectopias cerebelares e das outras malformações neurológicas encontradas nas anomalias de Chiari. Foram documentados casos de invaginação tonsilar, com fossas posteriores de dimensões normais (Tubbs et al. 2008). Essas observações apontam a presença de múltiplos fatores relacionados ao posicionamento normal das estruturas cerebelares e do tronco cerebral.

As hipóteses mais discutidas, juntamente com a hipoplasia primária da fossa posterior, são as anormalidades de fluxo do líquido cefalorraquidiano e a tração do tecido neurológico, geralmente secundária à fixação por mielomeningoceles, lipomieloceles, medula presa, ou outras malformações ou tumorações que possam tracionar a medula (Mclone e Knepper 1989).

Apesar de ser bastante discutida, a teoria da tração do tecido neurológico apresenta algumas falhas. Primeiramente, nem todos os casos de invaginação tonsilar acompanham quadros de medula presa ou fatores de tração sobre o tecido neural. Além disso, a fixação caudal do tecido medular ou seus prolongamentos não explica a origem das

malformações ósseas observadas na JCC desses pacientes, nem as demais anomalias do SNC encontradas nas malformações de Chiari II e III. Finalmente, estudos experimentais demonstraram que a tração nas porções distais do tecido neurológico apenas se transmite por curtos segmentos adjacentes, com rápida dissipação das forças (Atlas 2002).

A pressão líquórica é um fator determinante na sustentação do tecido neurológico intracraniano. Este fato torna-se evidente quando se observam casos de herniação tonsilar secundários à hipotensão líquórica após procedimentos cirúrgicos, punções ou fístulas líquóricas (Riffaud et al. 2008; Shahlaie et al. 2008). Durante o período embrionário, estudos sugerem que o desenvolvimento dos somitos occipitais e as dimensões da fossa posterior dependem da pressão líquórica na cavidade neural em formação. Essas teorias defendem que mielomeningoceles ou atrasos no fechamento do neuróporo caudal determinam distensão insuficiente da fossa posterior, associando-se às anomalias encontradas nas malformações de Chiari (Williams H 2008). A hipótese é reforçada observando-se redução da invaginação tonsilar e recuperação significativa do crescimento da fossa posterior em fetos com mielomeningocele submetidos à correção cirúrgica intra-uterina (Chen Sc et al. 2006).

As causas das malformações ósseas e as anormalidades do tecido neurológico são múltiplas e não totalmente compreendidas. E, por apresentar um espectro variado de acometimento morfológico, compromete variavelmente o tecido neurológico. A variação nas dimensões do arcabouço ósseo e do posicionamento das estruturas ósseas pode comprimir o eixo neural. A compressão neurológica crônica, quanto mais prolongada e acentuada, associa-se a sofrimento e lesão tecidual. Estudos por ressonância magnética (RM) demonstraram que, em mielopatias compressivas crônicas, cerca de 63% dos pacientes apresentavam sinais de comprometimento medular que variava desde elevação do sinal medular nas seqüências com tempo de repetição (TR) longo até atrofia medular (Yamashita et al. 1990). A elevação de sinal magnético é descrita como sinal de severidade da compressão medular, e está presente em pacientes com compressão moderada a acentuada. Essa alteração reflete o aumento na hidratação dos tecidos, podendo significar edema tecidual, desmielinização e gliose. Porém, a RM convencional não é totalmente específica para diferenciar cada uma dessas situações. Estudos prospectivos demonstraram

melhora variável do sinal magnético em indivíduos com mielopatia crônica, que apresentavam hipersinal nas seqüências de TR longo, após a descompressão cirúrgica. Nos pacientes nos quais se observou manutenção do hipersinal, houve persistência da sintomatologia e, em alguns casos, evolução para atrofia medular. Nos pacientes com reversão do sinal magnético, houve uma significativa melhora dos sintomas clínicos. Dessa maneira, compreende-se que o hipersinal nas seqüências de TR pode significar desde alterações reversíveis, como edema tecidual ou graus mais leves de desmielinização até a lesão tecidual irreversível (Takahashi et al. 1989).

O estreitamento do canal medular e da fossa posterior, além de comprimir o tecido neurológico, pode reduzir o espaço líquórico e, conseqüentemente, determinar alterações no fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR). A JCC é uma topografia crítica para a dinâmica líquórica, pois o estreitamento fisiológico do forame magno é fundamental para a transmissão adequada das pressões intracranianas para o canal medular. Anormalidades anatômicas nessa topografia determinam o aparecimento de jatos e turbilhonamento do LCR (Quigley et al. 2004; Sakas et al. 2005).

A obstrução líquórica no forame magno produz aumento da pressão intracraniana. Alguns autores descrevem que o aumento da pressão líquórica cranioencefálica pode prejudicar o retorno venoso intracraniano, comprometendo o sistema de drenagem aracnóideo, aumentando a estase de LCR. Quanto maior e mais acentuada a diferença das pressões intracranianas e do canal medular, maior será o grau de herniação dos tecidos cerebelares e do tronco cerebral e mais acentuados serão os efeitos da hipertensão intracraniana crônica. Essa é uma das explicações para o desenvolvimento da hidrocefalia em pacientes com malformações de Chiari, principalmente nos tipos relacionados a mielomeningoceles (Williams H 2008).

No canal medular, a drenagem líquórica insuficiente e os distúrbios do fluxo do LCR também são potencialmente responsáveis por danos ao tecido neural. Apesar da etiologia da siringomielia não ser totalmente compreendida, o aumento da pressão intracanalicular e o turbilhonamento do LCR podem levar o líquido raquidiano a se acumular no interior do tecido medular, mais provavelmente por mecanismo de transudação transependimária (Akiyama et al. 2008; Donauer e Rascher 1993; Hurth e Parker 1999;

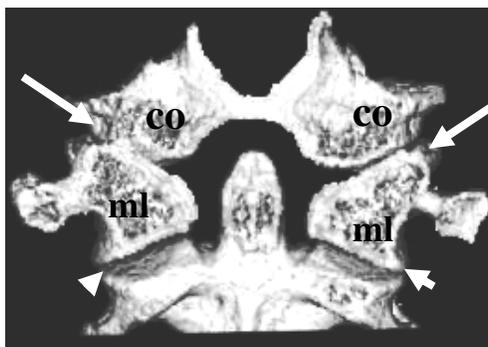
Tamaki e Nagashima 1995). Não se conhecem totalmente os motivos que induzem o líquido a se acumular no canal central da medula, mas descreve-se que o LCR inicialmente migra para os espaços extracelulares determinando aumento de volume e edema medular. Essa fase é descrita por alguns autores como estado pré-siringomiélico (Akiyama et al. 2008; Fischbein et al. 1999). Uma pequena porção do excesso de líquido tecidual é absorvida pelas células gliais e a maior parte transuda para o canal central da medula. Normalmente, o canal central comunica-se livremente com o espaço liquórico e o quarto-ventrículo, distribuindo o LCR para o espaço subaracnóideo. Se a comunicação cranial do canal medular está obstruída ou a pressão liquórica é demasiadamente aumentada, sobrecarregando o sistema de drenagem aracnóideo, a estase do LCR na medula, dilata o canal medular, resultando em siringomielia (Fischbein et al. 1999).

As alterações morfológicas esqueléticas são, prioritariamente, congênicas e produzem alterações crônicas na dinâmica do LCR e nas forças mecânicas impostas às articulações e ao SNC. A etiologia das malformações é tão variada tanto quanto as apresentações clínicas, anatômicas e fisiológicas. A compreensão das alterações morfológicas e do significado dos sinais encontrados nos métodos diagnósticos é ainda um desafio de fundamental importância para o seguimento clínico e o planejamento terapêutico desses pacientes.

#### **1.4- Biomecânica da JCC**

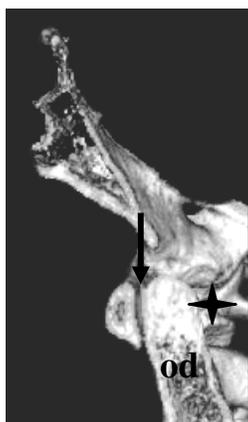
As estruturas ósseas da JCC possuem morfologia e relações articulares únicas que as diferenciam das demais porções da coluna vertebral. O complexo occipito-atlanto-axial é formado por um conjunto de cinco articulações sinoviais: duas articulações atlanto-occipitais, entre os côndilos occipitais e as superfícies superiores das massas laterais do atlas; duas articulações atlanto-axiais laterais, entre as superfícies inferiores das massas laterais do atlas e os processos articulares do odontóide, e uma articulação atlanto-axial mediana anterior, entre a face anterior do processo odontóide e a face interna do arco anterior do atlas. Posteriormente ao odontóide, existe um espaço sinovial, descrito por alguns autores como uma sexta articulação sinovial: a articulação atlanto-axial mediana

posterior, entre a margem posterior do odontóide e o ligamento transverso do atlas (Resnick D. 1985) (Figuras 29 e 30). A composição de articulações sinoviais e o formato único das estruturas ósseas envolvidas conferem à junção craniocervical maior amplitude e liberdade de movimento.



**Figura 29- Reconstrução volumétrica coronal da JCC a partir de aquisição multislice.**

Os côndilos occipitais (co) articulam-se às massas laterais de C1 (ml) através das articulações atlanto-occipitais (setas). Inferiormente, observam-se as articulações atlanto-axiais laterais (pontas de seta) formada pela relação entre massas laterais de C1 e as superfícies articulares laterais de C2.



**Figura 30- Reconstrução sagital volumétrica da JCC.** O processo odontóide (od) articula-se anteriormente ao arco anterior de C1, através da articulação atlanto-occipital anterior (seta). É descrito outro espaço sinovial (estrela) delimitado posteriormente pelo ligamento transverso. Esse espaço não é identificado nesse tipo de aquisição por ser delimitado por uma estrutura com atenuação de tecidos moles (ligamento transverso).

Durante muito tempo, discutiu-se a classificação morfológica e funcional das articulações atlanto-axiais laterais. Por se tratarem de articulações sinoviais, diversos anatomistas compararam essas estruturas às articulações interapofisárias, presentes nos demais níveis da coluna vertebral (Halla e Hardin, 1987). Porém, o formato e a orientação das primeiras vértebras cervicais (C1 e C2) determinam um conjunto articular único, com função e biomecânica diferenciada. O atlas (C1) é composto por duas massas laterais conectadas por dois arcos, anterior e posterior, com ausência de corpo vertebral. A carga axial imposta a JCC não é transmitida para a coluna cervical através de sincondroses (discos intervertebrais) como normalmente observam-se nos demais níveis vertebrais. Nessa topografia, sincondrose é substituída por articulações sinoviais.

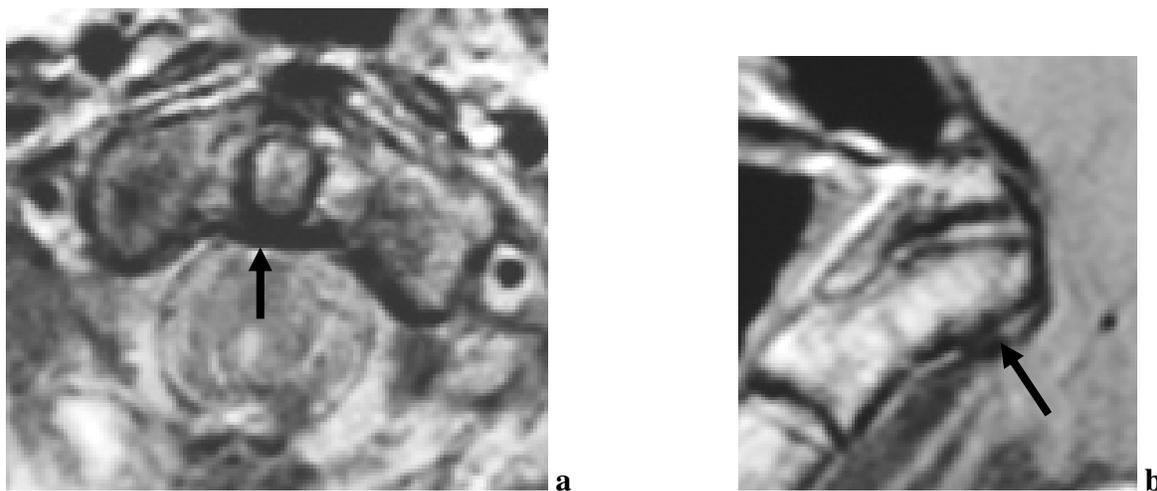
Apesar de histologicamente as articulações sinoviais atlanto-occipitais e atlanto-axiais se assemelharem às demais articulações interapofisárias, a orientação espacial na JCC é especializada. Nas demais porções da coluna vertebral, as articulações sinoviais interapofisárias localizam-se na coluna posterior, compondo o arco neural. Na coluna cervical, elas possuem orientação coronal oblíqua, formando dois pilares laterais ao canal medular (Resnick D. 1985). Na JCC, as articulações sinoviais localizam-se na coluna anterior, com orientação coronal, nas quais as facetas articulares atlanto-occipitais e atlanto-axiais compõem um conjunto especializado morfológica e mecanicamente.

Os côndilos occipitais são proeminências ósseas de formato oval localizadas lateralmente ao forame magno, com orientação discretamente convergente no sentido pósterio-anterior. Sua superfície articular forma uma face convexa, repousando sobre as superfícies articulares superiores do Atlas que, apesar de serem levemente convexas, são relativamente mais planas que os côndilos occipitais, formando uma superfície articular não congruente e com alta mobilidade. As articulações atlanto-occipitais, no plano coronal, possuem orientação convergente no sentido crânio-caudal, formando um ângulo inferior a  $140^\circ$ , na população normal. Essa orientação é importante para a manutenção da mobilidade fisiológica e estabilidade desse segmento (Resnick Donald e Kransdorf 2005).

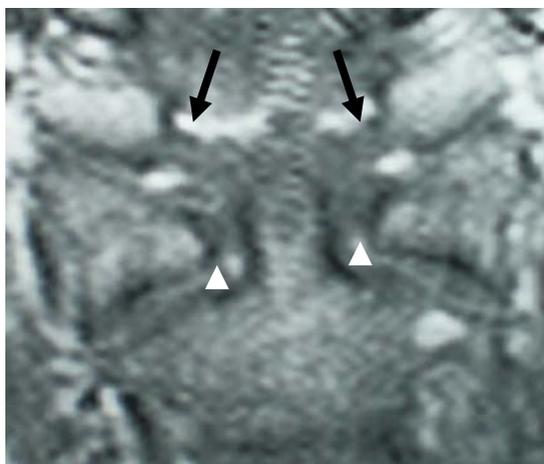
As características intrínsecas das articulações sinoviais, somada à relativa incongruência das superfícies ósseas da JCC e a cápsulas articulares tipicamente frouxas conferem grande amplitude e diversidade de movimentos às articulações atlanto-occipitais e atlanto-axiais (Berlemann et al. 2002).

Os movimentos da cabeça sobre a coluna cervical derivam de combinações de flexão-extensão (anteroposterior e laterolateral) e rotação. Segundo estudos cinemáticos de Panjabi et al. (1988), a maior amplitude e liberdade de movimentos articulares decai sobre as articulações atlanto-axiais, destacando-se o movimento de rotação do atlas sobre o axis, permitindo cerca de 38,9° de rotação para cada lado. Na fase final da rotação da cabeça, um pequeno grau de rotação nas articulações atlanto-occipitais (cerca de 7,2°) é acionado para atingir a amplitude máxima de rotação na JCC. O movimento de extensão da cabeça determina maior movimentação sobre as articulações atlanto-occipitais, com amplitude média de 21° nesse eixo. Durante movimentos de extensão máxima da cabeça, existe movimentação de cerca de 10,9° sobre as articulações atlanto-axiais. Os movimentos de flexão e translação laterolateral demonstraram componentes mistos, com movimentação conjugada occipito-atlanto-axial.

A estabilidade e a modulação dos movimentos da JCC dependem da interação do occipício, atlas e axis com uma rede ligamentar específica, composta principalmente pelos ligamentos alares e o ligamento transverso (figuras 31 e 32). Compreender a anatomia dessas estruturas é fundamental para analisar a biomecânica dessa topografia, tanto para o diagnóstico de instabilidade quanto para o planejamento terapêutico (Dickman et al. 1991).



**Figura 31- Ligamento Transverso.** RM ponderada em T1. O ligamento transverso (setas) é uma estrutura com marcado hipossinal que abraça posteriormente o processo odontóide. Ele pode ser identificado com relativa facilidade tanto nos cortes coronais (a), quanto nos cortes sagitais (b).



**Figura 32- Ligamentos alares.** Corte coronal ponderado em T1 da JCC, ao nível do odontóide. Ligando o ápice do odontóide aos côndilos occipitais, observam-se os ligamentos alares (setas pretas), com segmentos aproximadamente simétricos, formando ângulo obtuso entre a porção direita e esquerda. Nos cortes coronais é ainda possível a identificação eventual das porções periféricas do ligamento transverso, inserindo-se nas massas laterais de C1 (pontas de setas brancas).

O ligamento transverso insere-se nos tubérculos das massas laterais de C1 e envolve o odontóide posteriormente (Cattrysse et al. 2007), e sua principal função é minimizar o deslocamento posterior do odontóide em relação ao Atlas, mantendo as dimensões do canal vertebral e do espaço liquórico.

Os ligamentos alares conectam o dente de C2 ao occipício. Sua exata inserção occipital é controversa na literatura. Alguns autores descrevem-na face anterolateral do forame magno (Dvorak e Panjabi 1987), enquanto outros relatam a inserção cranial na porção média do côndilo occipital (Krakenes et al. 2001). Estudos recentes concluíram existir grande variação anatômica na posição e orientação dos ligamentos alares e, embora predominantemente essas estruturas sejam orientadas posteriormente em relação ao plano sagital, existe um grande desvio angular na população, observando-se ligamentos alares com orientação vertical ou anterior. Apesar das variações, os seguimentos alares devem ser aproximadamente simétricos, em posição neutra (Cattrysse et al. 2007). Os ligamentos alares contribuem para a estabilidade rotacional do odontóide e da JCC, sendo que cada

ligamento alar minimiza o deslocamento do odontóide durante a rotação da cabeça para o lado contralateral (Fielding et al. 1976).

Cargas anormais impostas à JCC podem associar-se a lesão dos ligamentos alares e transversos. Fielding estimou que uma força média de 84 kgf possa romper o ligamento transversos. Após a ruptura do ligamento transversos, uma força de intensidade similar pode levar à lesão completa dos ligamentos alares remanescentes.

A integridade das estruturas ósseas e dos ligamentos da JCC é fundamental para a preservação dos movimentos fisiológicos e para a sustentação das estruturas neurais. As anomalias e malformações congênitas ou adquiridas podem associar-se à instabilidade crônica, com sobrecarga articular e esquelética. A alteração da configuração esquelética é potencialmente lesiva ao sistema nervoso central e às raízes neurais presentes nessa topografia.

O espectro das malformações da JCC possui variações qualitativas e quantitativas, com comprometimento variado do arcabouço esquelético e do sistema nervoso. Com o avanço dos métodos de imagem, muitos pacientes com sintomatologia crônica e inespecífica foram diagnosticados com malformações congênitas da JCC. Alguns desses indivíduos apresentam sintomas secundários à compressão do sistema nervoso central, estreitamento do espaço liquórico ou compressão vascular que se iniciam e progridem a partir da terceira ou quarta décadas de vida, observando-se quadros de cefaléia cervicogênica, parestesias dos membros superiores, sintomatologia de nervos cranianos, síncope, etc. Alguns pacientes podem apresentar distúrbios graves da marcha, com ataxia e até paraplegia e quadriplegia progressivas, com grau de comprometimento funcional variado (Smoker 2000). Algumas anomalias estruturais estão presentes ao nascimento, porém a perturbação da biomecânica e do desenvolvimento esquelético pós-natal pode acrescentar fatores patológicos e agravar o quadro clínico.

Reconhecer a morfologia e o funcionamento dinâmico normais na JCC e suas relações com o sistema nervoso é fundamental para o reconhecimento das possíveis malformações e para a compreensão do seu significado no conjunto de sintomas do paciente. O desenvolvimento da abordagem diagnóstica e do seguimento clínico apropriados é ainda um desafio que repercute no planejamento cirúrgico e na estratégia terapêutica desses pacientes.

## **2- OBJETIVOS**



1. Descrever as principais alterações morfológicas e antropométricas da JCC encontradas nos exames de ressonância magnética.
2. Correlacionar as alterações esqueléticas com o comprometimento do sistema nervoso central, discriminando a frequência e o grau das alterações morfológicas e antropométricas em relação ao grau de lesão tecidual.
3. Procurar e descrever indícios de instabilidade crônica e sobrecarga articular. Serão destacados deslocamento articular e sinais compatíveis com comprometimento articular degenerativo, nas imagens de RM.
4. Demonstrar aspectos eletrofisiológicos dos pacientes com malformações da JCC, baseando-se em estudos de potencial evocado auditivo do tronco cerebral (PEATC) de alguns pacientes selecionados, discutindo a importância e a aplicabilidade dos estudos eletrofisiológicos no diagnóstico e seguimento desses pacientes.
5. Discutir a implicância das alterações morfológicas na sintomatologia descrita para os pacientes com anomalias da JCC, destacando a importância do diagnóstico preciso, completo e detalhado para o planejamento terapêutico, clínico ou cirúrgico. Dessa maneira, discutir a possibilidade de propor uma estratégia diagnóstica específica para esses pacientes.



### **3- MATERIAL E MÉTODOS**



### **3.1- Avaliação das Imagens de Ressonância Magnética**

Foram avaliadas retrospectivamente 81 imagens de ressonância magnética realizadas no Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-UNICAMP, no período de 1998 a 2008.

Destas imagens, 61 foram obtidos de pacientes (26 do sexo masculino e 35 do sexo feminino) selecionados por apresentarem pelo menos uma malformação da JCC ou alteração antropométrica relacionada, com idades entre 11 e 81 anos (média: 44,1 anos; DP: 16,1). A suspeita clínica inicial não foi considerada para a seleção dos pacientes, levando-se em consideração apenas as alterações nas imagens para a inclusão na amostra. Os dados clínicos foram sumarizados posteriormente, através da revisão dos prontuários médicos e listados a seguir, não interferindo na avaliação das imagens.

Exceto por três pacientes assintomáticos, os quais realizavam controle de ressecção de tumores intracranianos, as principais indicações clínicas para os exames de imagem foram: alteração de sensibilidade (21 pacientes), alteração de força nos membros (20 pacientes), cefaléia e cervicalgia (17 pacientes), síndrome piramidal (13 pacientes), síndrome cerebelar (5 pacientes), alteração da mobilidade cervical (4 pacientes), paralisia facial (3 pacientes), alteração da sensibilidade facial (3 pacientes), alteração auditiva (3 pacientes), epilepsia (3 pacientes), tetraparesia (2 pacientes), tontura (2 pacientes), disfagia e disartria (1 paciente), nistagmo (1 paciente), hemiparesia (1 paciente) e síncope (1 paciente). Alguns pacientes apresentavam mais de um sintoma.

O grupo controle foi constituído de 20 imagens de RM de crânio e coluna cervicais, obtidas de pacientes (10 do sexo masculino e 10 do sexo feminino) sem qualquer tipo de malformação ou alteração antropométrica da base do crânio ou da JCC. Foram também excluídos os pacientes que apresentassem artrites inflamatórias, síndromes cromossômicas ou doenças do tecido conjuntivo que afetassem a composição e estrutura óssea, pacientes com traumatismo ou manipulação cirúrgica da coluna cervical alta, da JCC ou da fossa posterior. As idades variaram de 41 a 80 anos (média: 55,5 anos; DP: 11,8). A sintomatologia não foi considerada na seleção ou na avaliação dos controles.

As principais indicações clínicas para a avaliação dos exames de imagem no grupo controle foram: cervicalgia (10), cefaléia cervicogênica (8), neurotoxoplasmose (3), astrocitoma supratentorial (2), glioblastoma multiforme (1), meningioma na calota craniana (1).

As imagens foram avaliadas por três radiologistas, separadamente. As pequenas divergências foram reavaliadas em conjunto, atingindo consenso.

### **3.2- A técnica de imagem**

Por se tratar de um estudo retrospectivo, a técnica de imagem variou sutilmente, mas sempre incluiu aquisições multiplanares em T1 *Spin Echo* (T1SE) (tempo de repetição (TR): 520 a 650 ms; tempo de eco (TE): 12 a 16 ms) e T2 *Fast Spin Echo* (T2 FSE) (TR: 3900 a 7300 ms; TE: 126 a 128 ms), adquiridas em aparelho de RM com campo magnético de 2T. A espessura dos cortes variou de 3 a 6 mm e a matriz de reconstrução variou de 256 x 256 a 320 x 253.

Seqüências adicionais foram realizadas, de acordo com a suspeita clínica do paciente, porém não eram fundamentais para o estudo.

Todos os pacientes (100%) possuíam cortes sagitais da JCC, 56 (91,8%) possuíam cortes axiais e 50 pacientes (81,9%) possuíam cortes coronais. Todos os controles possuíam cortes sagitais e coronais da JCC. Apenas 2 pacientes (10%) do grupo controle não possuíam cortes axiais da JCC. Esses pacientes eram avaliados pela queixa de cervicalgia, e os cortes axiais iniciavam-se abaixo de C2. Em todas as imagens, pelo menos uma das seqüências em T2 abordava a JCC e possibilitava a avaliação de presença de alteração de sinal.

### **3.3- As alterações morfológicas e antropométricas**

As medidas antropométricas foram realizadas de maneira manual, através dos filmes das imagens de RM. Nesta etapa, foi priorizada a orientação do corte (sagital, coronal ou axial) que melhor abordava a medida antropométrica estudada, não havendo interferência da seqüência de ponderação (T1 ou T2).

Foram avaliadas as seguintes linhas e medidas craniométricas:

1. Ângulo clivuscanal (ACC), medido entre a linha de Wackenheim (que segue o contorno posterior do clivus) e a superfície anterior do canal cervical, nos cortes sagitais. Foram considerados normais ângulos entre 150° e 180°. Foi considerado reduzido ACC menor que 150°.
2. Linha de Chamberlain (LC), traçada entre o pólo superior do palato duro e o occipício (margem posterior do forame magno), no corte sagital mediano. Invaginação basilar (IB) foi considerada quando o odontóide ultrapassava superiormente por mais de 7 mm.
3. Dimensões do clivus, para a definição de Hipoplasia Basioccipital (HBO). Foram considerados normais clivus maiores ou iguais a 4,0 cm.
4. Ângulo de Welcher, determinado pelas linhas nasium-tubérculo anterior da sela túrcica e tubérculo-basion (margem anterior do forame Magno), no plano sagital. Foi considerada platibasia medida maior que 140°.
5. Ângulo atlanto-occipital (AAOc), traçado pela união das linhas paralelas ao espaço articular atlanto-occipital, no plano coronal. Foram considerados anormais ângulos maiores que 140° ou na presença de assimilação atlanto-occipital (AAO). Na presença de AAO bilateral, o AAOc foi considerado igual a 180°. Na presença de AAO unilateral, o ângulo foi estimado cruzando a linha que acompanha a articulação não assimilada e uma linha no plano horizontal.
6. Ângulo atlanto-axial (AAAx), traçado pela união das linhas paralelas ao espaço articular atlanto-axial, no plano coronal. Foram considerados anormais ângulos maiores que 140°.
7. Linha do forame magno, obtido pela união da extremidade inferior do clivus e a extremidade póstero-inferior do osso occipital (margem posterior do forame magno). Esse plano foi utilizado para a definição e gradação dos quadros de invaginação tonsilar.

Foram avaliadas também as incidências de:

1. Assimilação atlanto-occipital (AAO), quando não era identificado espaço articular nem cortical óssea entre o osso occipital e as massas laterais de C1. Foi classificada AAO bilateral ou simétrica, quando ambas as articulações atlanto-occipitais estavam assimiladas e AAO unilateral ou assimétrica, quando apenas um dos lados estava assimilado ou existia assimilação incompleta de um dos lados. Essa anormalidade foi avaliada preferencialmente no plano coronal, porém foi possível avaliar o espaço articular atlanto-occipital nos cortes sagitais. Esse plano foi utilizado para o acesso desse espaço nos indivíduos sem cortes coronais através da JCC e para completar a avaliação, nos casos duvidosos.
2. Hipoplasia Basioccipital (HBO), definida pela medida do clivus inferior a 4,0 cm.
3. Invaginação tonsilar (IT), quando as tonsilas cerebelares localizavam-se mais de 5 mm abaixo do forame magno.
4. Hipoplasia dos côndilos occipitais (HCO) foi considerada quando a medida do ângulo atlanto-occipital era maior que 140°.
5. Hipoplasia ou deformidade odontóide, pela redução visual do eixo longitudinal do processo odontóide de C2, somada a alteração morfológica do ápice, com afilamento ou deformidade.
6. Alterações de fusão do odontóide ou da primeira vértebra cervical, caracterizada pela presença de “os odontoideum” ou “condilus tertius”.
7. Malformações associadas, relatando principalmente a presença de anomalia de Klippel Feil e escoliose cervical.

### 3.4- A avaliação dos sinais de lesão do tecido neural

Para a avaliação e classificação do grau de lesão tecidual, os pacientes foram divididos em quatro grupos:

- **Grupo 1:** Pacientes com alterações antropométricas ou morfológicas, sem sinais de compressão significativa do neuro-eixo. Compressão significativa foi considerada quando havia concavidade no contorno das estruturas neurológicas compreendidas na JCC, pela impressão das estruturas ósseas ou vasculares próprias dessa topografia anatômica.
- **Grupo 2:** Pacientes com alterações antropométricas ou morfológicas, apresentando grau significativo de compressão neural, na topografia da JCC, sem alteração do sinal magnético, nas seqüências de TR longo.
- **Grupo 3:** Pacientes com as alterações apresentadas pelo grupo 2, que apresentassem elevação do sinal magnético no tecido neural em T2, secundário à compressão na JCC.
- **Grupo 4:** Pacientes com siringomielia, definida pela dilatação do canal central da medula, preenchida por material com características semelhantes ao líquido cefalorraquidiano, nas imagens de RM.

Para avaliação do grau e tipo de lesão do tecido neural era necessária pelo menos uma incidência em T2 ao nível da JCC.

### 3.5- Os sinais de instabilidade e comprometimento articular

A luxação atlanto-axial, com aumento do espaço entre o arco anterior de C1 e o odontóide, nos cortes sagitais da JCC, foi considerada sinal direto de instabilidade. Foram considerados aumentados, espaços C1-C2 maiores que 3 mm. Todas as aquisições das imagens por RM foram realizadas em repouso, em posição neutra.

O comprometimento articular crônico foi avaliado através da procura de sinais compatíveis com degeneração das articulações sinoviais da JCC, particularmente, as articulações atlanto-axiais anterior e laterais. Esses sinais foram considerados sinais indiretos de sobrecarga articular crônica. Os pacientes foram divididos em duas categorias:

- **Categoria 1: alteração leve.** Caracterizada pela presença de pequena quantidade de líquido no espaço articular, sem irregularidade significativa das superfícies articulares.
- **Categoria 2: alterações moderada a acentuada.** Caracterizada pela presença de irregularidade das superfícies articulares, com ou sem redução do espaço articular. Sinais de esclerose óssea, com hipossinal do osso subcondral foram encontrados nessa categoria.

Apesar de ter suas frequências absolutas e relativas contabilizadas, o acometimento articular leve (categoria 1), não foi considerado significativo ou sinal francamente compatível com alteração osteo-articular degenerativa. Os sinais encontrados na categoria 2 foram classificados como alterações significativamente compatíveis com acometimento articular degenerativo.

A avaliação das articulações atlanto-axiais laterais foi feita, preferencialmente, em cortes coronais, ponderados em T2. Quando não era possível avaliar nessa incidência os espaços C1-C2, os cortes sagitais eram utilizados. Sempre que possível, foi avaliada ao menos uma incidência ponderada em T2, abordando as articulações atlanto-occipitais, visualizadas principalmente nos cortes coronais e sagitais.

As articulações atlanto-axiais anteriores foram preferencialmente abordadas nos cortes sagitais, ponderados em T2.

Foram avaliadas as frequências das alterações degenerativas moderadas a acentuadas nas articulações atlanto-axiais anteriores e laterais e a média das idades dos pacientes com essas alterações, e comparadas com as frequências e médias de idade observadas nos controles. Na discussão, esses dados são comparados a dados obtidos da literatura médica especializada.

Embora frequentemente notada, não foi estabelecida metodologia específica para a quantificação e comparação das alterações de sinal do osso subcondral, pois a variação da espessura dos cortes e dos parâmetros de aquisição das imagens diminuem a especificidade e a comparabilidade para pequenas variações do sinal magnético nessas estruturas (Pfirrmann et al. 2001).

A integridade da estrutura ligamentar é fundamental para a estabilidade articular da JCC. Apesar de a RM possibilitar a avaliação dos ligamentos alares e transversos, a variação da espessura e da orientação dos cortes limita a avaliação comparativa e detalhada dessas estruturas. Portanto, não foi estabelecida metodologia específica para a avaliação dos ligamentos, porém alguns comentários ilustrativos a respeito dessas estruturas aparecem em casos específicos.

### 3.6- A avaliação eletrofisiológica

O estímulo sonoro, apresentado a um dos condutos auditivos externos do indivíduo, determina a formação de cinco ondas de potenciais de ação da via auditiva no tronco cerebral. As ondas são numeradas de I a V (algarismos romanos) e representando a atividade elétrica em topografia ascendente na via auditiva do tronco cerebral (Figura 33):

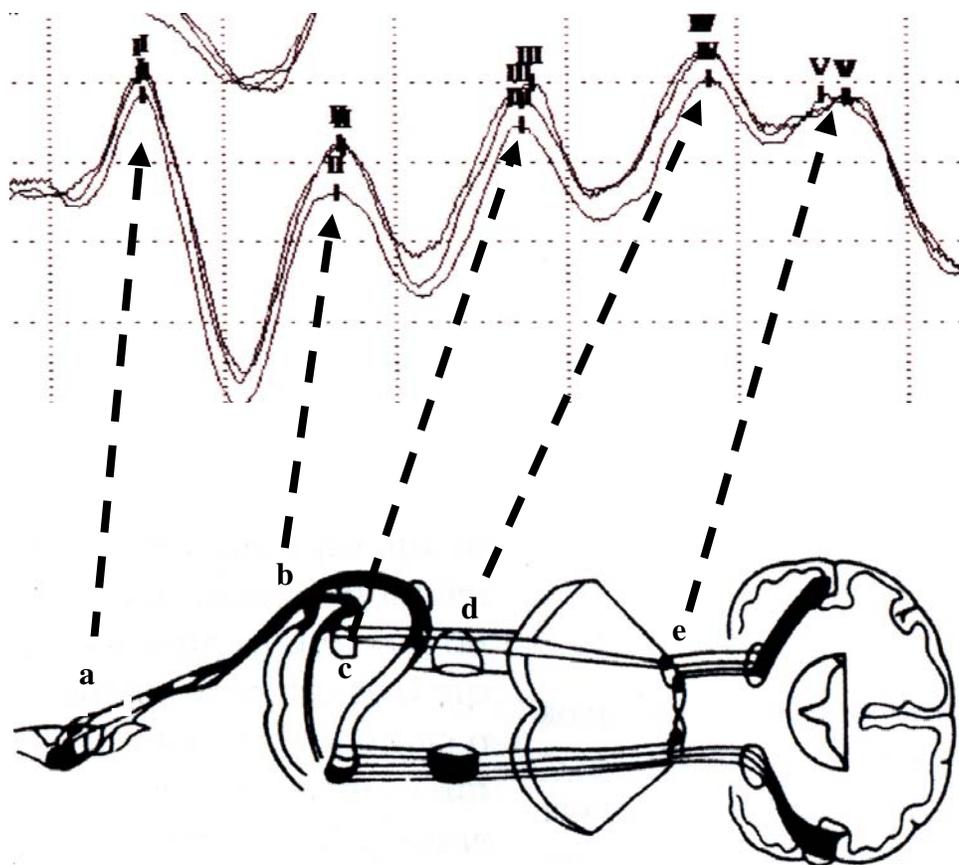
- **Onda I:** ativação da cóclea.
- **Onda II:** ativação do nervo auditivo e porção ventral do núcleo coclear.
- **Onda III:** ativação do núcleo olivar superior no bulbo (medula oblonga).
- **Onda IV:** ativação do núcleo do lemnisco lateral na porção média/superior do tronco cerebral.
- **Onda V:** ativação do colículo inferior, localizado no mesencéfalo.

Os principais núcleos neuronais de condução precoce da via auditiva encontram-se no tronco cerebral, observando-se duas ondas periféricas (I e II) e três ondas centrais (III a V) que caminham da porção inferior do tronco cerebral até o limite superior, do bulbo ao mesencéfalo. As latências das ondas I a V e a metodologia de avaliação por eletrodos de superfície são bem estabelecidas e estudadas, desde antes da década de 1970 (Pinto CL, 2006). A rapidez das ondas auditivas do tronco cerebral possibilita o diagnóstico de pequenas alterações na neurofisiologia através de alterações nas latências nos potenciais de ação e nos intervalos interpicos. A localização das ondas e dos intervalos acometidos

possibilita a aferição do nível provável da lesão neurológica. Essas características fazem do potencial evocado auditivo do tronco cerebral (PEATC) um bom marcador fisiológico da atividade normal do tronco cerebral e um bom instrumento na triagem de lesões.

Foram avaliados 8 pacientes com anomalias da JCC, 5 mulheres, 3 homens com idades entre 33 e 58 anos (média: 47,8 anos; DP: 7,52):

- **Pacientes 1 e 2:** Presença de anomalia da JCC, sem compressão do tecido neural.
- **Paciente 3:** Presença de anomalia da JCC, com compressão do tecido neural e elevação do sinal tecidual em T2. No momento da avaliação eletrofisiológica, este paciente não havia sido submetido a cirurgia para descompressão dos tecidos na JCC.
- **Paciente 4:** Os exames de imagem deste paciente apresentavam as mesmas características pré-operatórias do paciente 3, porém este paciente havia sido submetido a descompressão cirúrgica da JCC um ano antes da avaliação eletrofisiológica.
- **Pacientes 5 a 8:** Pacientes com siringomielia. Esses quatro pacientes haviam sido submetidos a cirurgias de descompressão da fossa posterior, antes da avaliação eletrofisiológica.



**Figura 33- A via auditiva do tronco cerebral.** O desenho esquemático representa a via auditiva desde as ondas de potencial de ação periféricas (ondas I e II), refletindo a ativação da cóclea (a) e do núcleo coclear (b), respectivamente, até as ondas próprias do tronco cerebral (III, IV e V). Essas últimas refletem, respectivamente, a ativação do complexo olivar superior (c) no bulbo, do núcleo do lemnisco lateral (d) na porção superior da ponte e do colículo inferior (e), no mesencéfalo.

Um dos indivíduos (paciente 8) teve a avaliação do ouvido direito excluída. Esse indivíduo apresentava seqüela de otite média deste lado, com destruição da membrana timpânica e posterior timpanoplastia, apresentando perda auditiva condutiva neste lado, o que prejudicou as aquisições do PEATC. O paciente apresentava audição normal à esquerda.

Apesar das latências absolutas das ondas I a V e das latências interpico da população normal serem bem estabelecidas, foram realizadas avaliações de PEATC de 8 indivíduos jovens (5 mulheres, 3 homens; média de idade: 27 anos; DP: 5,2 anos), sem alterações auditivas e sem anomalias conhecidas da JCC, como grupo controle, a fim de minimizar possíveis variações secundárias às características intrínsecas do aparelho de estímulo e aquisição e da técnica aplicada. As variâncias observadas no grupo controle do estudo foram comparadas às médias populacionais obtidos de dados da literatura médica especializada, não sendo observadas diferenças significativas entre o grupo controle do estudo e as médias populacionais.

Em cada paciente e indivíduo do grupo controle foram realizadas pelo menos três seqüências de aquisição de PEATC consecutivas. As aquisições e aferições foram realizadas em aparelho de eletrodiagnóstico Neuropack B JB 442-B, da marca Nihon Kohden.

Os exames foram realizados em ambiente silencioso, apresentado-se estímulos tipo “click” a um dos ouvidos, na intensidade de 60 a 65db acima do limiar acústico do indivíduo, na frequência de 10Hz. No pavilhão auditivo contralateral, foi apresentado um ruído branco de mascaramento, com intensidade 40 a 50db abaixo da intensidade do estímulo.

Foram aplicados filtros de baixa (10Hz) e alta (3kHz) frequência para minimizar interferências e artefatos nessas faixas.

Os eletrodos superficiais de captação foram posicionados nos lobos auriculares bilateralmente, definindo o canal 1 (A1) no lado esquerdo e o canal 2 (A2), no lado direito. Os eletrodos ativos tiveram como referência Cz, no centro do crânio (Sistema Internacional 10-20). O eletrodo “terra” foi posicionado em Fz.

As respostas foram gravadas nos canais 1 e 2 (A1 e A2), simultaneamente. Após o término das aquisições com estímulo unilateral, o lado do estímulo foi invertido, e foram realizadas mais três séries para o ouvido contralateral.

Foram medidas as latências absolutas das ondas I, III, IV e V e dos intervalos I-III, I-IV e I-V, comparando-as com os valores obtidos nos indivíduos controle.

Como observado na figura 33, quando o potencial elétrico atinge o núcleo olivar inferior, uma porção de suas fibras faz sinapse com o lado contralateral. A partir desse ponto, as ondas dos potenciais de ação são captadas bilateralmente, após estímulo unilateral. A rapidez dessa conexão é da ordem de microssegundos, não sendo suficiente para originar defasagem significativa nas ondas contralaterais<sup>1</sup>. Foi realizada a medida das latências das ondas V entre o lado do estímulo e o contralateral, para detectar aumentos na defasagem entre esses dois pontos. A importância fisiológica desses sinais será discutida posteriormente.

---

<sup>1</sup> <http://thalamus.wustl.edu/course/audvest.html>



## **4- ANÁLISE ESTATÍSTICA**



## A) Variáveis qualitativas

Alterações morfológicas:

- Assimilação atlanto-occipital (AAO)
- Ângulo clivuscanal (ACC) reduzido
- Invaginação basilar (IB)
- Invaginação Tonsilar (IT)
- Hipoplasia basioccipital (HBO)
- Hipoplasia dos côndilos occipitais (HCO)
- Hipoplasia do odontóide
- Platibasia

Comprometimento do SNC:

- Presença de compressão do eixo-neural
- Presença de elevação do sinal em T2 do tecido neural
- Presença de siringomielia

Acometimento articular degenerativo ou biomecânico:

- Articulação normal
- Alteração articular leve (categoria 1)
- Alteração articular moderada a acentuada (categoria 2)
- Luxação articular

Foram avaliadas as frequências absolutas e relativas de cada uma das variáveis qualitativas. Foram determinados conjuntos e categorias de alteração para avaliar a interdependência desses fatores. Utilizou-se o teste exato de Fischer para a análise das amostras.

## **B) Variáveis quantitativas**

- Idade

Alterações antropométricas:

- AAOc e AAAX
- ACC
- Ângulo de Welcher
- Medida da distância entre a LC e o ápice do odontóide (grau de IB)
- Medida da distância do forame Magno e a ponta distal da tonsila cerebelar (grau de IT)
- Medida do clivus

Parâmetros eletrofisiológicos:

- Latências isoladas das ondas I a V
- Intervalos I-III, I-IV, I-V e III-V
- Variação da latência da onda V entre o lado estimulado e o contralateral

Foram calculados as médias e os desvios padrão de cada uma das variáveis. Para a avaliação de diferenças entre grupos e categorias foi realizada a análise das variâncias pelo método ANOVA, considerando-se variações significativas com  $p < 0,05$ .

Em algumas situações selecionadas, foram realizados cálculos de funções lineares para a avaliação da interdependência de duas variáveis quantitativas. Nesses casos foram considerados os coeficientes de regressão linear, o intercepto e a tangente da curva, tendo sido avaliados o grau de significância estatística de cada um deles.

## **5- RESULTADOS**

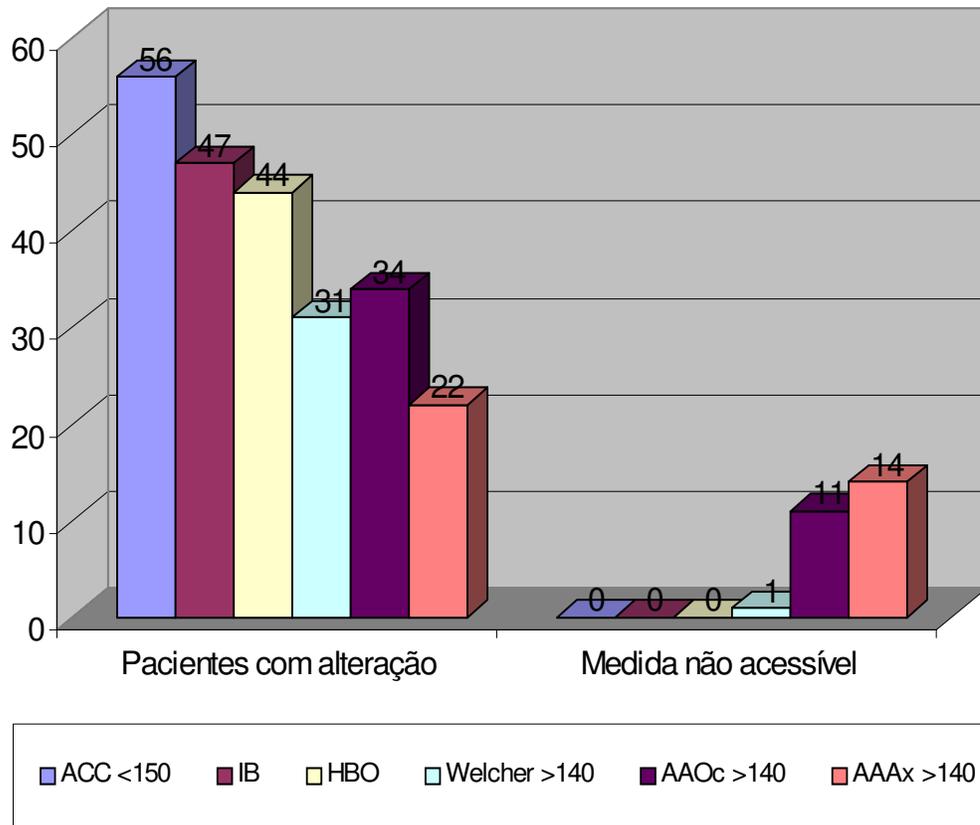


## 5.1- As alterações morfológicas e antropométricas da JCC

As frequências absolutas das alterações antropométricas observadas no grupo de pacientes com anomalias da JCC estão ilustradas no gráfico 1. A alteração mais frequente foi a redução do ângulo clivus-canal (ACC), observada em 56 pacientes (91,8%), seguida pela invaginação basilar (IB), observada em 47 pacientes (77,04%) e pela hipoplasia basioccipital (HBO) (44 pacientes, 72,1%). Um pouco menos frequentes, mas também significativamente presentes foram as frequências de aumento do ângulo de Welcher ( $>140^\circ$ ) (31 pacientes, 50,8%), aumento do ângulo atlanto-occipital (AAOc) (34 pacientes, 55,7%) e aumento do ângulo atlanto-axial (AAAx) (22 pacientes, 36,06%).

Não houve limitações para as aferições das três primeiras referências antropométricas citadas (ACC, IB e HBO), pois todos os exames de imagem avaliados possuíam seqüências de imagem no plano sagital, que possibilitava boa visualização dos ângulos e linhas necessárias para essas medidas. Apenas em um paciente não foi possível acessar o ângulo de Welcher, para a definição de platibasia. Esse indivíduo possuía exame de RM com técnica para coluna cervical, no qual o campo de visão não incluiu a fossa craniana anterior, sendo interrompido ao nível da sela túrcica. Porém, essa medida única não era capaz de proporcionar alterações significativas nas frequências observadas.

As aferições dos AAOc e AAAX podem ter sido subestimadas pela falta de seqüências de imagem no plano coronal, em alguns pacientes. Caso todos os pacientes cujas medidas não eram acessíveis tivessem ângulos alterados, a alteração do AAOc poderia aumentar significativamente em 18%, e do AAAX poderia aumentar em 23,04% ( $p= 0,039$  e  $0,0181$ , respectivamente).

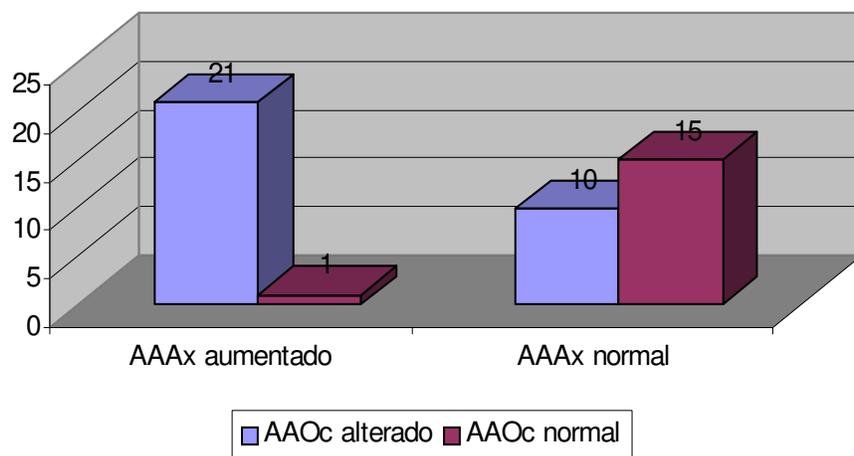


**Gráfico 1- Frequência absoluta das principais alterações antropométricas encontradas nos pacientes.** No grupo de colunas à esquerda observam-se as frequências das alterações antropométricas observadas nos pacientes com medições acessíveis, pela técnica de imagem utilizada. As colunas são discriminadas por cores, classificadas pelas alterações antropométricas (legenda à direita). O grupo de colunas à direita ilustra a o número de pacientes nos quais não foi possível avaliar algum parâmetro antropométrico, pela técnica utilizada. Essa limitação foi classificada em colunas pela característica não acessível, com as mesmas cores utilizadas para as colunas à esquerda.

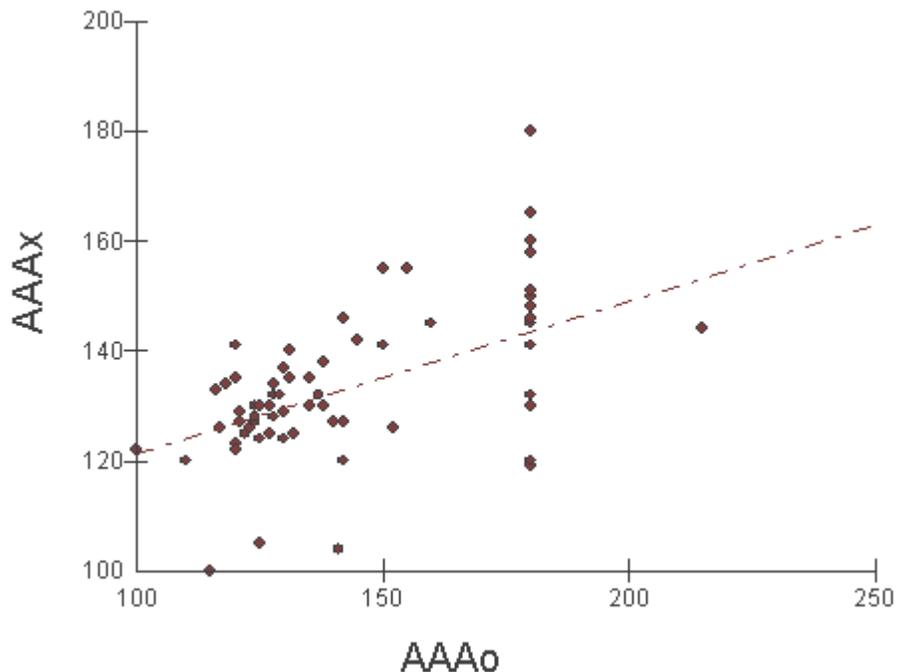
Apesar das medidas do AAOc e do AAx serem ambas medidas no plano coronal, observa-se que em um número ligeiramente maior de pacientes não foi possível acessar o AAx. Em uma porcentagem dos pacientes, os cortes coronais foram obtidos de exames de RM de crânio e, em três pacientes, o campo de visão, apesar de abordar a articulação atlanto-occipital, não incluía as articulações atlanto-axiais, que possuem localização inferior.

Quando avaliados conjuntamente, observa-se uma relação entre os ângulos atlanto-occipitais e atlanto-axiais. Primeiramente, a frequência de ângulos atlanto-axiais mais obtusos acontece com maior frequência nos casos em que foi observada alteração do ângulo atlanto-occipital ( $p= 0,0001$ ) (Gráfico 2). Observou-se que 95,45% dos indivíduos (21) com aumento do ângulo atlanto-axial apresentavam concomitantemente alteração do ângulo atlanto-occipital. A avaliação quantitativa dos AAOc e AAx permitiu o traçado de uma curva de regressão linear com coeficiente de regressão positivo, demonstrando correlação entre o aumento do AAOc e o aumento progressivo do AAx ( $p<0,0001$ ) (Gráfico 3). Os valores medidos no grupo controle foram incluídos na execução do cálculo da função demonstrada.

É necessário salientar que os ângulos atlanto-occipitais foram considerados alterados quando os mesmos mediam mais de  $140^\circ$  ou quando se observou assimilação atlanto-occipital (AAO). Nos casos de assimilação bilateral, o ângulo foi considerado  $180^\circ$ . Foi observada AAO em 26 dos 34 casos de alteração do AAOc (76,4%), sendo bilateral em 17 casos (65,4%) e unilateral ou assimétrica em 9 casos (36,6%).



**Gráfico 2- Relação entre a alteração do ângulo atlanto-occipital e o aumento do ângulo atlanto-axial.** Nos pacientes que apresentaram aumento do AAx (colunas da esquerda), a grande maioria (21 pacientes, 95,5%) apresentou alteração concomitante do AAOc. Apenas 1 paciente (4,5%) apresentou AAOc normal. Dos pacientes com AAx normal (colunas da direita), houve uma variação maior dos ângulos AAOc, porém a maioria (15 pacientes, 60%) apresentou essa medida normal, observando-se ângulos anormais em 10 pacientes (40%). Para a avaliação dessa correlação foram excluídos os pacientes nos quais os ângulos atlanto-axiais não foram acessíveis ( $p < 0,05$ ).



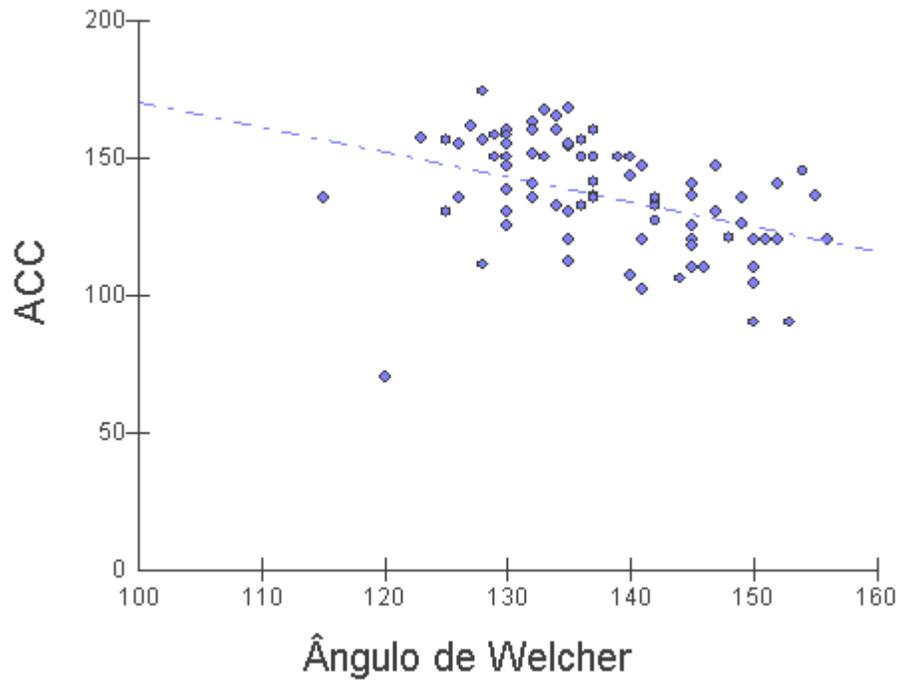
**Gráfico 3- Ângulo atlanto-axial (AAAx) x ângulo atlanto-occipital (AAOo) (Regressão linear).** Representação gráfica da função linear  $y = a + bx$ , onde  $y$  (AAAx) está em função de  $x$  (AAOo), com intercepto ( $a$ ) em 93,163 e coeficiente de regressão ( $b$ ) igual a 0,279. A tangente da curva ascendente é positiva ( $t = 4,976$ ), demonstrando aumento do ângulo atlanto-axial em função do aumento do ângulo atlanto-occipital. Os coeficientes da função encontram-se dentro do intervalo de confiança de 95%, com  $p < 0,0001$ .

Outra importante correlação antropométrica encontrada nos pacientes com anomalias da JCC foi a redução do ângulo clivuscanal nos pacientes com platibasia. Nesses pacientes foi observado que a planificação da base do crânio estava correlacionada à orientação mais horizontal do clivus, determinando aumento do ângulo de Welcher (Gráfico 4).

As medidas dos ACC nos pacientes com platibasia (média: 122,03; DP: 14,43) apresentaram médias e variâncias significativamente inferiores aos pacientes sem platibasia (média: 134,33; DP: 17,01) ( $p = 0,0028$ ) (Gráfico 5).

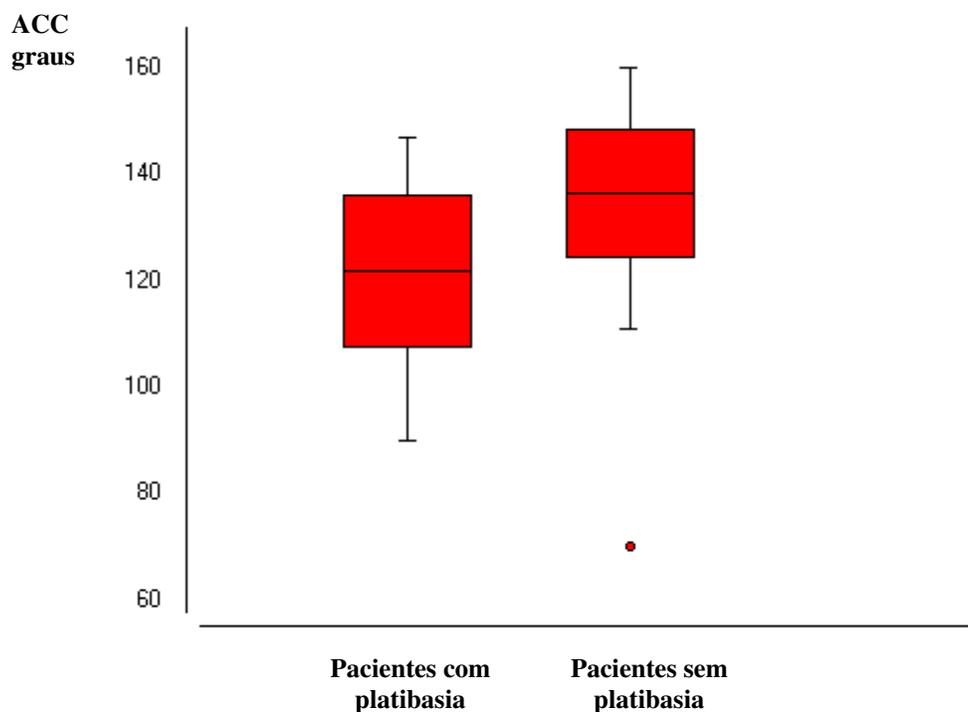
Apesar dessa relação, a platibasia esteve presente em apenas 50,8% dos pacientes, enquanto que a redução do ângulo clivuscanal é uma alteração mais prevalente, observada em 91,8% dos pacientes, ou seja, 46,4% (26) dos pacientes que apresentam redução do ACC não apresentam platibasia associada. Além disso, é possível encontrar ACC bastante reduzidos nos pacientes sem platibasia (Gráfico 6).

Esses resultados devem levantar algumas observações. A primeira é que, em alguns casos, a orientação mais horizontalizada do odontóide não é suficiente para determinar o aparecimento de platibasia, associando-se a ACC levemente reduzidos. A segunda é que, nos casos em que se encontram ACC acentuadamente reduzidos, na ausência de platibasia, outros fatores devem influir nessa medida. Como o ACC é composto pela linha de Wackenheimer, que acompanha o clivus, e pela linha de orientação longitudinal do canal medular, que acompanha a margem posterior do odontóide, alterações na posição do odontóide, seja pela invaginação basilar, desvios ou outras anomalias dessa estrutura podem preponderar em alguns casos.

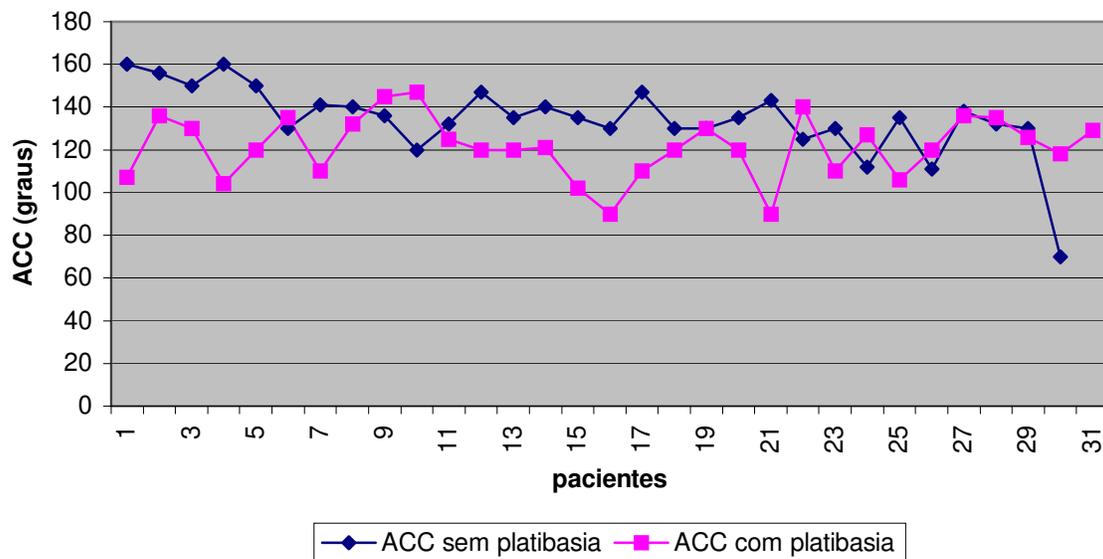


**Gráfico 4- Ângulo clivuscanal (ACC) x ângulo de Welcher (Regressão linear).**

Representação gráfica da função  $y = a + bx$ , onde o ACC (y) está em função do ângulo de Welcher (x), com intercepto (a) em 261,22 e coeficiente de regressão (b) igual a  $-0,91$ . A tangente da função descendente é negativa ( $t = -3,96$ ), demonstrando correlação entre os maiores ângulos de Welcher e a redução do ACC. Os coeficientes da equação encontram-se dentro do intervalo de confiança de 95%, com  $p < 0,0001$ .

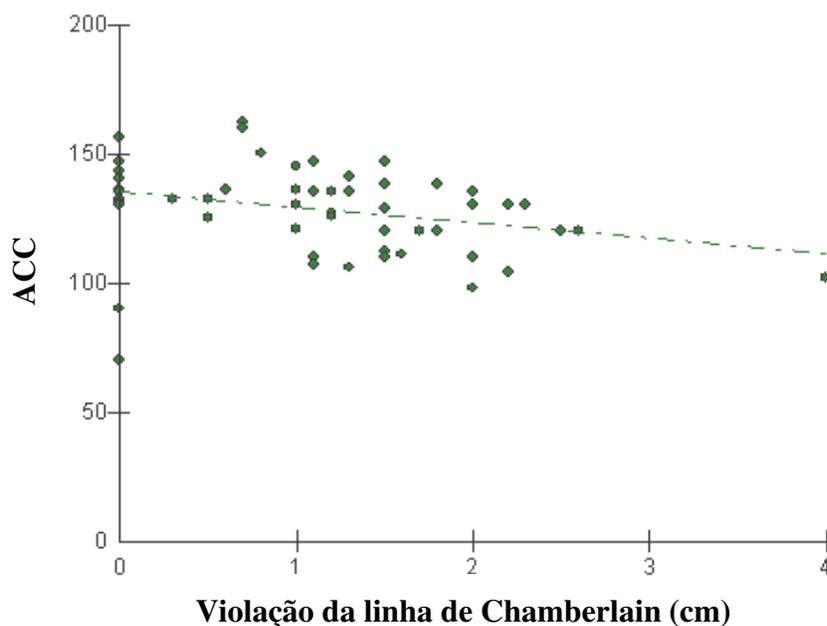


**Gráfico 5- Comparação das médias e desvios padrão dos ACC entre os pacientes com e sem platibasia.** A linha preta no centro das caixas (Box) representa a média dos ACC. Cada metade dos retângulos coloridos representa um desvio padrão acima e abaixo da média. A caixa da esquerda foi obtida a partir dos valores dos ACC dos pacientes com platibasia e a caixa da direita, dos pacientes sem platibasia. As linhas perpendiculares delimitam o valor máximo e mínimo em cada grupo. E o ponto inferior no grupo da direita indica um único valor excêntrico. A partir do gráfico, observa-se que as medidas nos grupos diferem significativamente, sendo menores nos pacientes com platibasia. Porém existe uma variação das medidas nos grupos demonstrada pelos seus desvios padrão e pelo intervalo máximo-mínimo.



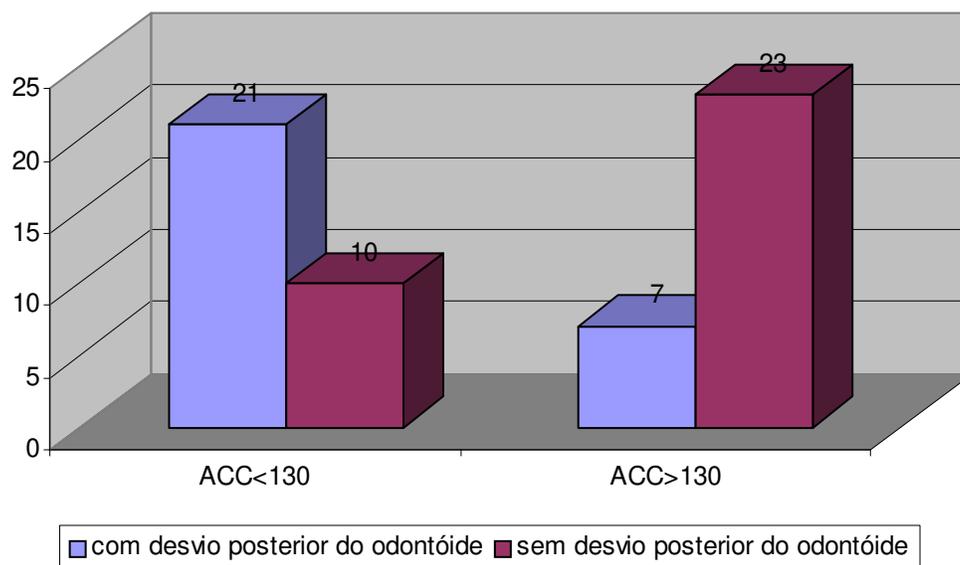
**Gráfico 6- Distribuição dos ACC nos pacientes com e sem platibasia.** Os pontos em azul representam as medidas dos ACC nos pacientes sem platibasia, e os pontos em rosa representam as medidas dos ACC nos pacientes com platibasia. Apesar das medidas em rosa serem predominantemente menores que as em azul, observa-se grande variação, com sobreposição das linhas em alguns momentos, e até inversão. Esses resultados sugerem que, apesar da platibasia associar-se à redução do ACC, outros fatores devem influir nessa medida e nessa alteração antropométrica.

De fato, quando se analisa a relação entre o ACC e o grau de violação da linha de Chamberlain, isto é, o grau de invaginação basilar (IB) percebe-se que existe uma correlação estatística entre os maiores graus de IB e os menores ACC, como demonstrado no gráfico 7.



**Gráfico 7- Ângulo clivuscanal (ACC) x Invaginação basilar (IB).** Representação gráfica da função  $x = a + bx$ , na qual o ACC (y) está em função do grau de violação da linha de Chamberlain (x), com o intercepto (a) em 134,93 e o coeficiente de regressão (b) igual a  $-5,85$ . A tangente negativa da curva descendente ( $t = -2,33$ ) indica que o aumento da violação da linha de Chamberlain, ou seja, a elevação do odontóide, correlaciona-se com redução do ACC. Os coeficientes da função encontram-se dentro do intervalo de confiança de 95%, com  $p = 0,022$ .

Outra evidência da influência do posicionamento do odontóide na medida do ACC é a maior frequência de desvio posterior do odontóide nos pacientes com ACC menor que 130°, comparado com os demais pacientes (gráfico 8).

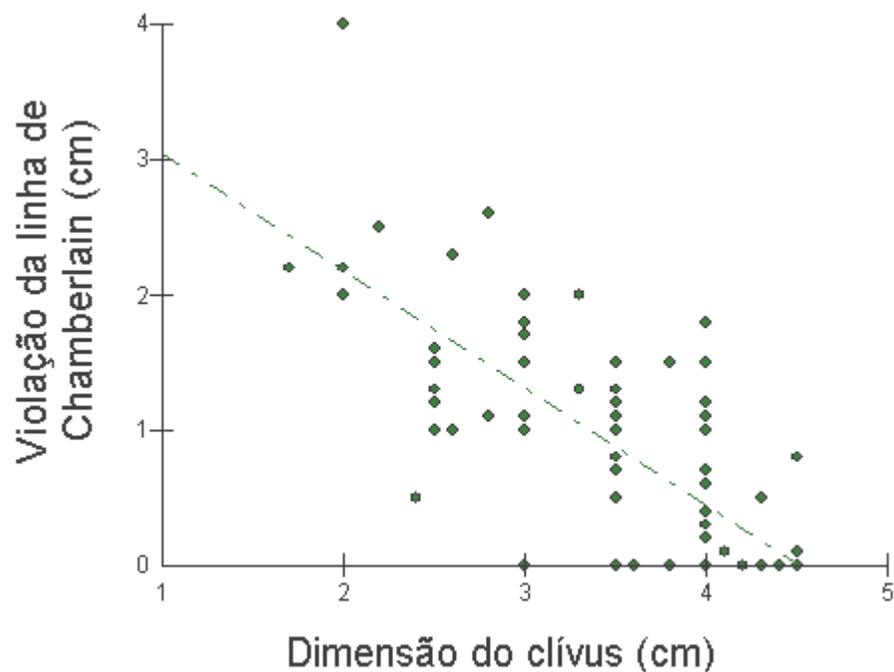


**Gráfico 8- O desvio posterior do odontóide e redução do ACC.** As colunas da esquerda representam as frequências absolutas de pacientes com e sem desvio posterior do odontóide quando o ACC mediu menos que 130°. À direita, as mesmas frequências nos pacientes nos quais os ACC mediram mais que 130°. A legenda à direita do gráfico demonstra as cores de preenchimento de cada categoria. Observa-se uma frequência significativamente maior de desvio posterior do odontóide nos pacientes com ACC inferior a 130° ( $p = 0,0008$ ).

Dessa maneira, é possível concluir que o ACC é influenciado pela combinação da angulação horizontal do clivus e a orientação vertical do odontóide.

A inter-relação antropométrica entre o clivus e o odontóide é também evidenciada pelo grau de dependência do posicionamento longitudinal do ápice de C2 em função das dimensões do basioccipital. Comparando-se as medidas obtidas nessas

duas variáveis antropométricas, percebe-se que quanto menor as dimensões do clivus, ou seja, do basioccipital, maior o grau de violação da linha de Chamberlain, com maiores graus de IB (Gráfico 9).



**Gráfico 9- Invaginação basilar (IB) x Hipoplasia Basioccipital (HBO).** Representação gráfica da função  $y = a + bx$ , na qual o grau de violação da linha de Chamberlain (y) está em função da dimensão do clivus (x), com o intercepto (a) em 3,90 e o coeficiente de regressão (b) igual a  $-0,86$ . A tangente negativa da curva descendente ( $t = -9,79$ ) indica que o grau de violação da linha de Chamberlain e, portanto, de IB, é inversamente proporcional à dimensão do clivus. Ou seja, quanto mais intensa é a HBO, maior a IB.

As anormalidades antropométricas definem algumas das alterações morfológicas da JCC, como a HBO, IB e platibasia (Welcher maior que 140°) e hipoplasia dos côndilos occipitais (AAOc maior que 140° ou associada a assimilação AAOc). Observam-se outras alterações ósseas da JCC e patologias da coluna cervical associadas às alterações antropométricas. As freqüências das anomalias da JCC observadas na amostra de pacientes estão ilustradas na tabela 1. As alterações morfológicas mais freqüentes foram a IB (47 pacientes, 77%), seguida pela HBO (44 pacientes, 72,1%), platibasia (29 pacientes, 47,5%) e AAO (26 pacientes, 42,6%). Alterações morfológicas mais raras foram observadas em alguns pacientes da amostra: HCO (9 pacientes, 14,8%) condilus tertius (3 pacientes, 4,9%), hipoplasia odontóide (3 pacientes, 4,9%), os odontoideum (1 paciente, 1,6%) e ausência do arco posterior de C1 (1 paciente, 1,6%). Dessas anomalias menos freqüentes, um dos pacientes apresentou, concomitantemente, condilus tertius e hipoplasia odontóide. Apenas 9 pacientes (14,7%), apresentaram anomalias isoladas. Todos os demais (89,3%) tiveram duas ou mais dessas anomalias associadas.

**Tabela 1-** Resumo das alterações morfológicas da JCC

	<i>IB</i>	<i>HBO</i>	<i>Platibasia</i>	<i>AAO</i>	<i>HCO</i>	<i>Condilus tertius</i>	<i>Hipoplasia do odontóide</i>	<i>Os odontoideum</i>	<i>Ausência do arco posterior de C1</i>
Número de pacientes	47	44	29	26	9	3	3	1	1
Porcentagem da amostra	77.0%	72.1%	47.5%	42.6%	14.8%	4.9%	4.9%	1.6%	1.6%

Foram observadas algumas patologias da coluna cervical associadas às malformações da JCC. Observou-se cifose cervical em 2 pacientes (3,3%) e escoliose cervical em 7 pacientes (11,5%). Anomalia de Klippel Fiel foi observada em 2 pacientes (3,3%). Um paciente (1,6%) apresentou Hemivértebra em C3, com escoliose cervical

associada e em outro (1,6%), foi evidenciada deformidade da lâmina de C3, com compressão medular posterior. Em três pacientes (4,9%), foi observada hipoplasia dos arcos posteriores (Tabela 2).

**Tabela 2-** Patologias da coluna cervical associadas às anomalias da JCC

	<i>Cifose cervical</i>	<i>Escoliose cervical</i>	<i>Klippel Feil</i>	<i>Hemivértebra C3</i>	<i>Hipoplasia de arco posterior</i>	<i>Deformidade da lâmina de C3</i>
Número de pacientes	2	7	2	1	3	1
Porcentagem da amostra	3.30%	11.5%	3.3%	1.6%	4.90%	1.60%

Embora o tamanho da amostra seja suficientemente representativo das anomalias da JCC e de algumas patologias da coluna vertebral associadas, e embora a técnica das imagens adquiridas tenha sido satisfatória para a avaliação da maioria das anormalidades esqueléticas encontradas nesses pacientes, devem-se destacar algumas limitações, impostas pelo desenho do estudo retrospectivo, com variações nas técnicas de imagem.

Dos pacientes avaliados, 19 (31,1%) não possuíam exame de RM direcionado para o estudo da coluna cervical. Em uma porcentagem desses pacientes (8 pacientes; 42,1%), foi possível acessar radiografias de coluna cervical para a avaliação de tortuosidades e malformações ósseas associadas, porém em 11 pacientes (18,0% do total da amostra), a falta de exames direcionados para a avaliação da coluna cervical limitou o acesso a possíveis anormalidades nesse segmento.

Como demonstrado anteriormente, alguns parâmetros antropométricos, especialmente aqueles voltados para a avaliação das articulações atlanto-occipitais e atlanto-axiais somente são acessíveis nos cortes coronais da JCC. Em 11 indivíduos (18,0%), a falta dessa abordagem impossibilitou a avaliação do AAOc e do AAax.

Adicionalmente, em outros 3 indivíduos, a falta da inclusão das AAx no campo de visão dos cortes coronais impossibilitou o acesso desse parâmetro entre C1 e C2.

Esses dados demonstram a importância da avaliação multiplanar da base do crânio e da coluna cervical na abordagem diagnóstica dos pacientes com anomalias esqueléticas na JCC.

## **5.2- A correlação entre as anormalidades morfológicas e antropométricas da JCC e os sinais de lesão do tecido neural, nas imagens de RM.**

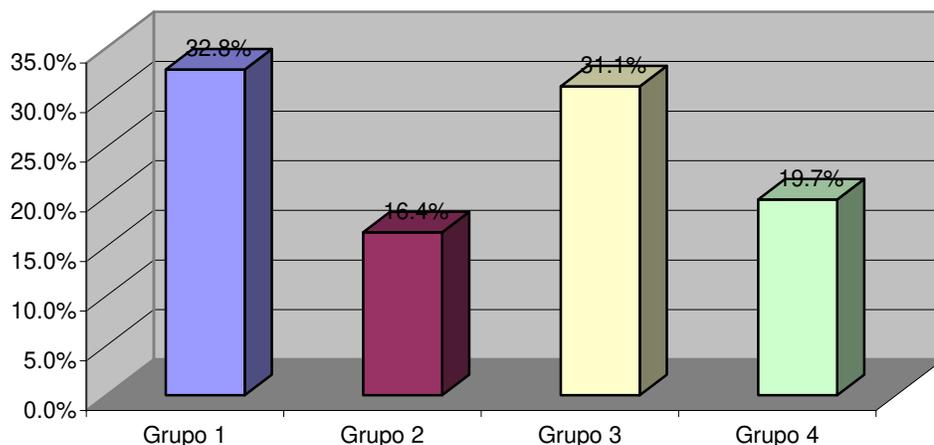
Para avaliar a correlação das alterações esqueléticas com os sinais de lesão tecidual na JCC, a partir dos exames de RM, os pacientes foram divididos em 4 grupos, com grau crescente de comprometimento do tecido neural:

- **Grupo 1:** sem compressão do eixo neural.
- **Grupo 2:** compressão do eixo neural, sem alteração do sinal magnético nas seqüências de TR longo.
- **Grupo 3:** compressão do eixo neural, com elevação do sinal magnético nas seqüências de TR longo.
- **Grupo 4:** presença de siringomielia.

Os pacientes se distribuíram da seguinte maneira (gráfico 10):

- **Grupo 1:** 20 pacientes (32,8%).
- **Grupo 2:** 10 pacientes (16,4%).
- **Grupo 3:** 19 pacientes (31,1%).
- **Grupo 4:** 12 pacientes (19,7%).

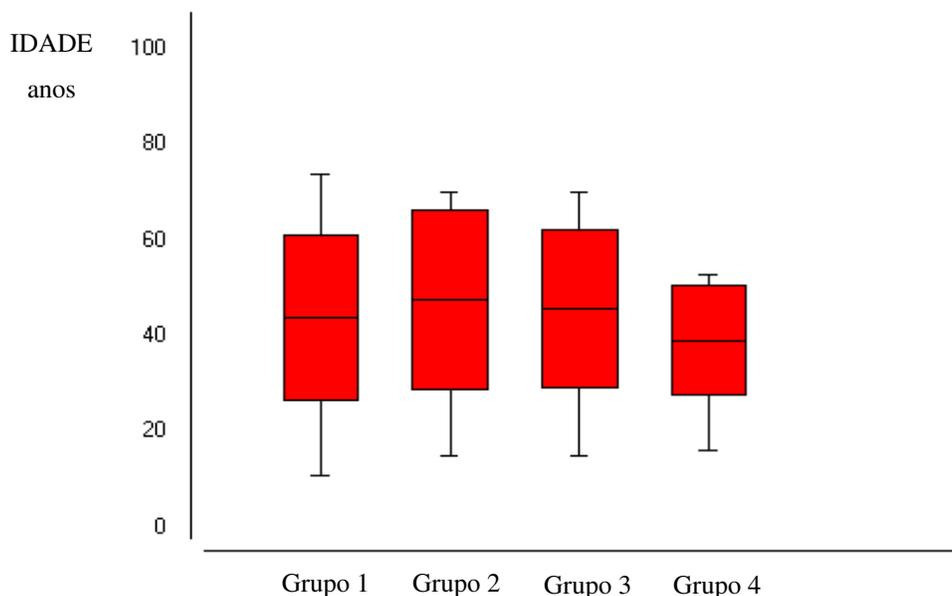
Foram avaliadas as imagens de RM de 20 indivíduos sem anormalidades da JCC para compor o grupo controle, para a avaliação das variações quantitativas das medidas antropométricas.



**Gráfico 10- Distribuição dos pacientes pelo grau de lesão do tecido neural.**

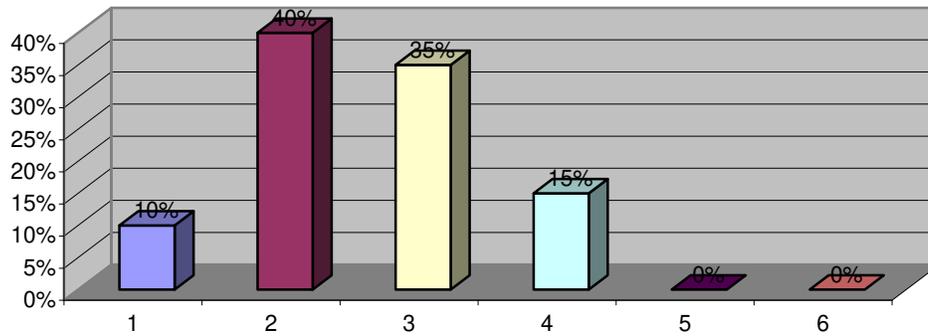
Dos 61 pacientes avaliados, 20 (32,8%) foram classificados no grupo 1 (sem compressão do eixo neural); 10 pacientes (16,4%), no grupo 2 (com compressão, mas sem alteração no sinal magnético nas seqüências de TR longo); 19 pacientes (31,1%), no grupo 3 (com compressão neurológica e elevação do sinal nas seqüências de TR longo), e 12 pacientes (19,7%), no grupo 4 (presença de siringomielia).

A faixa etária e o gênero sexual não se caracterizam como fatores preponderantes na distribuição dos pacientes nos grupos. Os pacientes do sexo feminino e masculino se distribuíram de maneira equilibrada nos grupos. As médias de idade, embora possuam leve oscilação entre os grupos, não apresentaram variação significativa entre eles, conforme demonstrado no gráfico 11.

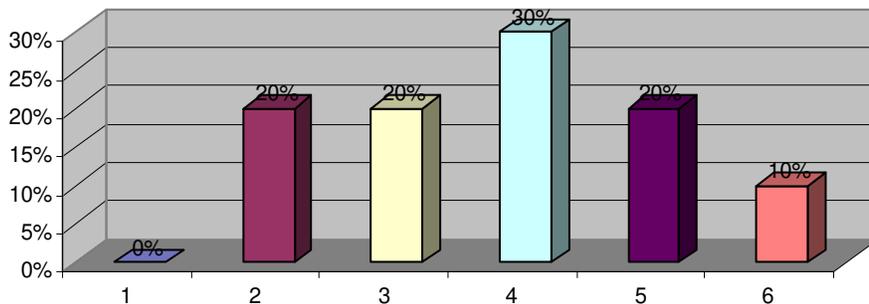


**Gráfico 11- Variação das médias das idades nos grupos 1 a 4.** As linhas pretas no centro das caixas marcam a média da idade em cada grupo. A área vermelha representa a variação superior e inferior de um desvio padrão. Os intervalos marcados pelas linhas verticais e os pequenos traços horizontais demarcam os valores máximos e mínimos. A média no grupo 1 é 43,95 anos (DP: 17,16); no grupo 2 é 47,7 anos (DP: 18,74); no grupo 3 é 45,68 anos (DP: 16,52), e no grupo 4 é 39,08 anos (DP: 11,35). Observa-se uma discreta oscilação das médias das idades nos grupos, porém, a diferença entre os mesmos não é estatisticamente significativa ( $p=0,61$ ).

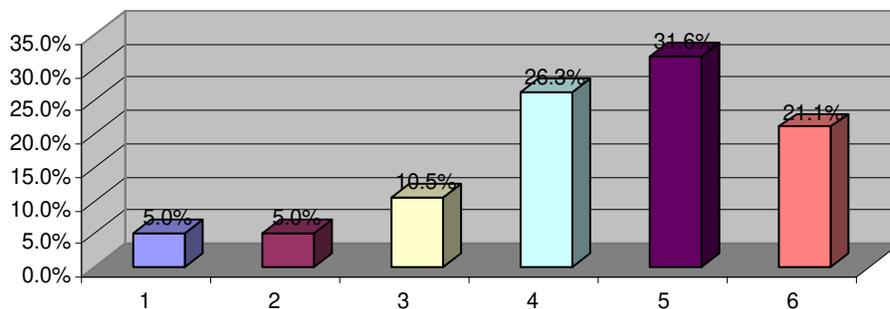
Avaliando-se as seis anomalias morfológicas e antropométricas mais frequentes e significativas (HBO, IB, IT, redução do ACC, platibasia e AAO), observa-se uma maior multiplicidade de anomalias associadas nos grupos com sinais de lesão neurológica mais severos. A maior parte dos indivíduos no grupo 1 apresentaram duas ou três anomalias associadas. Já nos grupos 3 e 4, existe uma maior frequência de indivíduos com quatro, cinco ou seis anomalias da JCC. O grupo 2 apresentou uma grande variação desses parâmetros (Gráficos 12 a 15).



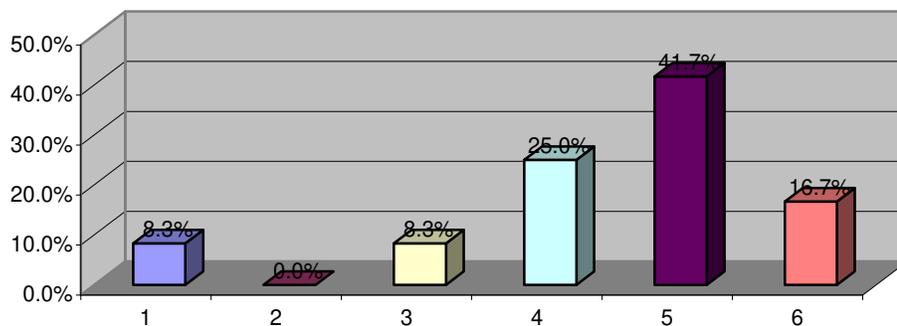
**Gráfico 12- Número de anomalias da JCC por paciente - Grupo 1.** O número de anomalias está discriminado pelo rótulo das categorias abaixo de cada coluna (1 a 6). Cada coluna representa as frequências observadas nos pacientes do grupo 1. Dois pacientes (10%) apresentaram uma anomalia da JCC isolada. A maioria (40%, 8 pacientes) apresentou duas anomalias. Em sete deles (35%) observaram-se três anomalias, e em três pacientes (15%), foram descritas quatro das principais anomalias descritas.



**Gráfico 13- Número de anomalias da JCC por paciente - Grupo 2.** O número de anomalias está discriminado pelo rótulo das categorias abaixo de cada coluna. Cada coluna representa as frequências observadas nos pacientes do grupo 2. Nenhum paciente apresentou anomalia isolada da JCC. Dois pacientes (20%) apresentaram duas anomalias associadas, e outros dois (20%), apresentaram três. A maioria (30%, 3 pacientes) apresentou quatro anomalias. Em dois deles (20%) observaram-se cinco anomalias, e apenas 1 paciente (10%), apresentou as seis das principais anomalias descritas.



**Gráfico 14- Número de anomalias da JCC por paciente – Grupo 3.** O número de anomalias está discriminado pelo rótulo de categorias abaixo de cada coluna. Cada coluna representa as frequências observadas nos pacientes do grupo 3. Um paciente (5%) apresentou anomalia isolada da JCC e outro indivíduo (5%) apresentou duas anomalias. Dois pacientes (20%) apresentaram três. Em cinco pacientes (26,3%), observou-se quatro, e a maioria (31,6%, 6 pacientes) apresentou cinco anomalias. Quatro pacientes deste grupo (21,1%) apresentaram seis das principais anomalias descritas.



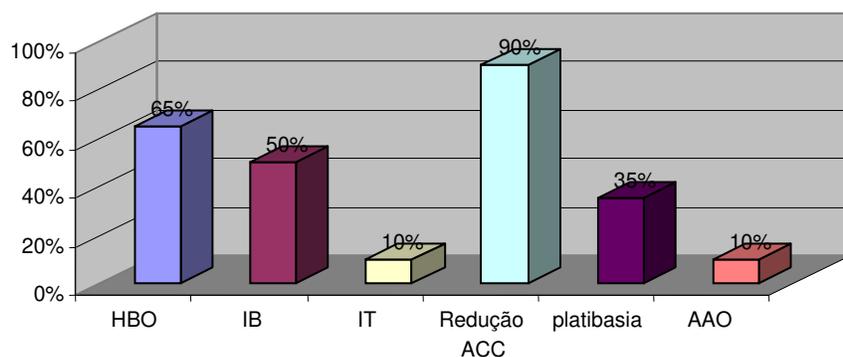
**Gráfico 15- Número de anomalias da JCC por paciente - Grupo 4.** O número de anomalias é discriminado pelo rótulo das categorias abaixo de cada coluna, representando as frequências observadas nos pacientes do grupo 4. Um paciente (8,3%) apresentou anomalia isolada da JCC e outro (8,3%) apresentou três anomalias. Três pacientes (25%) apresentaram quatro. A maioria (41,7%, 5 pacientes) apresentou cinco anomalias, e dois (16,7%) apresentaram as seis das principais anomalias descritas.

A alteração mais freqüente no grupo 1 foi a redução do ACC, seguida pela HBO e IB. No grupo 2, embora exista uma distribuição mais equilibrada entre as anomalias, observa-se um predomínio da IB, e freqüências um pouco mais baixas de HBO e redução do ACC.

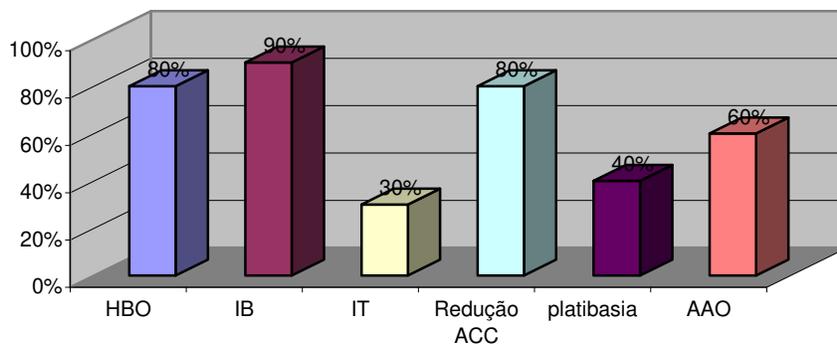
Nos grupos 3 e 4 observa-se uma freqüência maior de todas as anomalias citadas, com predomínio de IB e redução do ACC, principalmente no grupo 3.

No grupo 4, existe uma freqüência elevada e equilibrada de HBO, IB, IT e redução do ACC. Destaca-se a freqüência de IT (83,3%), que é a maior encontrada nos quatro grupos.

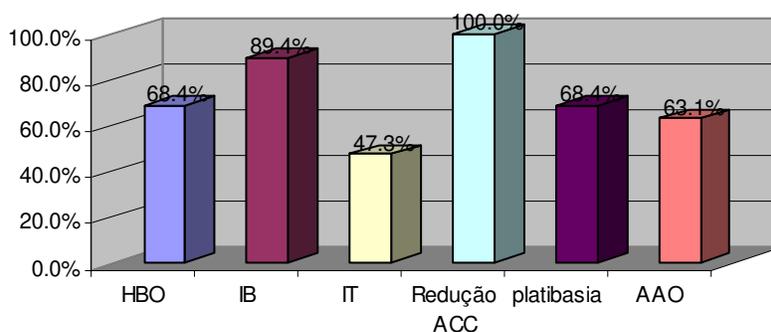
Essas freqüências estão ilustradas nos gráficos 16 a 19.



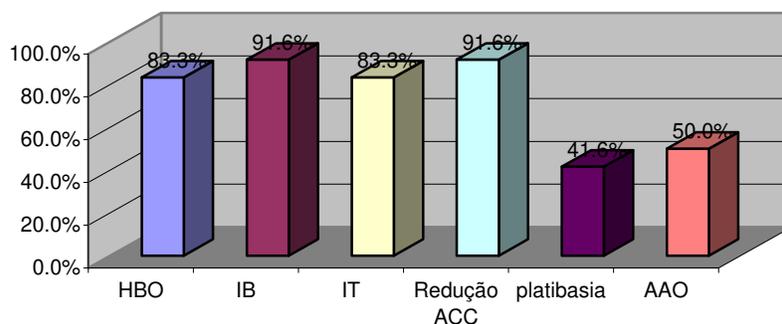
**Gráfico 16- Freqüência das principais anomalias da JCC – Grupo 1.** Cada coluna demonstra a freqüência de uma anomalia da JCC encontrada no grupo 1. As colunas são classificadas pelos rótulos imediatamente abaixo de cada uma delas. A alteração antropométrica mais freqüente foi a redução do ACC (90%), descrita em 18 dos 20 pacientes. As outras duas alterações mais freqüentes foram HBO, observada em 65% (13 pacientes) e IB em 50% (10 pacientes). 35% (7 pacientes) apresentaram platibasia, e IT e AAO foram observadas em apenas dois indivíduos (10%).



**Gráfico 17- Frequência das principais anomalias da JCC - Grupo 2.** Cada coluna demonstra a frequência de uma anomalia da JCC encontrada no grupo 2. As colunas são classificadas pelos rótulos imediatamente abaixo de cada uma delas. A alteração antropométrica mais frequente foi a redução do IB (90%), descrita em 9 dos 10 pacientes. As outras duas alterações mais frequentes foram HBO, observada em 80% (8 pacientes) e redução do ACC, em 80 % (8 pacientes). 60% (6 pacientes) apresentaram AAO, e 40% (4 pacientes) apresentaram platibasia. IT foi observada em apenas três indivíduos (30%).



**Gráfico 18- Frequência das principais anomalias da JCC - Grupo 3.** Cada coluna demonstra a frequência de uma anomalia da JCC encontrada no grupo 3. As colunas são classificadas pelos rótulos imediatamente abaixo de cada uma delas. Todos os pacientes (100%, 19 pacientes) apresentaram redução do ACC. A segunda alteração mais frequente foi IB, presente em 17 pacientes (89.4%). HBO e platibasia foram observadas em 13 pacientes (68.4%), não necessariamente concomitantemente. AAO foi observada em 12 (63.1%) e IT em 9 (47.3%) indivíduos.



**Gráfico 19- Frequência das principais anomalias da JCC – Grupo 4.** Cada coluna demonstra a frequência de uma anomalia da JCC encontrada no grupo 4. As colunas são classificadas pelos rótulos imediatamente abaixo de cada uma delas. Quatro das seis anomalias demonstraram altas frequências, nesse grupo. Redução do ACC e IB foram descritas em 11 dos 12 pacientes (91,6%). 10 pacientes apresentaram IT e HBO (83,3%), um deles apresentou apenas IT e outro apenas HBO. AAO foi observada em 6 indivíduos (50%) e platibasia, em 5 (41,6%).

A avaliação global das médias das principais medidas antropométricas e da incidência de invaginação tonsilar nos pacientes permite observar que a gravidade das alterações esqueléticas correlaciona-se com a gravidade de lesão neurológica observada na amostra, conforme resumido na tabela 3, que demonstra as médias dos ângulos clivuscanal (ACC), da dimensão do clivus e da violação da linha de Chamberlain, em cada grupo de pacientes e nos controles. Observam-se médias menores dos ACC nos pacientes em relação aos controles, e redução das médias encontradas nos grupos com maior acometimento do tecido neural, em relação ao grupo 1; a média dos clivus apresenta redução gradativa do grupo 1 ao grupo 4, e o grau de violação da linha de Chamberlain é gradativamente maior nos grupos 2, 3 e 4. A frequência relativa de invaginação tonsilar aumenta do grupo 1 ao grupo 4.

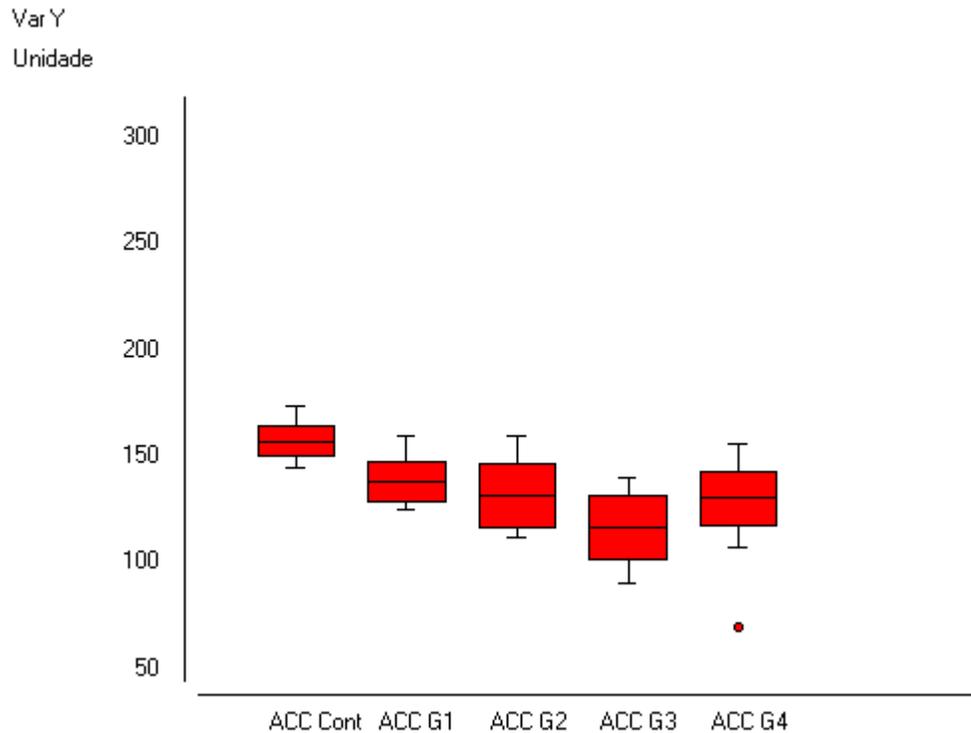
**Tabela 3-** Médias e frequências dos principais parâmetros antropométricos nos grupos de pacientes

<i>Anomalia da JCC</i>	<i>Grupo Controle</i>	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Grupo 4</i>
Ângulo clivuscanal	157.5°	137.8°	131.2°	116.2°	130.3°
Dimensão do clivus	4.1cm	3.6cm	3.1cm	3.2cm	2.9cm
Violação da linha de Chamberlain	5 mm	6.1mm	14.1mm	15.5mm	12.8mm
Invaginação tonsilar	0%	10%	20%	47.3%	83.3%

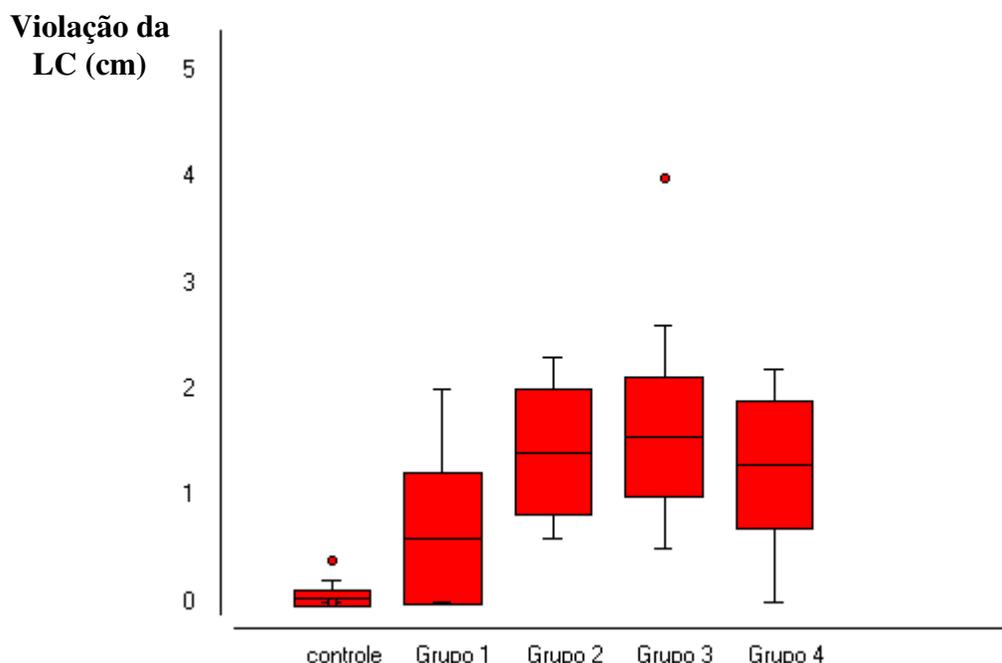
Os pacientes com as alterações teciduais mais graves estão classificados no grupo 3 (compressão da neuro-eixo, com elevação do sinal tecidual em TR longo) e no grupo 4 (presença de siringomielia) e, de fato, identificamos as menores médias dos ângulos clivuscanal, os menores clivus, as maiores médias de violação da linha de Chamberlain e as maiores incidências de invaginação tonsilar.

Embora a gravidade das alterações ósseas seja compatível com a gravidade da lesão tecidual, a siringomielia e o aumento de sinal no tecido neural são imagens distintas, com natureza etiológica provavelmente diversa. A análise da variância desses parâmetros permite avaliar as alterações mais significativas para cada tipo de lesão diagnosticada.

O grupo 3 apresentou as médias dos ângulos clivus-canal significativamente menores em relação ao grupo 1, grupo 2 e grupo 4 ( $p < 0,05$ ). Embora a variância do grau de violação da linha de Chamberlain (LC) não seja significativamente diferente das medidas dos grupos 2 e 4 ( $p > 0,05$ ), essa medida é significativamente menor em relação ao grupo 1 e ao controle ( $p < 0,05$ ) e o valor absoluto da média é discretamente menor que nos demais grupos (Gráficos 20 e 21). Essas alterações determinam, principalmente, alteração da posição do odontóide em relação ao canal medular e ao forame magno. Dessa maneira, pode-se inferir que o hipersinal em TR longo está associado a maior grau de compressão neural, por estrutura anterior, principalmente o odontóide.



**Gráfico 20- Variação das médias e desvios padrão dos ângulos clivuscanal.** A linha preta no centro de cada caixa representa as médias dos ACC, e os espaços vermelhos acima e abaixo da linha demonstram a área delimitada por um desvio padrão. Cada traço horizontal representa os valores máximos e mínimos em cada grupo. As caixas representam, da esquerda para a direita, o grupo controle, grupo 1, grupo 2, grupo 3 e grupo 4. As medidas encontradas no grupo 3 são significativamente menores que nos demais grupos e no grupo controle ( $p < 0,01$ ).



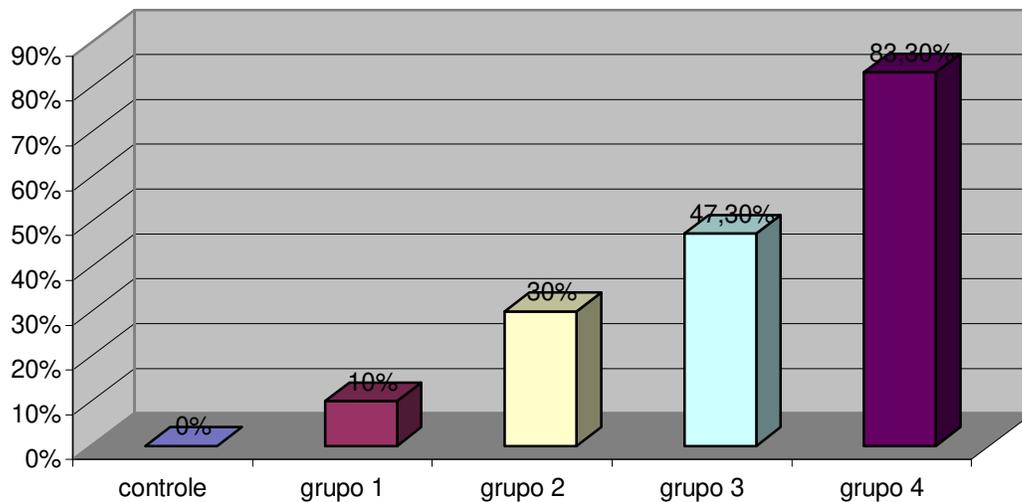
**Gráfico 21- Variação das médias e desvios padrão da violação da Linha de Chamberlain (LC) pelo odontóide.** A linha preta no centro de cada caixa representa a média de violação da LC, e os espaços vermelhos acima e abaixo da linha demonstram a área delimitada por um desvio padrão. As caixas representam, da esquerda para a direita, o grupo controle, grupo 1, grupo 2, grupo 3 e grupo 4. Embora as medidas dos grupos 2, 3 e 4 não sejam estatisticamente diferentes entre si ( $p > 0,05$ ), esses grupo apresentam grau de violação da LC significativamente maior que no grupo 1 e que nos controles ( $p < 0,05$ ). Além disso, o valor absoluto da média e dos valores máximos encontrados são maiores no grupo 3.

Outro sinal que diferencia os grupos é a frequência de invaginação tonsilar (IT). Observa-se um aumento da frequência dessa anormalidade do grupo 1 ao grupo 4, sendo significativamente maior no grupo 4 (83,3%) ( $p < 0,05$ ) (gráfico 13). Dos pacientes com IT, a grande maioria (23 pacientes, 95,8%) apresentava anomalia de Chiari I. Apenas 1 paciente (4,2%) apresentava Chiari II, e estava classificado no grupo 4.

Na avaliação individual dos grupos, observa-se uma frequência significativa de IT no grupo 3 (47,3%) (Gráfico 22). Nos indivíduos com invaginação tonsilar, percebe-se grande variação no posicionamento das tonsilas cerebelares nos grupo 3 e 4, observando-se variâncias semelhantes desse parâmetro entre os grupos 3 e 4 ( $p>0,05$ ) (gráfico 23).

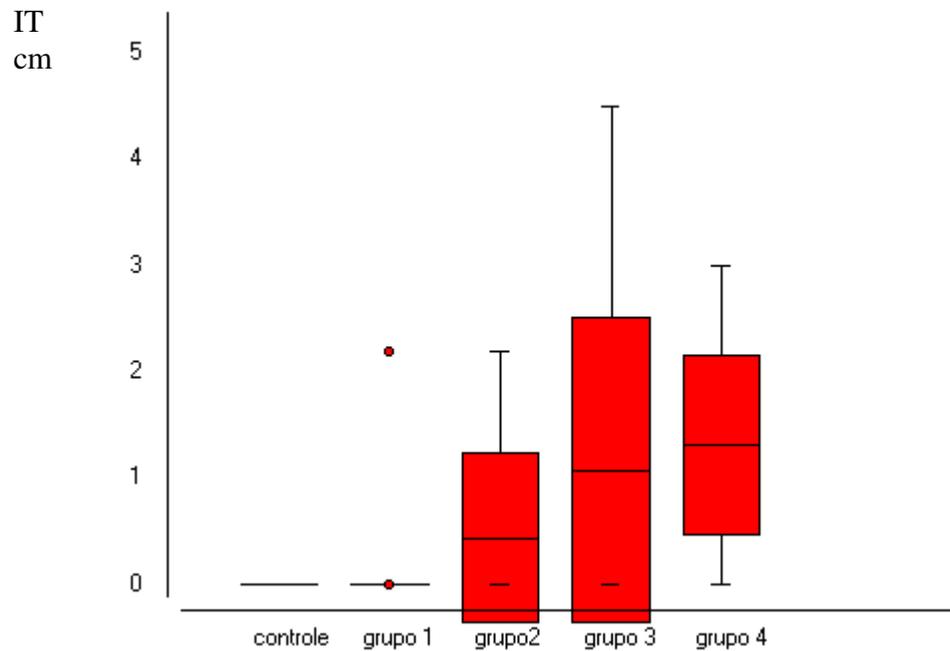
Por um lado, destaca-se a elevada IB e redução do ACC no grupo 3, nos quais observa-se aumento de sinal magnético no tecido neural nas seqüências T2; por outro lado, nos pacientes com siringomielia (grupo 4), observa-se a presença mais significativa de IT. A análise desses dados permite levantar a hipótese de etiologia diversa para a lesão tecidual nos diferentes pacientes com anomalias da JCC. A elevação do sinal intraparenquimatoso apresenta uma forte correlação com a compressão anterior pelo odontóide, enquanto que a siringomielia deve correlacionar-se mais fortemente com o estreitamento posterior do espaço liquórico e dos forames de Luschka e Magendie, alterando as pressões e o fluxo liquórico.

Porém, a frequência de invaginação tonsilar em grau significativo em um grupo de pacientes no grupo 3 permitindo a hipótese de etiologia múltipla para o hipersinal tecidual em T2. Uma parcela está fortemente correlacionada à compressão pelo odontóide, enquanto que em outra parcela, o aumento de sinal pode representar transudação transependimária incipiente, correspondendo então a estado pré-siringomiélico.

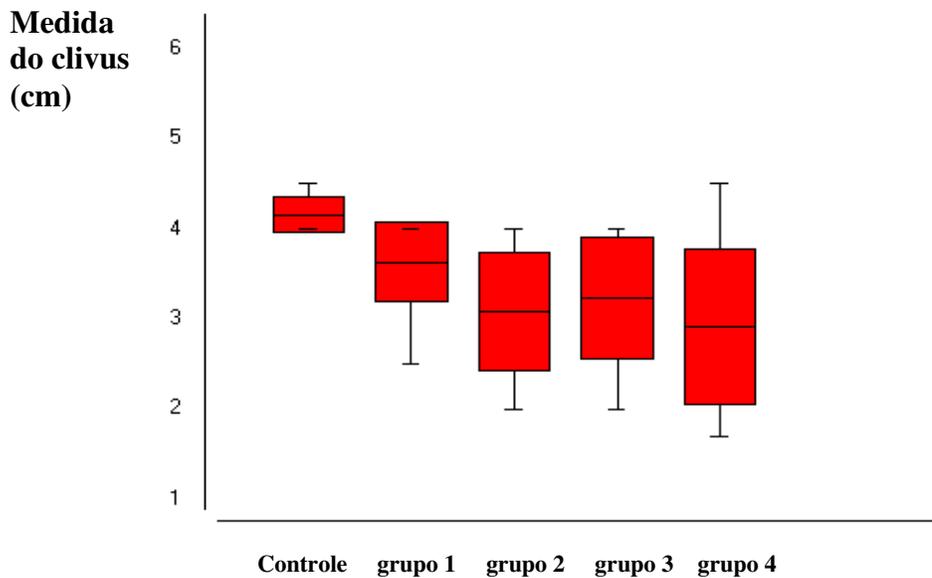


**Gráfico 22- Frequência relativa da invaginação tonsilar nos grupos de pacientes.**

As colunas demonstram, da esquerda para a direita, a frequência relativa de invaginação das tonsilas cerebelares no grupo controle (0%), grupo 1 (10%), grupo 2 (30%), grupo 3 (47,3%) e grupo 4 (83,3%). O gráfico demonstra aumento progressivo dessa anormalidade das colunas da esquerda para as da direita, observando-se frequência significativamente mais elevada no grupo 4, que representa os pacientes com siringomielia ( $p < 0,05$ ). Apesar disso, observa-se um grupo significativo de pacientes com invaginação tonsilar no grupo 3.



**Gráfico 23- Variação das médias e desvios padrão do grau de deslocamento inferior das tonsilas cerebelares.** A linha preta no centro das caixas representa a média de deslocamento inferior das tonsilas cerebelares nos grupos. As áreas vermelhas delimitam a variação superior e inferior de um desvio padrão ao redor da média. Dessa maneira, observamos que o grupo 4 apresentou a maioria dos pacientes com tonsilas cerebelares localizadas a mais de 0,5cm abaixo do forame magno. Porém, uma parcela do grupo 3 apresentava níveis de invaginação tonsilar significativamente elevados. Assim, a variância dessas medidas entre os grupos 3 e 4 não foi significativa ( $p > 0,05$ ).



**Gráfico 24- Variação das médias e desvios padrão da dimensão do clivus.** A linha preta no centro de cada caixa representa a média da medida longitudinal do clivus, e os espaços vermelhos acima e abaixo da linha demonstram a área delimitada por um desvio padrão. As caixas representam, da esquerda para a direita, o grupo controle, grupo 1, grupo 2, grupo 3 e grupo 4. Observa-se redução significativa desse parâmetro em relação ao grupo 1 e ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). E, embora a variância das medidas dos clivus não seja significativamente diferente entre os grupos 2, 3 e 4 ( $p > 0,05$ ), a média no grupo 4 é relativamente menor que nos demais grupos, observando-se uma grande variação das medidas nesse grupo.

Um parâmetro morfológico bastante prevalente nos pacientes com anomalias da JCC, a hipoplasia basioccipital (HBO), pode associar-se às alterações secundárias das relações ósseas e interferir no posicionamento das estruturas neurais. A análise da dimensão longitudinal do clivus permite concluir que os grupos que apresentam algum comprometimento do tecido neural (2, 3 e 4) apresentam medidas significativamente menores que o grupo 1 (sem compressão do neuro-eixo) e que os controles ( $p < 0,05$ ).

As menores medidas dos clivus encontram-se no grupo 4 (gráfico 24). A redução do clivus representa a redução da porção basioccipital. Essa alteração contribui para a redução da fossa posterior, podendo induzir a invaginação das tonsilas cerebelares. Esse fator é justificado pela observação dos menores clivus no grupo 4, no qual observou-se também a maior frequência de invaginação tonsilar. Porém, a análise das variâncias indica que os grupos 2 e 3 não possuem medidas significativamente diferentes em relação ao grupo 4 ( $p > 0,05$ ). Essa observação estatística indica que a HBO pode influir em outras alterações esqueléticas, como a invaginação basilar, bastante significativa no grupo 3. A relação entre a HBO e o grau de invaginação basilar já foi demonstrado no gráfico 9. Mais uma vez, observa-se a sobreposição de fatores etiológicos na gravidade das anormalidades esqueléticas e na gravidade do comprometimento do tecido neural.

A gravidade da lesão tecidual nos pacientes com anomalias da JCC apresenta uma forte correlação com a gravidade, a frequência e a sobreposição de anormalidades morfológicas, agravando-se do grupo 1 ao grupo 4. As principais alterações morfológicas encontradas em cada grupo estão resumidas na tabela 4. As frequências são demonstradas na forma de razão (com numerador que corresponde à frequência absoluta e denominador que corresponde ao número de indivíduos classificados no grupo) e, ao lado, é demonstrada a porcentagem correspondente (entre parêntesis).

**Tabela 4-** Resumo das freqüências das anormalidades morfológicas encontradas nos grupos de pacientes

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
Redução do ACC	18/20 (90%)	8/10 (80%)	19/19 (100%)	11/12 (91,7%)
IB	10/20 (50%)	9/10 (90%)	17/19 (89,5%)	11/12 (91,7%)
HBO	13/20 (65%)	8/10 (80%)	13/19 (68,4%)	10/12 (83,3%)
IT	2/20 (10%)	3/10 (30%)	9/19 (47,3%)	10/12 (83,3%)
AAO	2/20 (10%)	6/10 (60%)	12/19 (63,2%)	6/12 (50%)
Platibasia	7/20 (35%)	7/10 (70%)	12/19 (63,2%)	5/12 (41,6%)
Hipoplasia dos côndilos				
occipitais	4/20 (20%)	2/10 (20%)	3/19 (15,7%)	2/12 (16,7%)
Condilus tertius	1/20 (5%)	0	2/19 (10,5%)	0
Hipoplasia odontóide	1/20 (5%)	0	2/19 (10,5%)	0
Os odontoideum	0	0	1/19 (5,3%)	0

### 5.3- Os sinais de instabilidade e comprometimento das articulações sinoviais da JCC

Alguns pacientes demonstraram sinal direto de instabilidade articular, representado pela luxação atlanto-axial em posição neutra. Essa situação é diagnosticada pelo aumento do espaço atlanto-axial anterior, maior que 3 mm, medido entre a borda posterior do arco anterior de C1 e a borda anterior do odontóide. Essa situação foi encontrada em 12 (19,7%) do número total de 61 pacientes com anomalias da JCC. Levando-se em consideração que a luxação atlanto-axial não é encontrada na população normal e não foi observada no grupo controle, a freqüência observada desse sinal é estatisticamente significativa.

Dos 12 pacientes com luxação atlanto-axial, 7 (58,3%) apresentavam também assimilação atlanto-occipital; 2 (16,7%) apresentavam hipoplasia do odontóide; 1 (8,3%) apresentava hipoplasia do odontóide associada a Côndilus tertius, e 1 (8,3%) apresentava Côndilus tertius associado à assimilação atlanto-occipital. Apenas 1 (8,3%) paciente com

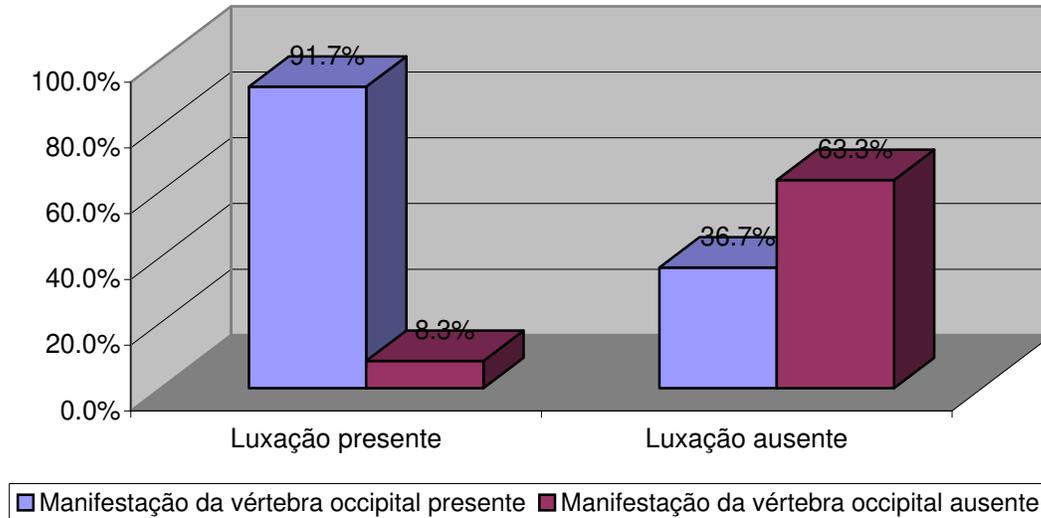
luxação atlanto-axial não apresentou alguma dessas anomalias associadas. Dos 7 pacientes com assimilação atlanto-axial, 3 (42,8%) apresentavam assimilação bilateral, simétrica, e 4 (57,1%) apresentavam assimilação unilateral, assimétrica. No paciente que possuía *Condilus tertius* e assimilação, observou-se assimilação unilateral, assimétrica.

A assimilação atlanto-occipital, a hipoplasia do odontóide e o *Condilus tertius* são classificados, conjuntamente, como “manifestações da vértebra occipital”, por apresentarem origem embrionária derivada do último somito occipital. Os dados descritos acima demonstram associação entre a frequência de luxação atlanto-axial e a presença de anomalias da vértebra occipital, observando-se que, 11 dos 12 pacientes (91,7%) apresentavam alguma dessas anomalias associadas. O cruzamento dos resultados das frequências absolutas das manifestações da vértebra occipital entre os pacientes com e sem luxação atlanto-axial demonstra relação significativa entre a luxação atlanto-axial e a presença de manifestações da vértebra occipital, pelo teste exato de Fischer (tabela 5 e gráfico 25).

**Tabela 5-** Relação entre as manifestações da vértebra occipital e a luxação atlanto-axial

	<i>Luxação presente</i>	<i>Luxação ausente</i>
Manifestação da vértebra occipital presente	11	18
Manifestação da vértebra occipital ausente	1	31

*p=0,0008*



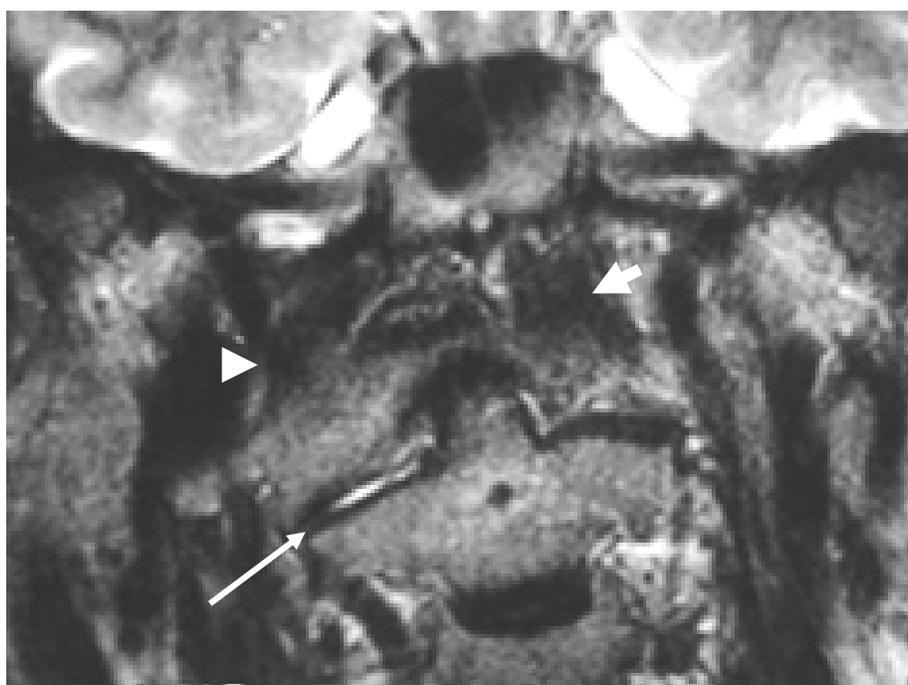
**Gráfico 25- Frequência relativa das manifestações da vértebra occipital nos pacientes com e sem luxação atlanto-axial.** A frequência relativa dos pacientes com e sem manifestações da vértebra occipital está representada em colunas de cores diferentes, de acordo com o indicado pela legenda abaixo do gráfico.

Em alguns pacientes, observaram-se alterações nas articulações sinoviais da JCC. Foi considerada a presença de anormalidades nas articulações atlanto-axiais anterior e laterais, sendo classificadas em duas categorias:

- **Categoria 1: alteração leve.** Caracterizada pela presença de pequena quantidade de líquido no espaço articular, sem irregularidade significativa das superfícies articulares.
- **Categoria 2: alterações moderada a acentuada.** Caracterizada pela presença de irregularidade das superfícies articulares, com ou sem redução do espaço articular.

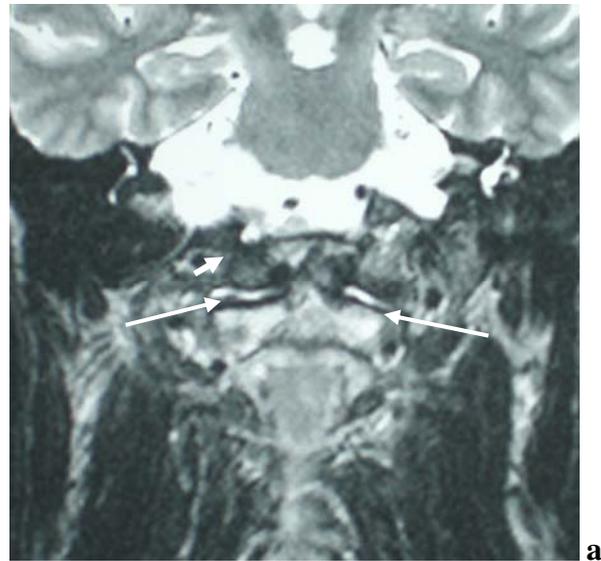
Do total de pacientes, 26 (42,6%) apresentaram alguma de alteração nas articulações atlanto-axiais. Em 8 pacientes (13,1%), não foi possível classificar o estado das articulações atlanto-axiais, pela falta de seqüências magnéticas que abordassem satisfatoriamente essas articulações. Dos pacientes que apresentaram alterações nessas articulações, 9 (34,6%) foram classificados na categoria 1 (Figura 34 e 35), e 17 (65,3%), na categoria 2 (Figura 36) (Gráfico 26).

A avaliação dos pacientes nos quais as articulações atlanto-axiais tiveram acesso satisfatório pelas imagens de RM, demonstrou que as alterações dessas articulações foram observadas com maior frequência nos pacientes que apresentavam assimilação atlanto-occipital (AAO) (20 pacientes; 76,9%), quando comparado com os pacientes que não apresentavam essa condição (6 pacientes; 23,7%). Comparando-se com as frequências de AAO nos pacientes nos quais não se observaram alterações nas articulações C1-C2, a presença dessa anomalia nos pacientes com alterações articulares foi significativamente mais elevada que nos demais pacientes ( $p=0,0001$ ) (Gráfico 27).

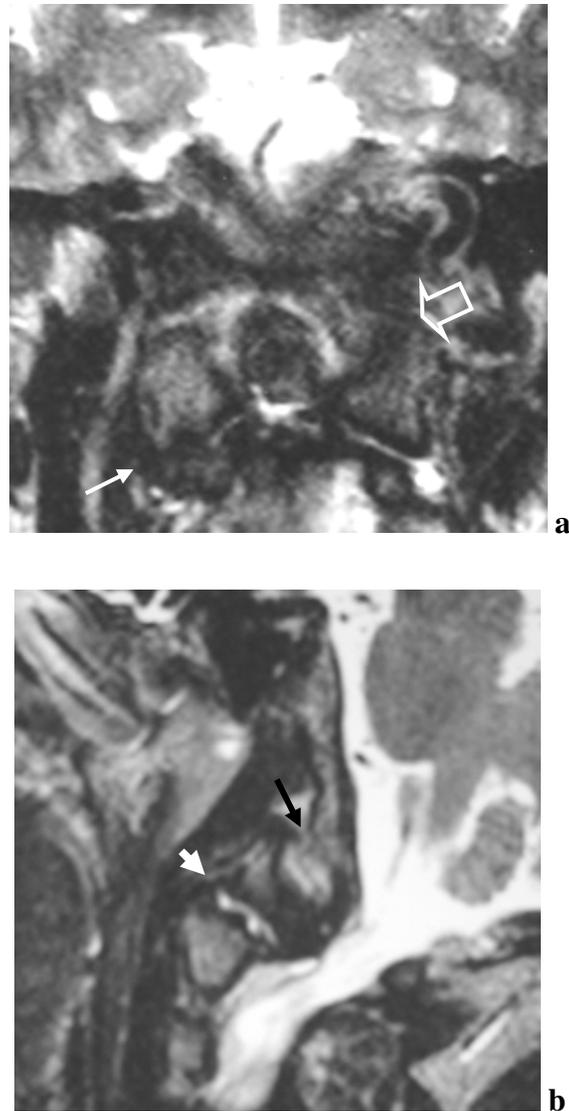


**Figura 34- Pequena quantidade de líquido na articulação atlanto-axial lateral.**

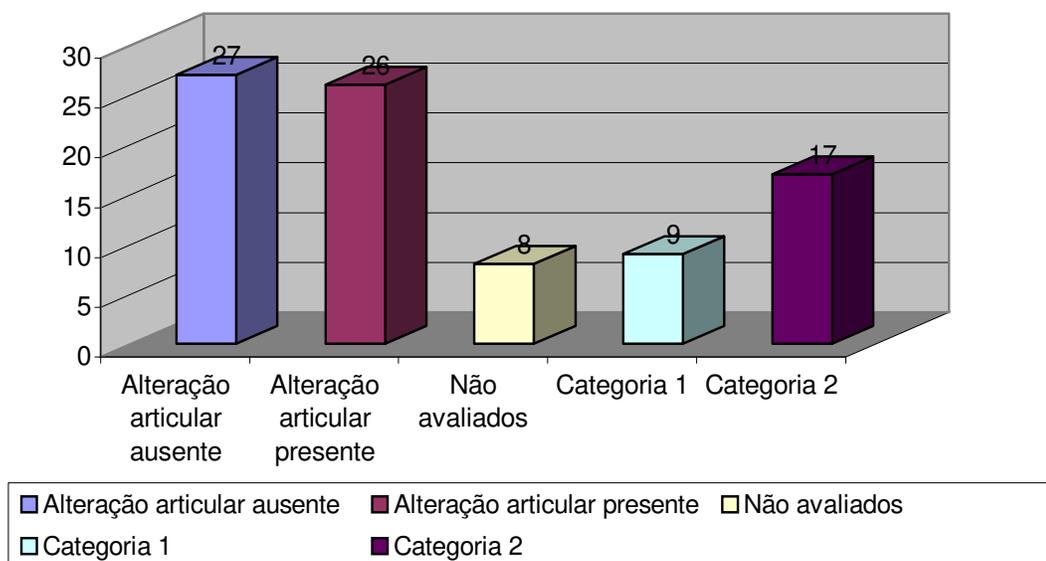
Corte coronal ponderado em T2 ao nível das articulações atlanto-axiais laterais. Observa-se pequena quantidade de líquido na articulação atlanto-axial lateral à direita (seta branca), classificando essa alteração na categoria 1. A paciente apresentava assimilação atlanto-occipital (pontas de setas) associada ao aumento do ângulo atlanto-axial no plano coronal ( $155^\circ$ ).



**Figura 35- Comprometimento articular atlanto-axial leve.** Corte coronal ponderado em T2, (a) demonstrando líquido nas articulações atlanto-axiais laterais bilateralmente (setas brancas), classificando este caso na categoria 1. Esse paciente apresentava assimilação atlanto-occipital assimétrica, à direita (ponta de seta branca). No corte sagital em T1 (b) é possível observar a porção do arco anterior de C1 não assimilada (ponta de seta preta). Esse paciente apresentava desvio posterior do odontóide, com luxação atlanto-axial associada (chave preta).

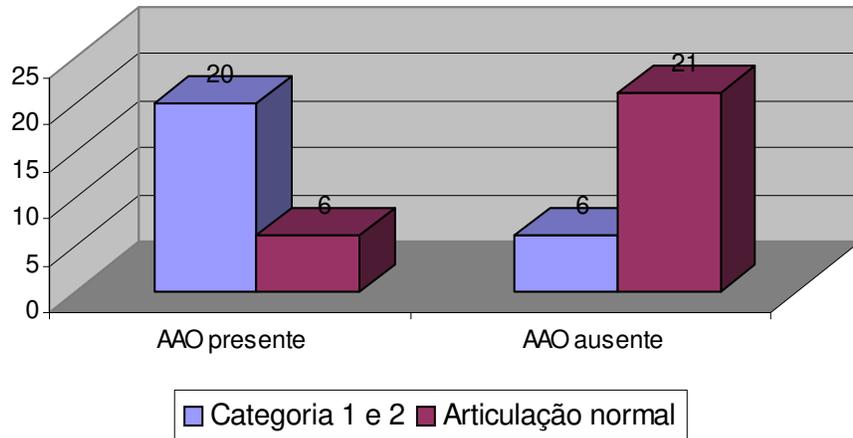


**Figura 36- Alteração articular atlanto-axial moderada a acentuada.** Corte coronal ponderado em T2 (a) evidenciando presença de líquido e irregularidade das superfícies articulares atlanto-axiais laterais, mais acentuada à direita (seta branca), classificando essa alteração na categoria 2. No corte para-sagital ponderado em T2 ao nível da articulação atlanto-axial lateral direita (b), observa-se a irregularidade da superfície articular atlanto-axial (ponta de seta branca), além de evidenciar o espaço atlanto-occipital deste lado (seta preta), confirmando a assimilação atlanto-occipital assimétrica à esquerda. A seta vazada no corte coronal (a) demonstra a assimilação atlanto-occipital esquerda.

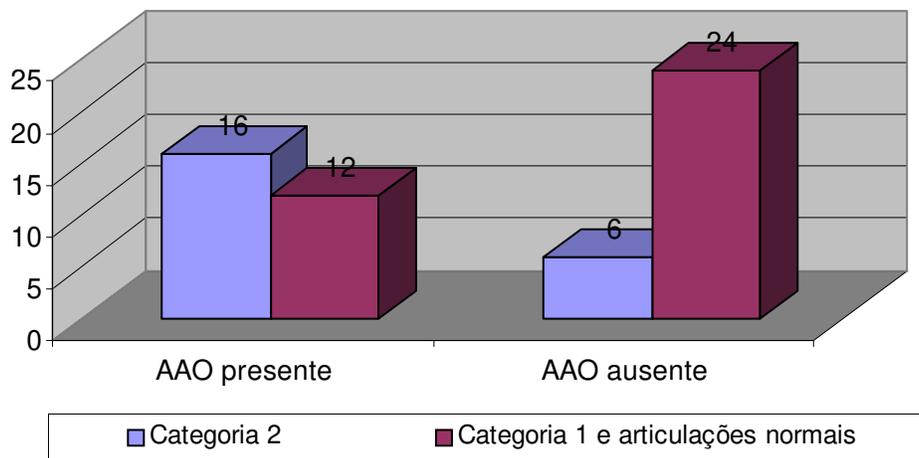


**Gráfico 26- Frequência absoluta das alterações nas articulações atlanto-axiais.**

As duas primeiras colunas da esquerda demonstram as frequências absolutas dos pacientes sem e com alterações nas articulações atlanto-axiais, observados no total da amostra de pacientes. Em uma pequena parcela (8 pacientes), não foi possível avaliar com segurança essas estruturas. As duas últimas colunas da direita demonstram a divisão dos pacientes com alterações nessas articulações entre as categorias 1 e 2. Cada categoria está marcada em cores diferentes, conforme classificado na legenda à direita do gráfico.



**Gráfico 27-** Frequências absolutas de sinais de acometimento leve a acentuado em relação à presença de AAO. As colunas da esquerda representam os pacientes com AAO. À direita, estão representados os pacientes sem AAO. Observa-se predominância de alterações articulares atlanto-axiais nos pacientes com AAO ( $p=0,0001$ ).



**Gráfico 28-** Frequências absolutas de alterações articulares moderadas a acentuadas em relação à presença de AAO. As colunas da esquerda representam os pacientes com AAO. À direita, estão representados os pacientes sem AAO. Observa-se relativo aumento dos pacientes com articulações normais ou pouco alteradas na presença de AAO. Porém, a relação entre a AAO e a degeneração C1-C2 é mantida em nível significativo ( $p=0,063$ ).

Quando se consideram apenas as alterações classificadas na categoria 2 como sinais degenerativos significativos, observa-se uma pequena diminuição no grupo com patologia das articulações atlanto-occipitais. Apenas 4 dos 20 pacientes (20%) que apresentavam AAO e alteração articular foram classificadas na categoria 1. Mesmo com a nova distribuição dos pacientes, mantém-se a relação da AAO com a degeneração sinovial C1-C2 (Gráfico 28).

Dos 26 pacientes que apresentavam alguma alteração nas articulações atlanto-axiais, considerando-se em conjunto as categorias 1 e 2, 20 apresentavam AAO. Desses, 9 (45%) pacientes apresentaram AAO unilateral, assimétrica, e 11 (60%) apresentaram assimilação bilateral, simétrica.

Desses 26 pacientes, 9 foram classificadas na categoria 1, com alterações leves. Cinco deles apresentavam AAO. Dessas, a maioria (4 pacientes; 80%) eram AAO simétricas, e apenas 1 (20%) era assimétrica.

Dos 27 pacientes restantes, nos quais foi possível avaliar satisfatoriamente as articulações atlanto-axiais, 6 apresentavam assimilação atlanto-occipital. Todos esses 6 casos (100%), apresentavam AAO bilateral, simétrica.

Embora na população geral a AAO seja considerada uma anomalia rara, dentre os pacientes com anomalias da JCC ela é relativamente comum. Apesar de o tamanho da amostra apresentada não ser suficientemente grande para detectar diferenças estatisticamente significativas entre a AAO simétrica e assimétrica, é possível observar que os pacientes com assimilação assimétrica encontram-se mais frequentemente no grupo com maior acometimento articular atlanto-axial.

O grupo controle era composto de 20 exames de RM de pacientes sem anomalias da JCC. Nesse grupo, foram encontrados 2 indivíduos (10%) com alterações degenerativas moderadas nas articulações atlanto-axiais, caracterizando essas alterações na categoria 2. Comparando esses valores com o acometimento articular C1-C2 observado nos pacientes (26; 49,0% dos pacientes nos quais foi possível avaliar as articulações C1-C2), a frequência de acometimento articular nessas articulações é significativamente maior nos

indivíduos com anomalias da JCC que nos controles ( $p=0,026$ ), pelo teste exato de Fischer (Tabela 6). As frequências relativas dessas alterações na amostra de pacientes e no grupo controle estão ilustradas no gráfico 29.

A média das idades de todo o grupo de pacientes com anomalias da JCC era 44,1 anos (DP: 16,1). Dentre os pacientes sem alterações nas articulações atlanto-axiais, a média de idade foi 42,7 anos (DP: 15,6); nos pacientes com alterações nas articulações atlanto-axiais, a média de idade foi 44,15 anos (DP: 17,3), não apresentando diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos ( $p>0,05$ ).

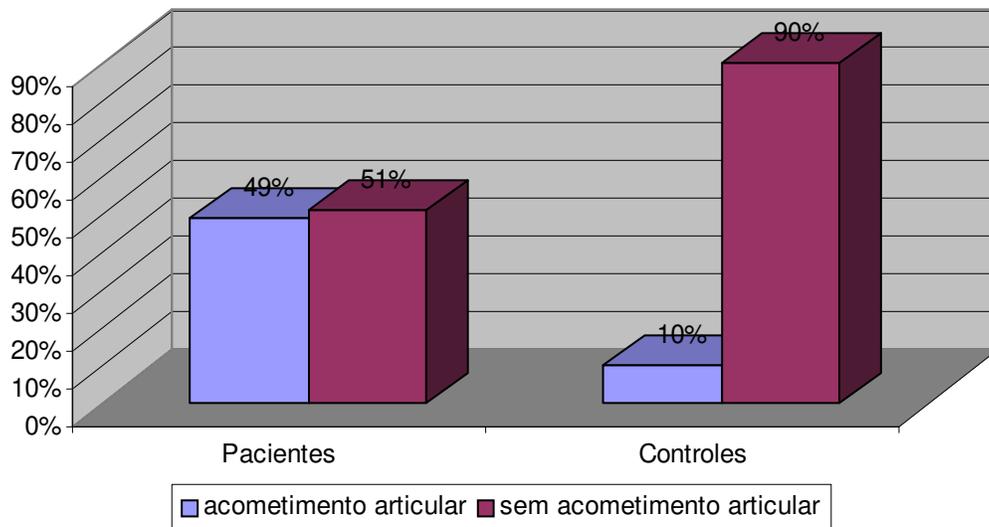
A média de idades dos controles era ligeiramente maior que o grupo de pacientes (média: 55,0anos; DP: 11,8), sendo significativamente diferente que o grupo de pacientes (com ou sem alterações degenerativas C1-C2) (Gráfico 30).

Esses dados permitem concluir que as idades dos pacientes não eram um fator preponderante no aparecimento das alterações articulares atlanto-axiais. Não houve diferença significativa entre as idades dos pacientes com ou sem sinais de acometimento articular. Alterações articulares degenerativas supostamente acometem com maior frequência indivíduos de idade mais avançada, após a quinta e sexta décadas de vida. A média de idade observada no grupo controle era significativamente mais elevada que nos grupos de pacientes, ainda assim, encontrou-se uma frequência significativamente inferior de sinais degenerativos nas articulações atlanto-axiais.

**Tabela 6-** Frequências absolutas dos sinais de acometimento articular C1-C2 observadas nos pacientes com anomalias da JCC e nos controles

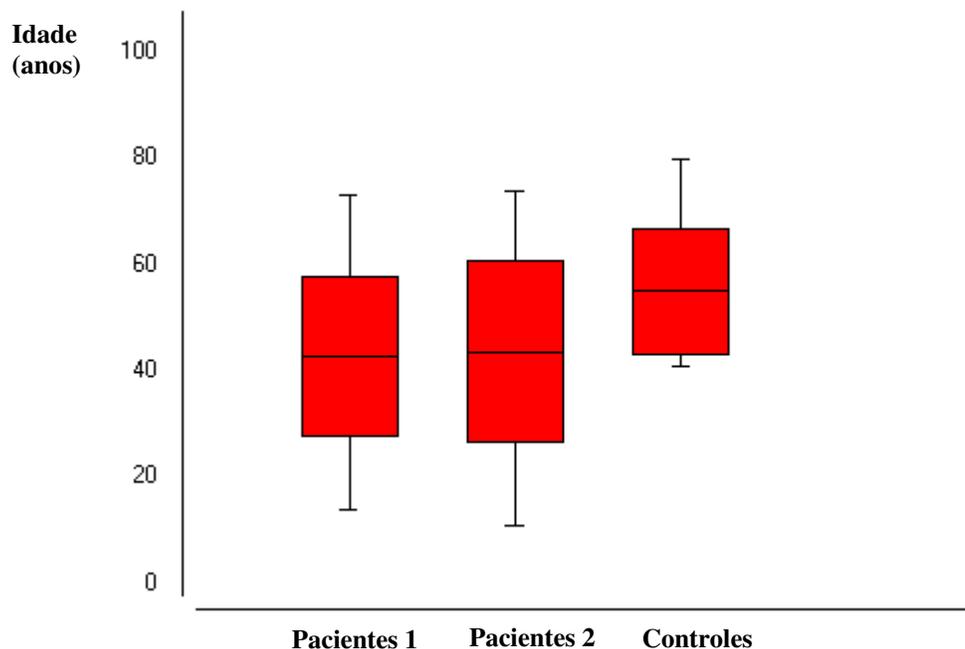
	<b><i>Alteração articular</i></b>	<b><i>Sem alteração articular</i></b>
Pacientes	26	27
Controles	2	18

$p=0,026$



**Gráfico 29- Frequências relativas dos sinais de acometimento articular C1-C2 observadas nos pacientes com anomalias da JCC e nos controles.**

As colunas da esquerda ilustram as frequências observadas de articulações atlanto-axiais alteradas (49%) e normais (51%), no grupo de pacientes nos quais foi possível avaliar com segurança essas articulações. As colunas da direita ilustram as frequências de articulações atlanto-axiais alteradas (10%) e normais (90%), no grupo controle. Observa-se uma proporção significativamente mais elevada de indivíduos com acometimento articular no grupo de pacientes, em relação ao controle.



**Gráfico 30- Médias de idades e desvios padrão nos grupos de pacientes com anomalias**

**da JCC e nos controles.** A linha preta no centro de cada caixa representa a média das idades, e os espaços vermelhos acima e abaixo da linha demonstram a área delimitada por um desvio padrão. As caixas vermelhas, da esquerda para a direita, ilustram os valores encontrados no grupo de pacientes sem sinais de acometimento das articulações C1-C2 (Pacientes 1), no grupo de pacientes com acometimento articular (Pacientes 2) e no grupo controle. A análise das variâncias não demonstra diferença significativa entre os Pacientes 1 e 2 ( $p > 0,05$ ). Os valores do grupo controle são significativamente maiores que os dos pacientes ( $p < 0,05$ ).

**5.4- A eletrofisiologia do tronco cerebral e as anomalias da JCC**

Foi realizada a avaliação das latências absolutas das ondas de potencial evocado do tronco cerebral, numeradas de I a V (algarismos romanos), representando a atividade elétrica em topografia específica na via auditiva do tronco cerebral:

- **Onda I:** ativação da cóclea.
- **Onda II:** ativação do nervo auditivo e porção ventral do núcleo coclear.
- **Onda III:** ativação do núcleo olivar superior no bulbo (medula oblonga).
- **Onda IV:** ativação do núcleo do lemnisco lateral na porção média/superior do tronco cerebral.
- **Onda V:** ativação do colículo inferior, localizado no mesencéfalo.

As médias das latências da onda I estão resumidas na tabela 7, discriminando os valores obtidos nos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE). As células superiores representam as médias das latências dos ouvidos direitos e as células inferiores, os ouvidos esquerdos, referente aos potenciais de ação secundários ao estímulo ipsilateral. Como mais de três medidas foram obtidas para cada lado em cada indivíduo, foi possível avaliar suas variâncias. Observou-se aumento da latência absoluta da onda I no lado direito do paciente 1 ( $p < 0,01$ ). No paciente 4, observou-se aumento relativo da latência no ouvido direito em relação ao esquerdo ( $p < 0,01$ ). O paciente 8 teve suas medidas no lado direito excluídas (NA: não acessível) pelo antecedente de déficit auditivo condutivo deste lado.

**Tabela 7-** Médias das latências absolutas das ondas I

	<i>Paciente</i>								
<i>Controle</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	
OD	1,48 ms	1,98 ms	1,36 ms	1,58 ms	1,5 ms	1,34 ms	1,46 ms	1,39 ms	NA
OE	1,47 ms	1,46 ms	1,3 ms	1,46 ms	1,3 ms	1,36 ms	1,41 ms	1,34 ms	1,31 ms

Essas alterações na onda I não possuem significado eletrofisiológico direto na análise do tronco cerebral, pois esse potencial de ação é decorrente da ativação do nervo auditivo, localizado periféricamente no tronco cerebral. As alterações nessa onda estão geralmente correlacionadas à compressão do nervo auditivo por alterações do conduto auditivo externo ou lesões extra-axiais. Porém a latência da onda I é determinante no cálculo subsequente dos intervalos interpicos e na valorização do aumento das latências das ondas do tronco cerebral.

A tabela 8 demonstra as médias das latências absolutas das ondas III, que representam a ativação do núcleo olivar superior, no bulbo. O paciente 3 apresentou aumento na latência dessa onda. Esse paciente apresentava compressão crônica do tronco cerebral, não corrigida cirurgicamente, com elevação do sinal tecidual nas seqüências de TR longo (Figura 37), compatível com sofrimento neuronal.

Observa-se também aumento focal da latência média da onda III no lado direito do paciente 1. Deve-se ressaltar que a latência da onda I apresentou-se também aumentada nesse mesmo indivíduo. Portanto, esse segundo sinal deve ser secundário ao atraso na condução na via periférica, ao invés de tratar-se de déficit condutivo no tronco cerebral. A avaliação das latências das ondas subsequentes demonstrará alterações semelhantes.

**Tabela 8-** Médias das latências absolutas das ondas III

<i>Controle</i>	<i>Paciente 1</i>	<i>Pacient e 2</i>	<i>Pacient e 3</i>	<i>Pacient e 4</i>	<i>Pacient e 5</i>	<i>Pacient e 6</i>	<i>Pacient e 7</i>	<i>Pacient e 8</i>
OD 3,67 ms	4,18 ms	3,57 ms	4,4 ms	3,76 ms	3,87 ms	3,56 ms	3,82 ms	NA
OE 3,64 ms	3,76 ms	3,44 ms	4,02 ms	3,67 ms	3,88 ms	3,52 ms	3,55 ms	3,53 ms

As médias das latências das ondas IV estão representadas na tabela 9. Observou-se atraso nessa onda bilateralmente no paciente 3, o que provavelmente é consequência do déficit de condução na porção inferior do tronco cerebral. Observa-se também aumento unilateral das latências nos pacientes 5 e 6. Essas alterações podem

corresponder a alterações incipientes ou seqüelares na condução elétrica na porção média do tronco cerebral, entre o bulbo e a ponte.

**Tabela 9-** Médias das latências absolutas das ondas IV

<b>Controle</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>	<b>Paciente 7</b>	<b>Paciente 8</b>
OD 5,48 ms	6,19 ms	5,43 ms	6,58 ms	5,68 ms	5,85 ms	6,15 ms	5,46 ms	NA
OE 5,4 ms	5,76 ms	5,46 ms	6,17 ms	5,57 ms	5,89 ms	6,84 ms	5,26 ms	5,82 ms

O atraso da condução da via auditiva do tronco cerebral nos pacientes 5 e 6 é mais evidente na onda mais tardia, observando-se atraso significativo bilateral ( $p < 0,01$ ). A latência da onda V é também aumentada no lado esquerdo do paciente 8 ( $p < 0,05$ ), que possui alterações teciduais semelhantes aos pacientes 5 e 6. As alterações nas latências das ondas mais precoces observadas nos pacientes 1 e 3 são mantidas nas ondas mais tardias.

A latência da onda V encontra-se também aumentada no paciente 8, no qual somente foi possível a análise unilateral.

**Tabela 10-** Médias das latências absolutas das ondas V

<b>Controle</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>	<b>Paciente 7</b>	<b>Paciente 8</b>
OD 5.48	6.19	5.43	6.58	5.68	5.85	6.15	5.46	NA
OE 5.4	5.76	5.46	6.17	5.57	5.89	6.84	5.26	5.82



**Figura 37- Compressão neural e alteração do sinal tecidual associando-se ao aumento das latências das ondas auditivas.** Corte sagital ponderado em T2 do paciente 3, observando-se anomalia da JCC com compressão da junção bulbo medular, onde observa-se área de elevação hipersinal (seta). A avaliação do PEATC evidenciou aumento das latências das ondas III, IV e V da via auditiva no tronco cerebral.

A análise das latências absolutas é capaz de detectar alterações na condução da via auditiva. Porém a análise dos intervalos interpicos adiciona informações que permitem localizar com maior precisão a lesão ou alteração fisiológica nessa via neural. Dessa maneira é possível diferenciar se um atraso global nas latências absolutas das ondas é resultado de alterações fisiológicas em múltiplas topografias do tronco cerebral, ou se as alterações das ondas mais tardias resultam do atraso na condução em um único ponto proximal do circuito neuronal.

O intervalo I-III representa a condução entre a via periférica e a porção inferior do tronco cerebral, no núcleo olivar inferior, localizado no bulbo. Foi detectado alargamento desse intervalo no paciente 3 ( $p < 0,01$ ) e no paciente 5 ( $p < 0,05$ ), refletindo alteração fisiológica na via auditiva entre a via periférica e o núcleo olivar superior, no bulbo. O primeiro paciente apresentava compressão somada a alteração de sinal no

neuro-eixo, e o segundo apresentava seqüela de siringomielia (com antecedente de ampliação cirúrgica da fossa posterior) (Tabela 11).

**Tabela 11-** Médias das latências do intervalo I-III

<b>Controles</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>	<b>Paciente 7</b>	<b>Paciente 8</b>
OD 2,19 ms	2,2 ms	2,21 ms	2,84 ms	2,27 ms	2,45 ms	2,22 ms	2,36 ms	NA
OE 2,21 ms	2,3 ms	2,14 ms	2,53 ms	2,31 ms	2,53 ms	2,11 ms	2,2 ms	2,22 ms

Os intervalos I-IV e I-V representam a condução entre a via periférica e as porções superiores do tronco cerebral, refletindo o tempo global de passagem do estímulo pelo tronco cerebral. Os pacientes 3, 5 e 6 apresentaram alargamento significativo da latência desse intervalo, bilateralmente no paciente 3 ( $p < 0,01$ ) e unilateral nos pacientes 5 ( $p < 0,05$ ) e 6 ( $p < 0,01$ ), refletindo comprometimento na condução da via auditiva entre a via periférica e o núcleo do lemnisco lateral, na porção superior da ponte (Tabela 12).

**Tabela 12-** Médias das latências do intervalo I-IV

<b>Controles</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>	<b>Paciente 7</b>	<b>Paciente 8</b>
OD 3,34 ms	3,44 ms	3,69 ms	3,74 ms	3,6 ms	3,76 ms	3,42 ms	3,26 ms	NA
OE 3,36 ms	3,34 ms	3,7 ms	4,14 ms	3,61 ms	3,5 ms	4,67 ms	3,32 ms	3,58 ms

Os pacientes 3, 5, 6 e 8 apresentaram alargamento significativo da latência desse intervalo, bilateralmente nos pacientes 3 e 6 ( $p < 0,01$ ), e unilateral nos pacientes 5 ( $p < 0,05$ ) e 8 ( $p < 0,01$ ). Neste último paciente, só foi possível a aquisição após estímulo no ouvido esquerdo. Essa alteração reflete comprometimento na condução da via auditiva entre a via periférica e o colículo inferior, no mesencéfalo.

**Tabela 13-** Médias das latências do intervalo I-V

	<b>Controles</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>	<b>Paciente 7</b>	<b>Paciente 8</b>
OD	4,04 ms	4,2 ms	4,07 ms	5,0 ms	4,2 ms	4,45 ms	4,81 ms	4,0 ms	NA
OE	4,1 ms	4,3 ms	4,16 ms	4,99 ms	4,18 ms	4,57 ms	5,42 ms	3,92 ms	4,51 ms

A análise adicional do intervalo III-V permite diferenciar alterações fisiológicas globais na via auditiva do tronco cerebral, de lesões no segmento proximal (alterações isoladas no intervalo I-III) ou no segmento distal (alterações isoladas no intervalo III-V). Os pacientes 3, 6 e 8 apresentaram alargamento significativo do intervalo III-V (Tabela 14).

**Tabela 14-** Médias das latências do intervalo III-V

	<b>Controles</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>	<b>Paciente 7</b>	<b>Paciente 8</b>
OD	1,84 ms	2,0 ms	1,89 ms	2,43 ms	1,92 ms	1,98 ms	2,58 ms	1,64 ms	NA
OE	1,85 ms	1,99 ms	2,08 ms	2,18 ms	1,86 ms	2,01 ms	3,31 ms	1,71 ms	2,28 ms

Recordando as alterações no tecido neural presentes em cada paciente, destaca-se que os pacientes 1 e 2 não apresentavam compressão do eixo neural. Essas pacientes eram do sexo feminino e apresentavam respectivamente 49 e 41 anos de idade. Não possuíam antecedente de cirurgias na coluna ou na JCC. As imagens das RM demonstrando alguns aspectos das malformações presentes nesses indivíduos estão ilustradas nas figuras 38 e 39.

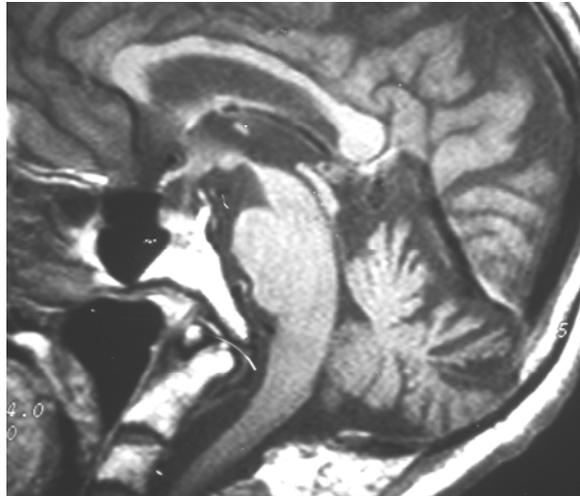
O paciente 3 (Figura 37), conforme foi destacado anteriormente, apresentava compressão da junção bulbo-medular, com hipersinal em T2, nessa topografia. Tratava-se de um indivíduo do sexo masculino, de 55 anos, que não havia sido submetido à cirurgia na JCC, no momento da aquisição do PEATC.

A paciente 4 (Figura 40), do sexo feminino, 45 anos, possuía hipersinal em T2 na junção bulbo medular, determinada pela compressão de uma estrutura óssea anômala, o “os odontoideum”. No momento da aquisição do PEATC, estava em status pós-operatório tardio de odontoidectomia, com artrodese C0-C1 e fixação cervical anterior.

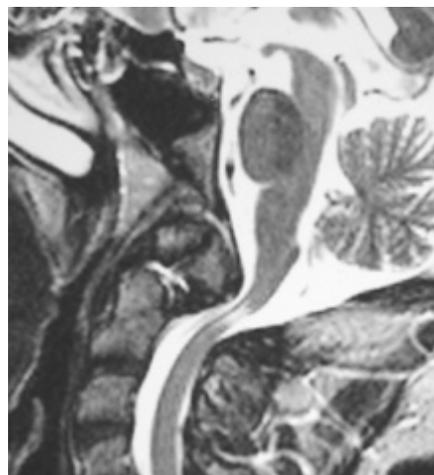
Os pacientes 5 a 8 apresentavam siringomielia (Figura 41). As pacientes 5, 6 e 7 eram do sexo feminino (52, 58 e 50 anos, respectivamente). O paciente 8 era do sexo masculino, com 33 anos, era portador de anomalia de Klippel Feil (Figura 50). No momento da aquisição dos potenciais evocados, todos esses pacientes estavam em status pós-operatório tardio de craniotomia occipital, com ampliação da fossa posterior e laminectomia C1. A paciente 7 havia sido submetida, adicionalmente, a odontoidectomia com fixação C0-C1 e C1-C2.



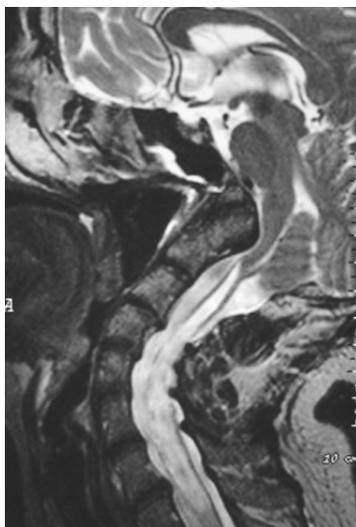
**Figura 38- Alteração morfológica da JCC, sem compressão do tecido neural paciente 1).** RM ponderada em T2 que evidencia paciente com assimilação atlanto-occipital e hipoplasia com malformação do ápice do odontóide. Apesar da alteração morfológica, não há sinais de compressão neural na topografia da JCC. Inferiormente, observa-se fusão dos corpos vertebrais de C6 e C7 e sinais de desidratação dos discos C2-C3 a C5-C6, com protrusões discais incipientes.



**Figura 39-** Alteração morfológica da JCC, sem compressão do tecido neural (paciente 2). RM ponderada em T1, na qual observa-se redução do ângulo clivus-canal, leve redução da medida longitudinal do clivus (3.3cm) e pequena invaginação basilar (0.9cm). Não se observou compressão significativa do eixo neural, nessa paciente.



**Figura 40-** Compressão com elevação do sinal em T2 na JCC, por “os odontóideum” (paciente 4). Corte sagital ponderado em T2 na JCC no qual observa-se “os odontóideum” deslocado posteriormente, determinando compressão do tecido neural. Na área de compressão, observa-se elevação de sinal em T2. No momento da realização do PEATC, essa paciente havia sido submetida à cirurgia, com retirada do fragmento superior do odontóide.



**Figura 41-** Malformação da JCC com presença de siringomielia (paciente 7).

RM ponderada em T2 demonstrando hipoplasia basioccipital, redução do ACC e invaginação basilar, determinando compressão do bulbo. Posteriormente, observa-se invaginação tonsilar. Na medula cervical, observa-se siringomielia.

As alterações nas latências das ondas I a V estão resumidas na tabela 15.

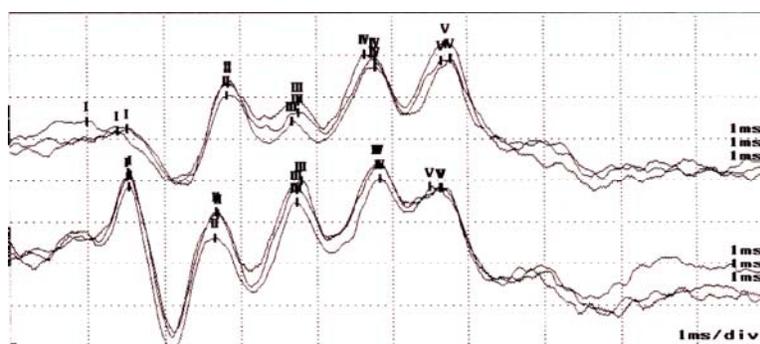
**Tabela 15-** Resumo das alterações nas latências absolutas das ondas de potencial de ação auditivos do tronco cerebral

<i>Paciente</i>	<i>I</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>
1	↑	↑	↑	↑
2	normal	normal	normal	normal
3	normal	↑	↑	↑
4	normal	normal	normal	normal
5	normal	normal	↑	↑
6	normal	normal	↑	↑
7	normal	normal	normal	normal
8	normal	normal	normal	↑

A ativação auditiva no tronco cerebral é muito veloz, com o aparecimento dessas cinco ondas em um intervalo geralmente inferior a 8 ms após o estímulo auditivo. Algumas sinapses rápidas entre o lado estimulado e o contralateral determinam a ativação quase simultânea entre as duas vias auditivas, mesmo após o estímulo unilateral.

Quando o potencial de ação atinge o núcleo olivar superior (onda III), algumas fibras estimulam o núcleo contralateral, e então, as diferenças de intensidade e tempo entre cada lado da via auditiva são comparadas, sendo fundamentais para a localização do som em situações fisiológicas (Figura 33). A ordem de tempo entre as sinapses do lado estimulado e a via contralateral é de microssegundos, não sendo suficiente para determinar defasagens significativas entre os dois lados<sup>1</sup>.

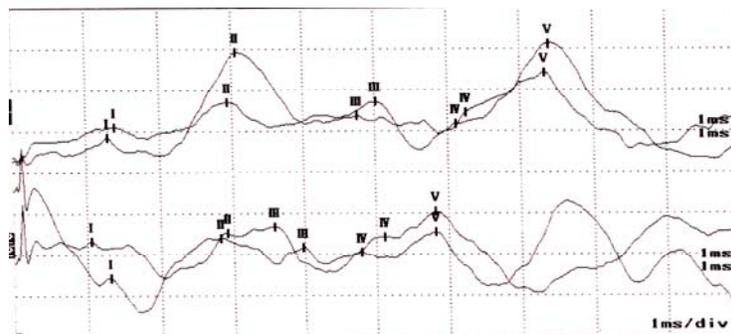
O estímulo monoaural com captação bilateral simultânea das respostas elétricas determinou picos de potencial de ação praticamente simultâneos no grupo controle, com uma defasagem mínima, em média 0.21ms (DP: 0.09) entre o lado estimulado e a captação contralateral (Figura 42).



**Figura 42-** Captação dos potenciais de ação auditivos de curta latência em um indivíduo do grupo controle. As ondas inferiores referem-se à captação ipsilateral ao estímulo e as superiores à captação simultânea contralateral. Observa-se boa amplitude e latência preservada das ondas I a V, com satisfatória sincronia entre os dois lados.

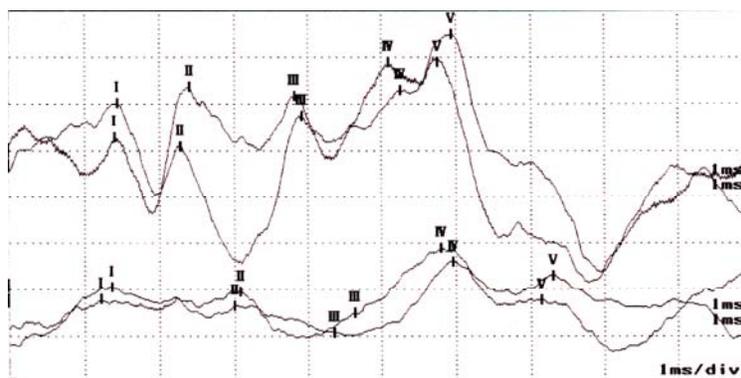
<sup>1</sup> <http://thalamus.wustl.edu/course/audvest.html>

Nos pacientes 3 a 8, observou-se um deslocamento das ondas do tronco cerebral para a direita, deflagradas pela assincronia da onda V, com um intervalo médio de 1.58 ms (DP: 0.52) (Figuras 43 e 44).



**Figura 43- Captação dos potenciais de ação auditivos de curta latência no paciente 8.**

As ondas inferiores referem-se à captação ipsilateral ao estímulo e as superiores à captação simultânea contralateral. Observa-se redução global da amplitude dos picos I a V, com leve alargamento da latência da onda V no lado do estímulo. A análise dos picos captados contralateralmente revela deslocamento para a direita a partir da onda III, acentuando-se nas ondas mais tardias.



**Figura 44- Captação dos potenciais de ação auditivos de curta latência no paciente 4.**

As ondas superiores referem-se à captação ipsilateral ao estímulo e as inferiores à captação simultânea contralateral. Apesar da preservação da amplitude e latência no lado estimulado, observa-se achatamento global das ondas contralaterais, revelando também assincronia das ondas, com deslocamento para a direita a partir da onda II.

## **6- DSCUSSÃO**



## 6.1- As características das malformações da JCC

A multiplicidade de fatores que interferem no desenvolvimento da JCC e a intensidade com que podem afetar o tecido ectodérmico e mesodérmico em formação resultam em um amplo espectro de malformações ósseas e variações anatômicas nessa topografia.

Durante toda a história da medicina, foram descritas inúmeras patologias e doenças genéticas que afetavam diretamente a JCC ou acompanhavam distúrbios nas suas estruturas ósseas ou neurais. Algumas delas, por sua gravidade ou pela especificidade dos sinais fenotípicos que as acompanham, apresentam sintomatologia mais clara o que possibilita o diagnóstico mais precoce. Dentre estas, destacam-se os graus mais acentuados das anomalias de Chiari, principalmente tipo II e III, cuja presença de mielomeningocele e encefalocelos occipitais ou cervicais, respectivamente, caracterizam malformações evidentes que obrigam a investigação da JCC e da fossa posterior (Hadley 2002).

Algumas síndromes genéticas e congênitas, como a síndrome de Down e acondroplasia, apresentam riqueza de estigmas fenotípicos (Luyendijk et al. 1978; Rosenbaum et al. 1986; Yamada e Yamanaka 1987). Nesses indivíduos, qualquer sintoma compatível com instabilidade ou compressão das estruturas neurais na JCC facilitará a investigação de anomalias.

As mais graves malformações da base do crânio e da JCC possuíam um prognóstico mais reservado, com seqüelas acentuadas e, algumas vezes, óbito precoce. O desenvolvimento tecnológico e terapêutico da medicina, principalmente no século XX, prolongou a vida desses indivíduos e possibilitou a minimização de seqüelas e melhora clínica.

Concomitantemente o avanço dos métodos diagnósticos, especialmente os métodos de imagem, possibilitou a visualização detalhada das estruturas anatômicas. Dessa maneira, em uma parcela maior da população foram identificadas anomalias ósseas da JCC. Alguns desses indivíduos apresentavam doenças adquiridas que provocavam claras alterações morfológicas nas estruturas ósseas, como tumores, dentre eles os cordomas, raros

tumores derivados de remanescentes embrionários notocordais que surgem na linha média, no esqueleto axial. Cerca de um terço deles são intracranianos, com notável tropismo pelo clivus (Erdem et al. 2003).

Um importante diagnóstico diferencial dos cordomas occipitais é o condrossarcoma, tumor cartilaginoso que supostamente é derivado do tecido endocondral e, na região intracraniana freqüentemente origina-se na sincondrose esfeno-occipital (Meyers et al. 1992). Uma grande variedade de tumores ósseos pode acometer os ossos da base do crânio e provocar sua distorção, com compressão do tronco cerebral e alteração da pressão intracraniana.

Outras patologias adquiridas, como a doença de Paget e osteomalácia quando acometem a base do crânio e a JCC, provocam fragilidade óssea, podendo associar-se a distúrbios na sustentação dessas estruturas e, freqüentemente estão relacionadas à invaginação basilar e suas conseqüências (Smoker 1994). Esse mecanismo é semelhante ao encontrado em indivíduos mais jovens com osteogênese imperfeita e raquitismo hipofosfatêmico (Ball e Crone 1995; Noske et al. 2006).

Doenças inflamatórias, com destaque para a artrite reumatóide, podem não alterar acentuadamente a morfologia óssea, principalmente no início da manifestação da doença. No entanto, a inflamação crônica e a proliferação do pannus nas articulações sinoviais da JCC as relações anatômicas podem ser alteradas, observando-se maior incidência de invaginação basilar e de luxação atlanto-axial (Menezes et al. 1985; Zikou et al. 2005).

Alguns antígenos produzidos por indivíduos com artrites inflamatórias atacam moléculas presentes na fibrocartilagem e possuem como alvo classes específicas do colágeno, abundantes nas enteses e nos ligamentos. Portanto, além do fator mecânico e do efeito de massa produzido pelo pannus, a reação inflamatória crônica na JCC pode associar-se a fragilidade dos ligamentos estabilizadores das articulações locais, contribuindo para a instabilidade e a alteração topográfica das referências anatômicas do odontóide, Atlas e occipício (Boszczyk et al. 2003).

O avanço nos métodos diagnósticos não só melhorou o estudo da manifestação de inúmeras patologias na JCC, como evidenciou um grupo de indivíduos que não se encaixam nas síndromes clínicas, genéticas ou nas patologias específicas acima relacionadas. Esses pacientes apresentam sintomatologia progressiva e insidiosa geralmente relacionada à compressão do tronco cerebral, da medula cervical proximal, ou sofrimento tecidual de núcleos ou nervos de pares cranianos, grande tratos no tronco cerebral ou de raízes somáticas proximais, em uma faixa etária normalmente insuspeita para malformações congênitas, às vezes após a terceira década de vida (Smoker 1994).

Pela manifestação clínica mais insidiosa e tardia, suspeitava-se que esses pacientes apresentariam malformações congênitas leves ou apresentariam uma predominância de patologias ou fatores agravantes adquiridos. Alguns sinais presentes nos pacientes deste estudo são, indubitavelmente congênitos. A dimensão do osso occipital e do clivus é determinada pela diferenciação e proliferação de somitos mesodérmicos, durante o desenvolvimento embrionário.

Portanto, a redução das dimensões do clivus, resultando em hipoplasia basioccipital (HBO), deve ser considerada uma anomalia congênita, secundária à degeneração ou ao defeito de proliferação de um ou mais somitos occipitais. Nos pacientes deste estudo, observou-se elevada prevalência de HBO (72,1% dos pacientes), com uma grande variação das dimensões do clivus, atingindo cerca de 2,0cm, em alguns pacientes. Independentemente do grau de hipoplasia, na grande maioria dos pacientes a emergência de sintomas significativos que justificassem a investigação por métodos de imagem aparece em idade média mais avançada, comparada a outras anomalias congênitas, variando de cerca de 39 a 44 anos, na quarta e quinta décadas de vida.

Embora alterações ósseas e articulares degenerativas possam causar secundariamente anquilose e assimilação das articulações sinoviais, é possível a distinção entre fusão degenerativa e assimilação congênita. A fusão articular degenerativa determina maior irregularidade e esclerose marginal das bordas articulares que, nas radiografias simples e tomografia computadorizada manifesta-se como espessamento e densificação do osso subcondral, com variável presença de osteófitos marginais, cistos subcondrais e redução do espaço articular, observando-se irregularidade e remodelação das superfícies

articulares. Na RM, também é possível observar a irregularidade e alteração da amplitude articular. Nesse método, destaca-se também a alteração de sinal do osso subcondral podendo atingir acentuado hipossinal ou ausência de sinal nos graus mais acentuados de esclerose óssea. Além disso, é possível observar a presença de aumento de líquido intra-articular ou do líquido nos cistos subcondrais, como sinais associados (Resnick Donald 2002; Resnick Donald et al. 2007).

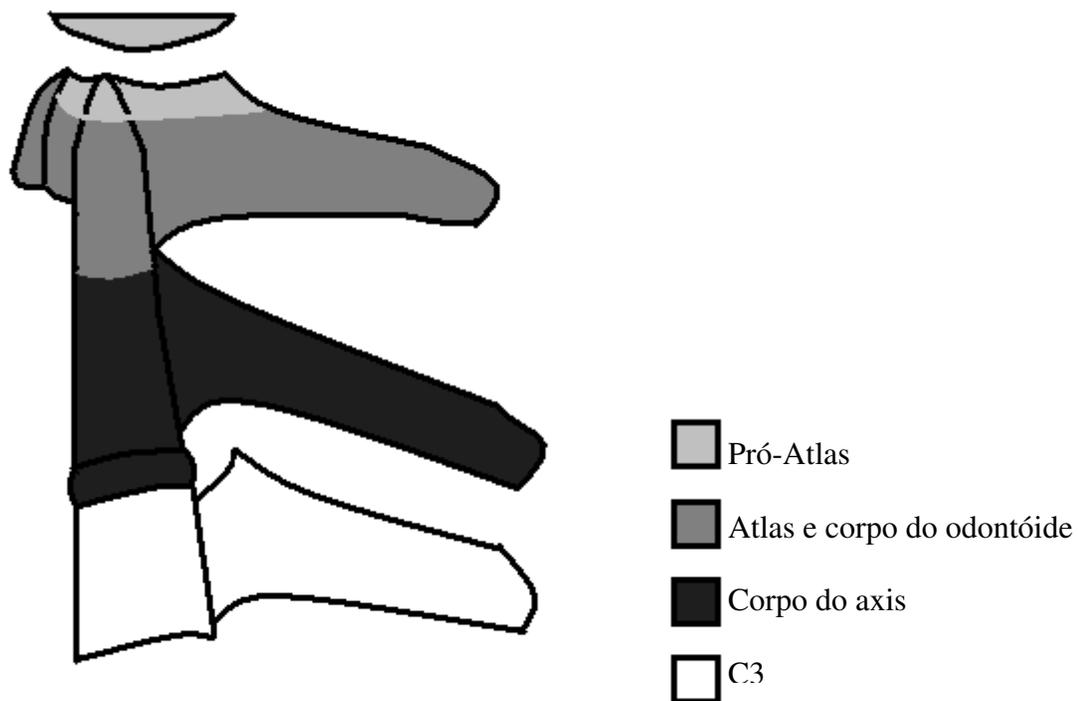
Já a assimilação óssea congênita costuma demonstrar visível continuidade das estruturas fusionadas, com comunicação da medular óssea e do contorno do osso cortical. É também descrito que as condições congênitas tendem a aproximar mais os fragmentos envolvidos, com redução da dimensão total da área fixada, em comparação às situações adquiridas, as quais tendem a demonstrar relativo alargamento da zona de transição, pela interposição do osso remodelado no antigo espaço articular (Kumar et al. 1988).

As malformações congênitas advêm de perturbações no desenvolvimento embrionário. Cada peça nesse processo gera uma progressão em cascata, na qual cada evento subsequente depende da sinalização de um precedente. Dessa maneira, as estruturas embrionárias mais intimamente correlacionadas tornam-se vulneráveis ao acometimento combinado. Foi destacada anteriormente a forte relação entre a diferenciação do tecido mesodérmico occipital e o da coluna cervical proximal. Pela maneira como se desenvolvem os somitos occipitais e aqueles responsáveis pela diferenciação da JCC, podem-se considera-los como uma estrutura primitiva única. Na JCC propriamente dita, a combinação do tecido occipital e os somitos cervicais é ainda mais íntima. Do somito occipital caudal com o primeiro somito cervical forma-se o pró-atlas, que é responsável pela diferenciação das principais estruturas do forame magno, do osso occipital, do atlas e da porção apical do odontóide, a mais próxima dessa zona de transição (Carstens 2004).

Essas características permitem a classificação de um grupo de anomalias definidas como manifestações da vértebra occipital (Sakaida et al. 2001; Smoker 1994). Nesse grupo encontram-se principalmente a hipoplasia dos côndilos occipitais, a assimilação atlanto-occipital e as malformações e hipoplasias do ápice do odontóide.

Apesar da reconhecida origem embrionária comum dos côndilos occipitais, do atlas e de porções do odontóide, algumas particularidades do desenvolvimento pós-embrionário e pós-natal do odontóide limitam a classificação das anomalias do odontóide como malformações puramente congênicas ou primárias. Após o período embrionário, o odontóide é constituído de três porções originadas de diferentes esclerótomos mesodérmicos. Uma pequena porção apical é derivada do pró-atlas, a mesma estrutura que origina o côndilo occipital e a face articular superior do atlas. O corpo do odontóide origina-se juntamente com o arco anterior de C1, separando-se gradual e parcialmente por volta do quinto mês da gestação. As massas inferiores de C2 têm origem distinta, através de uma combinação do segundo e terceiro esclerótomos cervicais (Figura 45). Entre o primeiro e quinto mês da gestação, o corpo do odontóide inicia a sua ossificação, a partir de dois núcleos paramedianos, que se fundem ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. Nesse período, o processo odontóide e o corpo inferior do axis são separados por uma larga placa cartilaginosa.

A estrutura de C2 desenvolve uma tripla vascularização. Artérias ascendentes que se originam das artérias vertebrais, ao nível de C3, lançam ramos que abraçam posteriormente e migram anteriormente, onde penetram o processo odontóide, inferiormente aos ligamentos alares, irrigando o corpo do axis e o terço inferior do processo odontóide, principalmente a porção posterior. A porção ântero-superior do corpo do odontóide, intimamente relacionada ao arco anterior do Atlas, é nutrida por ramos da artéria vertebral que emergem ao nível de C1. O ápice do odontóide, derivado do pró-atlas, é irrigado por finos ramos arteriais que atingem essa estrutura através através dos ligamentos alares. Esses ramos são provenientes de ramos descendentes da carótida interna, através da base do crânio. Esses ramos da carótida interna, em uma porção dos indivíduos, originam segmentos que fazem anastomose com a circulação proveniente das artérias vertebrais no corpo do processo odontóide. Com exceção da circulação arterial do corpo do odontóide, que possui variavelmente alguns ramos anastomóticos entre as circulações anterior e posterior, a vascularização de cada porção de C2 não se comunica até sua total ossificação, que ocorre entre os 4 e 11 anos de vida (Fielding et al. 1980).



**Figura 45- Esquema do desenvolvimento primitivo de C2.** Após o período embrionário e no processo de desenvolvimento precoce de C2, as estruturas do processo odontóide possuem origem mesodérmica e núcleos de ossificação distintos. A porção apical é derivada do Pró-atlas, conjuntamente ao côndilo occipital e a face articular superior do Atlas. O maior porção do corpo do processo odontóide está relacionado ao desenvolvimento dos arcos anteriores e posteriores, além da grande porção das massas laterais de C1. O terço distal do processo odontóide, as massas laterais de C2 e seus processos articulares configuram a terceira parte de C2.

O desenvolvimento do ápice do odontóide possui íntima relação tanto ao desenvolvimento embrionário do pró-atlas como depende da vascularização que ultrapassa essas estruturas. A formação dos ligamentos alares depende da diferenciação dessas estruturas mesodérmicas. Quando existe falência na separação ou degeneração primária

dessas estruturas, a formação terminal do odontóide pode ser comprometida. De fato, esse tipo de anomalia é mais frequentemente encontrado em associação a displasias ósseas associadas a occipitalização do Atlas e outras anomalias da vértebra occipital e a patologias associadas à fragilidade e frouxidão ligamentar (Guille e Sherk 2002).

A ausência primária de vascularização ou a degeneração das células mesodérmicas que diferenciam o ápice do odontóide pode ocasionar sua hipoplasia ou aplasia. Porém, durante todo o período embrionário e até sua fusão completa com o restante do odontóide, sua estrutura é sensível a lesões que prejudiquem sua irrigação e desenvolvimento. Mesmo na ausência de agenesia completa dos ligamentos alares, a alteração morfológica dos pontos de inserção ligamentar ou a insuficiência dos demais ligamentos estabilizadores da JCC pode submeter esses ligamentos a estresse anormal. Durante a movimentação fisiológica, especialmente na rotação da cabeça, o estiramento anormal dos ligamentos alares pode determinar isquemia intermitente desses tecidos e, em longo prazo, provocar sua reabsorção. Esse mecanismo de degeneração apical é especialmente suspeitado nos casos de hipoplasia do odontóide em pacientes com trissomia do 21, nos quais a frouxidão ligamentar conduz a instabilidade crônica da JCC. E, embora raramente pacientes com patologias inflamatórias apresentem malformações estruturais congênitas da JCC, o acometimento da bursa retro-odontóidea e das enteses ligamentares por artrite reumatóide juvenil ou até faringites infecciosas complicadas, por lesar secundariamente o ligamento transversal, pode produzir efeito semelhante de sobrecarga mecânica sobre os ligamentos alares (Semine et al. 1978).

Embora se trate de uma anormalidade rara, cujo estudo sistemático é mais limitado, a hipoplasia do ápice do odontóide geralmente acompanha alterações dos ligamentos alares e, frequentemente, do ligamento transversal (Figura 46) e, embora a luxação atlanto-axial nem sempre seja evidente, existe um risco elevado de instabilidade da JCC (Guille e Sherk 2002).

A etiologia das anormalidades dos terços distais do processo odontóide é ainda mais questionável. Uma vez que a vascularização dessas porções é mais protegida por uma rede anastomótica mais ampla, esses fragmentos são menos vulneráveis à degeneração decorrente de defeitos do pró-atlas. Por isso, outras etiologias têm sido investigadas e

propostas para a formação das anomalias do terço distal do processo odontóide. O “os odontoideum” é uma anomalia rara, porém uma das mais frequentes da segunda porção do processo odontóide. Diversos relatos associam sua formação a traumatismo cervical, principalmente ocorrido na infância, antes da consolidação completa de C2, quando a placa cartilaginosa isola a irrigação do processo odontóide da base do axis (Fielding et al. 1980). Como a estrutura cartilaginosa pode ser mais frágil a traumatismos leves, como quedas da própria altura ou colisões leves com hiper-extensão da cabeça e da JCC podem provocar fratura na topografia da placa cartilaginosa da base do processo odontóide. Pela faixa etária dos pacientes, a história de traumatismo pode ser vaga e, a morfologia infantil e a hiper mobilidade da JCC, nessa época, pode dificultar o diagnóstico de fratura. A falha na imobilização adequada e na abordagem precoce da fratura pode aumentar as chances de reabsorção da placa cartilaginosa e de porções ósseas em desenvolvimento, associando-se ao defeito de fusão.

Outro fator que reforça a hipótese de etiologia adquirida do os odontoideum é a preservação do ápice e da estrutura ligamentar, principalmente dos ligamentos alares, diferenciando essa situação da encontrada na maior parte dos casos de hipoplasia apical.



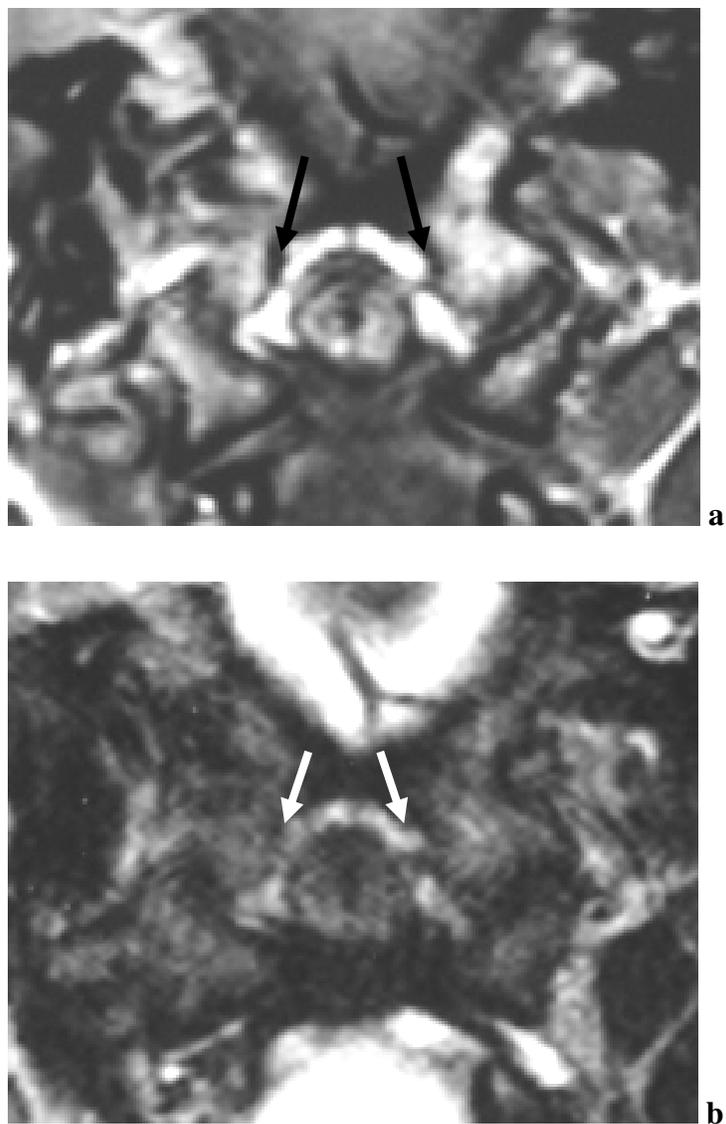
**Figura 46- Hipoplasia do ápice do odontóide.** Corte sagital ponderado em T2. Observa-se redução da dimensão longitudinal do processo odontóide, com afilamento do seu ápice, associada a assimilação atlanto-ccipital. Existe subluxação atlanto-axial, não sendo possível identificar o ligamento transverso e os ligamentos alares. A coluna cervical encontra-se em atitude lordótica, observando-se desidratação dos discos intervertebrais proximais.

No único paciente deste estudo que apresentou os odontoideum, foi possível a identificação dos ligamentos alares e do ligamento transverso (Figura 47 e 48), apesar do estiramento e afilamento dessas estruturas. As únicas anormalidades ósseas encontradas foram o defeito de fusão do processo odontóide e a redução do ACC, determinada pelo

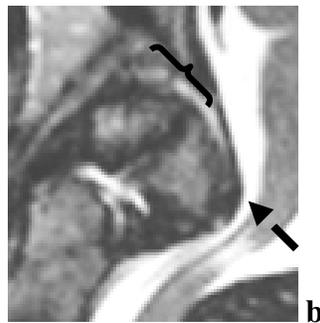
desalinhamento posterior da porção proximal de C2. Além disso, observa-se aparente hipertrofia do arco anterior de C1 (Figura 48). Anteriormente, acreditava-se que o espessamento ósseo de C1 poderia ser um sinal indireto de “os odontoideum” congênito. Porém, essa configuração é freqüentemente encontrada em quadros de instabilidade crônica atlanto-axial, tanto congênitas quanto traumáticas ou adquiridas (Holt et al. 1989). Todos esses sinais dificultam a definição da origem etiológica dessa anomalia, com diversos fatores apontando para origem adquirida (Resnick Donald e Kransdorf 2005).

Outras anomalias da porção proximal do odontóide são ainda mais raras. A aplasia do processo odontóide é raramente descrita (Fullenlove 1954), e a discussão etiológica é semelhante à descrita para o os odontoideum, podendo relacionar-se raramente à aplasia congênita ou ser secundária à reabsorção óssea pós-trauma, por osteonecrose (Schultz 1956).

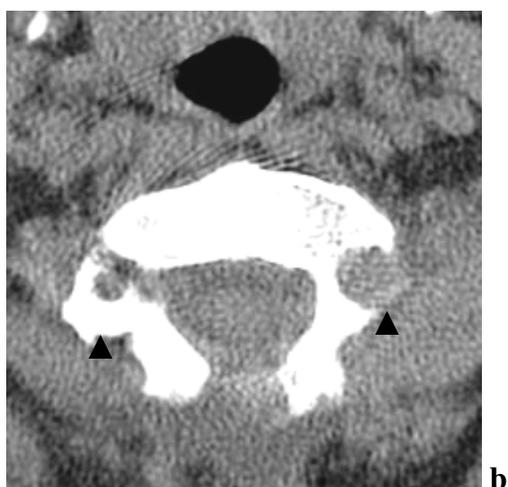
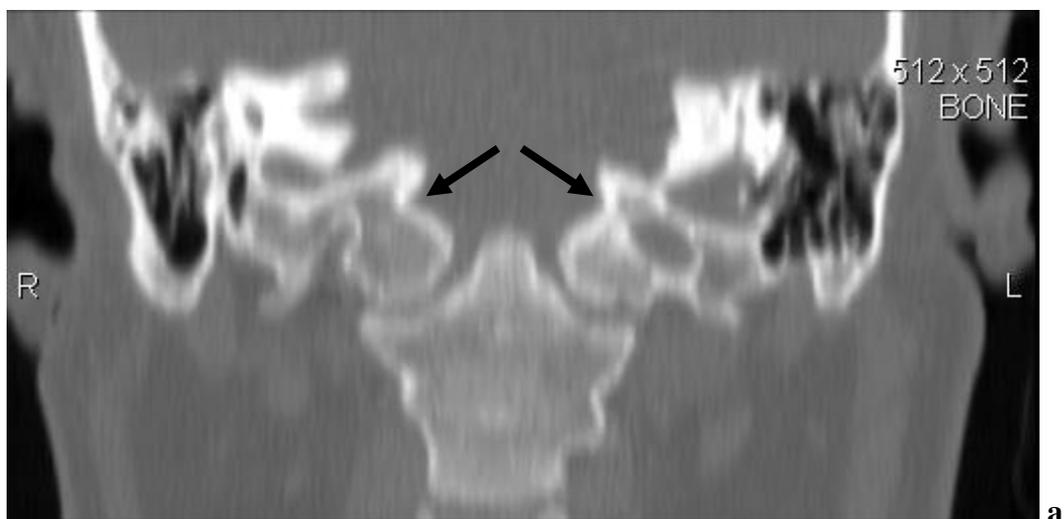
Apesar da difícil definição da origem congênita ou adquirida para as anomalias do odontóide, as mesmas possuem importante relação com a anatomia vascular de C2 e da JCC. Os pacientes com malformações congênitas da JCC, especialmente assimilações atlanto-occipitais e anomalias do arco posterior do atlas, pela possível alteração dos forames ósseos (Figura 49) e do trajeto das artérias vertebrais, podem apresentar diversas anomalias da circulação cervical posterior (Guille e Sherk 2002; Yamazaki et al. 2005). E, embora a raridade dessas lesões não nos permita conclusões definitivas, espera-se que pacientes com distúrbios vasculares secundários a anomalias congênitas sejam mais susceptíveis a seqüelas decorrentes de lesões traumáticas que os demais.



**Figura 47- Preservação parcial dos ligamentos alares no “os odontoideum”.** Cortes coronais ponderados em T1 (a) e T2 (b) ao nível da JCC, em paciente com “os odontoideum”. Apesar do afilamento, observa-se a preservação bilateral dos ligamentos alares (setas), visualizados como estruturas lineares com hipossinal em ambas ponderações, conectando o ápice do odontóide aos côndilos occipitais. Os espaços atlanto-occipitais e atlanto-axiais estão presentes, excluindo-se assimilações congênicas.



**Figura 48- Preservação do ligamento transverso no “os odontoideum”.** Defeito na fusão do terço proximal do odontóide, com deslocamento posterior desse fragmento. Posteriormente, observa-se estrutura com hipossinal em T1 (a) e T2 (b), compatível com o ligamento transverso (setas). Essas imagens também demonstram a aparente hipertrofia do arco anterior de C1 (chave), achado freqüente em instabilidades da JCC secundárias a alterações do corpo do processo odontóide.



**Figura 49- Assimetria dos forames transversos na AAO.** Reconstrução coronal tomográfica (a) de um paciente com assimilação atlanto-occipital completa (setas). O corte axial ao nível da base de C2 (b) revela assimetria dos forames transversos (pontas de seta), com redução à direita. Embora não seja possível a visualização das artérias vertebrais, a redução foraminal pode estar associada a hipoplasia à direita, ou mesmo relacionar-se ao trajeto anômalo da artéria vertebral penetrando mais inferiormente vaso no canal cervical.

O diagnóstico dos distúrbios morfológicos é, na maior parte das vezes visual, enquanto que as alterações antropométricas dependem das relações ósseas. Conforme demonstrado anteriormente, uma parcela das malformações ósseas é congênita, porém, prejuízos no desenvolvimento ou a somação de patologias podem acrescentar anomalias a essas estruturas. Além da possível alteração da configuração óssea inicial, a instabilidade articular secundária às anomalias da JCC pode alterar o posicionamento esquelético, sujeitando as relações antropométricas a alterações dinâmicas.

A análise dos resultados comparativos entre os fatores associados à redução do ACC (páginas 94 a 99) evidencia a relação desse parâmetro com a presença de platibasia, com o grau de IB e com os desvios posteriores do odontóide, demonstrando a dependência desse ângulo tanto à inclinação horizontal do clivus quanto ao posicionamento do processo odontóide.

Embora exista uma relação entre IB e a redução do clivus e, portanto, o grau de HBO (Gráfico 9), a grande variação do grau de violação da LC, observando-se significativa IB com clivus pouco reduzidos e vice-versa, demonstra existir outros fatores associados ao posicionamento do odontóide. Relatos anteriores descreveram o caráter progressivo da IB, em pacientes com anomalias da JCC e com patologias relacionadas à instabilidade crônica dessa topografia (Goel 2005).

A diferenciação definitiva entre os fatores totalmente congênitos e as anomalias adquiridas, em algumas situações, é dificultada. Porém o reconhecimento dessas anomalias depende prioritariamente de sinais objetivos que podem ser identificados nos exames de imagem. Esse conhecimento é fundamental para a compreensão da evolução clínica, histológica e sintomatológica dos pacientes com anomalias da JCC.

## **6.2- As anomalias da JCC e as lesões no tecido neural**

Os pacientes com anomalias da JCC estão sujeitos a uma variedade de injúrias ao tecido neural contido nessa topografia (Smoker 2000). Devido ao amplo espectro de anomalias ósseas e da variação como essas estruturas se relacionam com o SNC, o tipo, o grau e a topografia das lesões teciduais apresenta grande variação.

A compressão crônica do eixo neural, pelo comprometimento da macro ou micro vascularização ou pela alteração da dinâmica dos fluidos celulares e intersticiais pode determinar sofrimento tecidual. Nesse tipo de alteração, além de se observar impressão tecidual, pode-se visualizar elevação focal do sinal magnético nas seqüências de TR longo. Essa variação de sinal observada nos exames de RM significa aumento da hidratação dos tecidos, o que pode estar relacionado a edema vasogênico ou citotóxico, desmielinização ou gliose, sendo inespecífico para a diferenciação entre alterações reversíveis ou irreversíveis (Atlas 2002).

Embora o hipersinal em T2 não seja determinante de lesão permanente, isto claramente representa alteração mais grave e possui um risco mais elevado para dano tecidual irreversível. Estudos realizados em mielopatias compressivas crônicas revelaram que pacientes que apresentavam hipersinal em T2 nos exames pré-operatórios apresentavam pior resposta à descompressão cirúrgica, com persistência dos sintomas. Os indivíduos que mantinham alterações no sinal tecidual no pós-operatório evoluíram, mais freqüentemente, para atrofia medular (Takahashi et al. 1989).

Na JCC as estruturas do eixo neural medular e do tronco cerebral estão localizadas mais anteriormente, em íntima relação com o clivus, o odontóide e as estruturas ligamentares relacionadas. A inclinação exagerada do clivus, isoladamente, pode não determinar compressão focal significativa no tronco cerebral, pois a amplitude da fossa posterior permite maior acomodação do tecido neural, e a configuração mais plana da estrutura óssea não determina, na maior parte das vezes, compressão focal. Portanto, espera-se que as alterações antropométricas que mais se correlacionem com o hipersinal em T2 são a redução do ACC e a IB, permitindo que a estrutura angulada do odontóide comprima o SNC. Essa relação é evidente na análise desses parâmetros nos pacientes do grupo 2 (caracterizados por apresentar hipersinal tecidual em T2 associado a compressão), nos quais observou-se graus significativamente elevados na gravidade dessas alterações (páginas 120 a 122).

Outra lesão tecidual freqüentemente presente nos pacientes com distúrbios da base do crânio e da JCC é a siringomielia. Caracterizada pela dilatação do canal central da medula, com preenchimento por LCR. Nos pacientes com anomalias da JCC, ela se

desenvolve principalmente na medula cervical, podendo apresentar extensão variável para os segmentos distais. A siringomielia é uma alteração potencialmente grave do SNC, pois a dilatação e o aumento pressórico crônico no centro da medula destrói progressivamente a substância cinzenta e as vias de substância branca mais centrais.

A formação da siringomielia está associada a distúrbios no fluxo e nas pressões líquóricas no canal medular (Schroth e Klose 1992; Tamaki e Nagashima 1995). O aumento da pressão no canal medular força o LCR para o interior do parênquima medular. As células gliais absorvem o excesso líquido, liberando-o no canal central da medula, por mecanismo de transudação trans-ependimária. Normalmente, o canal central se comunica superiormente com o quarto ventrículo, redistribuindo novamente o excesso líquido, sem que haja acúmulo medular (Williams H 2008).

A presença de bloqueio no fluxo líquórico intra-medular, seja por traves teciduais na aracnoidite (Hoffman e Souweidane 2008), compressão focal por desalinhamentos ósseos (Davis 1993; Williams B 1990) ou lesões tumorais (Castillo et al. 1988) ou ainda pela obstrução líquórica proximal na transição craniocervical pela ectopia cerebelar (Zhang et al. 2007) determina estase do LCR, corroborando para o estabelecimento do quadro siringomiélico abaixo do sítio obstrutivo.

Nos casos de anomalias da JCC, a alta prevalência e o grau acentuado de IT nos pacientes que apresentam siringomielia (páginas 123 a 125) sugere a relação dessa variação morfológica e antropométrica como forte fator etiológico para esse tipo de lesão.

A interposição das tonsilas cerebelares no forame magno obstrui os principais orifícios de drenagem do quarto ventrículo, os forames de Luschka e Magendie, além de prejudicar a comunicação do LCR entre a cisterna magna e o canal medular. Dessa maneira, provoca aumento da pressão líquórica intracraniana e intracanalicular. Nos casos mais acentuados, pode provocar afilamento da porção proximal do canal central da medula, obstruindo-o.

A preservação da morfologia e da amplitude dos espaços líquóricos do forame magno e da fossa posterior é fundamental para o fluxo normal do LCR. Portanto, mesmo que a ectopia cerebelar não provoque obliteração completa dos espaços líquóricos, a

dinâmica dos fluidos pode estar prejudicada. Inúmeros estudos analisaram as características do fluxo no forame magno em pacientes com anomalias de Chiari I, descrevendo alterações na velocidade e presença de turbilhonamento e jatos liquóricos nessas situações (Quigley et al. 2004; Sakas et al. 2005; Schroth e Klose 1992). A alteração do fluxo regional, por determinar déficit na drenagem líquida fisiológica pode associar-se a estase em topografia indesejada.

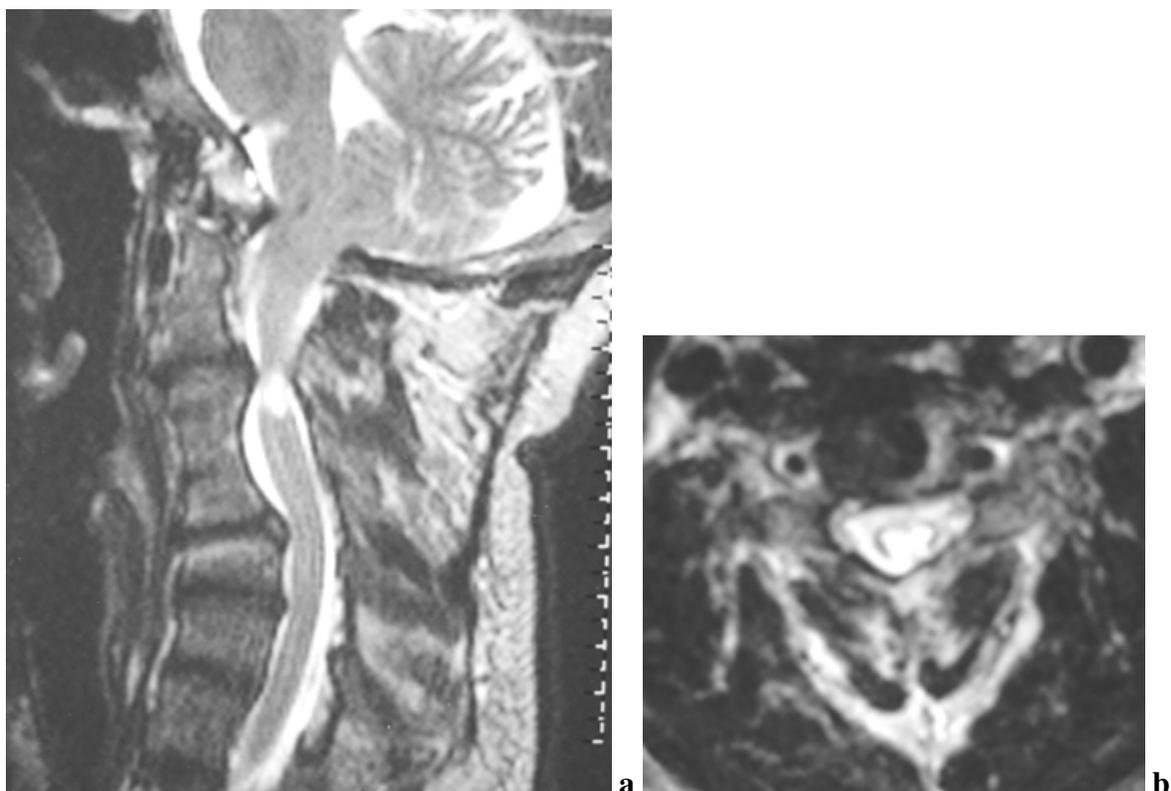
Uma parcela dos pacientes com hipersinal tecidual em T2 apresentava IT significativa, sem a formação de siringomielia. Esse fator não atenua a relação da ectopia cerebelar com essa lesão. Na descrição da etiologia da siringomielia, alguns autores associam a elevação de sinal intra-medular à sobrecarga líquida intra-parenquimatosa, com edema intersticial e até ectasia incipiente do canal central da medula, determinando estados pré-siringomiélicos (Fischbein et al. 1999; Lipson et al. 2008).

A elevação isolada do odontóide, com compressão do eixo neural e até estreitamento do forame magno, apesar da possível redução do espaço liquórico, parece não ser suficiente para provocar diretamente siringomielia. Quando a IB determina compressão acima da junção bulbo-medular, a saída do líquido para o quarto ventrículo raramente é comprometida. Na presença de outros fatores, como estreitamento acentuado do forame magno ou IT, existe distúrbio nesse fluxo. Em alguns casos, as estruturas ósseas anômalas podem estreitar distalmente o canal medular, determinando obstrução focal no trânsito do LCR, com conseqüente siringomielia não associada a IT (Figura 50).

Embora os fatores etiológicos de lesão tecidual, pela diversidade morfológica e da gravidade dos mesmos, sejam usualmente múltiplos e apresentem-se geralmente sobrepostos, observa-se uma maior variedade e em grau mais elevado nos pacientes que apresentam maior acometimento do SNC (páginas 111 a 128). A avaliação da morfologia e da distribuição das lesões teciduais e sua relação com as anormalidades ósseas é importante para a definição dos fatores causais e na estimação dos riscos neurológicos de cada indivíduo.

Os indivíduos com anomalias esqueléticas da JCC podem apresentar lesões teciduais variáveis, seja pela compressão direta do eixo neural ou das estruturas vasculares, seja pela alteração da dinâmica do LCR ou dos fluidos intersticiais. Cada indivíduo

apresenta mecanismos de compensação fisiológica, funcional e tecidual diferenciados. Reconhecer, enumerar, quantificar e qualificar cada uma das anomalias da JCC auxilia a compreensão das possíveis lesões e é essencial para o planejamento cirúrgico e terapêutico desses pacientes.



**Figura 50- Siringomielia focal provocada por estenose óssea do canal medular.** RM ponderada em T2 de paciente com anomalia de Klippel Feil. No corte sagital (a), observa-se cifoescoliose cervical, com fusão congênita de C3 e C4. Além da AAO e do estreitamento do forame Magno, observa-se intenso estreitamento do canal medular na transição C2-C3, com compressão medular e presença de cavidade siringomiélica focalizada. O corte axial (b), confirma o conteúdo líquido no centro da medular. Não se observam sinais de invaginação tonsilar.

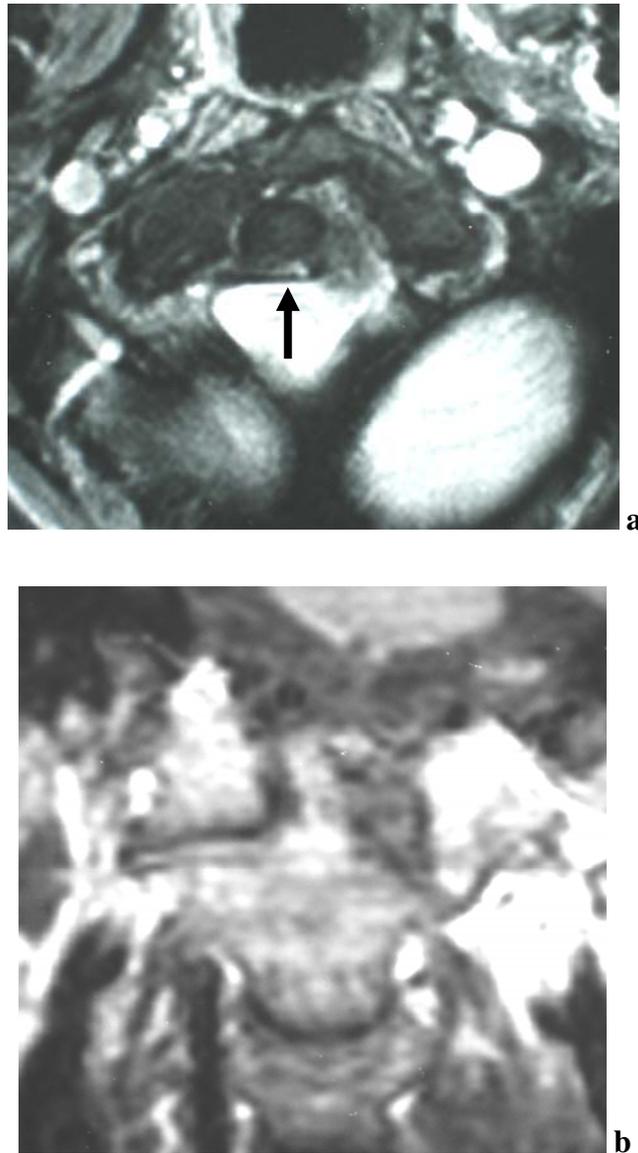
### **6.3- A instabilidade crônica e a sobrecarga articular na JCC**

Por diversos fatores relacionados à configuração esquelética e à estrutura ligamentar da JCC, os pacientes com anomalias da JCC estão sujeitos a distúrbios articulares crônicos e, às vezes, progressivos. Os principais estabilizadores dessa topografia são os ligamentos alares e o ligamento transverso. Essas estruturas inserem-se em pontos específicos dos côndilos occipitais, do odontóide e das massas laterais de C1 e são responsáveis pela manutenção das relações articulares e da amplitude do canal medular e do forame Magno durante a movimentação craniocervical (Cattrysse et al. 2007; Dickman et al. 1996).

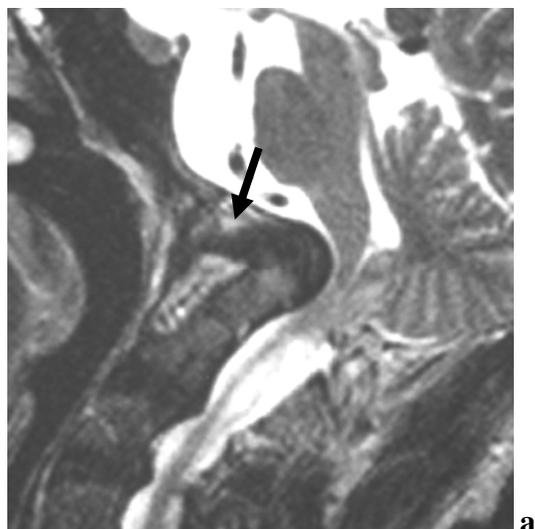
O desenvolvimento embrionário desses ligamentos acompanha a diferenciação das estruturas ósseas às quais se relacionam (David et al. 1998; Huang et al. 2000), permitindo inferir que os defeitos congênitos dessas estruturas possam estar relacionados a hipoplasias, aplasias e outras anomalias ligamentares.

O ligamento transverso é mais robusto e é o principal responsável pela manutenção do posicionamento antero-posterior do odontóide e da sua relação com o arco anterior do Atlas. Os ligamentos alares promovem principalmente a estabilização do odontóide durante a rotação, possuindo papel menor na suplementação das funções do ligamento transverso (Floman et al. 1991). No caso de ruptura, insuficiência ou assimetria de qualquer desses segmentos, há sobrecarga mecânica dos demais, podendo-se ocorrer desalinhamentos do odontóide e estiramento dos ligamentos remanescentes (Figuras 51 e 52).

Os ligamentos em geral sofrem lesão ou degeneração em consequência a traumas ou situações que prejudiquem sua nutrição, seja por insuficiência do suprimento vascular, por sobrecarga mecânica, ou por pinçamentos por estruturas que dificultem o deslizamento fisiológico do ligamento durante a movimentação (Resnick Donald et al. 2007).



**Figura 51- Desvio lateral do odontóide.** No corte axial ponderado em T2 (a), observa-se desvio lateral para a direita do processo odontóide. O ligamento transverso (seta), embora visibilizado, encontra-se afilado, não sendo possível identificar sua inserção à esquerda, neste corte. Na visualização coronal em T1 (b), o desvio do odontóide é também evidente. Não foi possível a identificação dos ligamentos alares em ambas as visualizações.



**Figura 52- Desvio posterior do odontóide, com estiramento dos ligamentos alares.** RM ponderada em T2 (a) evidenciando acentuada IB, com desvio posterior do processo odontóide. Nessas imagens, é difícil a individualização do ligamento transverso, observando-se desvio anterior e estiramento dos ligamentos alares (seta). O corte para-sagital (b) avalia maior extensão do ligamento alar, com suas inserções no odontóide e no côndilo occipital assimilado a C1 (pontas de seta).

Em situações normais, a energia capaz de levar à ruptura do ligamento transversal é alta, tendo sido estimada por Fielding et al (1976) uma força média de 84 kgf imposta abruptamente à JCC. O mecanismo de trauma geralmente ocorre por hiperflexão associada à compressão axial, com deslocamento superior de C2. Na maior parte dos casos, observa-se ruptura do terço médio do ligamento. Em outras situações, observou-se a avulsão óssea da inserção ligamentar na massa lateral de C1, associando-se freqüentemente à fratura de Jefferson (Fielding et al. 1974).

Nas anomalias da JCC, especialmente nas malformações da vértebra occipital, a deformidade constitucional das estruturas ósseas pode conduzir a variações insercionais com distúrbio das relações angulares ideais entre os ligamentos estabilizadores. A alteração biomecânica resultante pode ocasionar transmissão de forças anormais a um ou outro ligamento, tornando-os mais susceptíveis a ruptura secundária a traumatismos mais leves.

A alteração na configuração ligamentar submete essas estruturas a estresse elevado durante a movimentação fisiológica. O estiramento anormal conduz a hipovascularização intermitente dos ligamentos o que, cronicamente, pode conduzir à degeneração e fragilidade. Essa situação sensibiliza, especialmente, os ligamentos alares, cuja vascularização provém dos côndilos occipitais, sujeitando as artérias que por ali atravessam à contração durante a rotação da cabeça (Fielding et al. 1980).

Conforme descrito anteriormente, os ligamentos alares possuem também importante papel na nutrição do odontóide, principalmente durante o seu desenvolvimento. Essas alterações podem também determinar hipoplasias ou reabsorções ósseas, somando alterações morfológicas nessas situações, o que pode incrementar o grau de instabilidade, criando um círculo vicioso.

O ligamento transversal é menos sensível a esse tipo de insuficiência dinâmica da vascularização, pois é inserido a estruturas que usualmente apresentam movimentação em bloco. Porém, a instabilidade crônica está associada ao estiramento e à fricção anormal contra a estrutura óssea do odontóide e à bursa pós-odontóidea. Esse tipo de alteração, presente em pacientes com frouxidão ligamentar e instabilidade da JCC, pode provocar bursite crônica ou recidivante e acometer secundariamente o sítio de contato do ligamento

transverso, acentuando a degeneração crônica e podendo conduzir à ruptura por leve traumatismo (Semine et al. 1978).

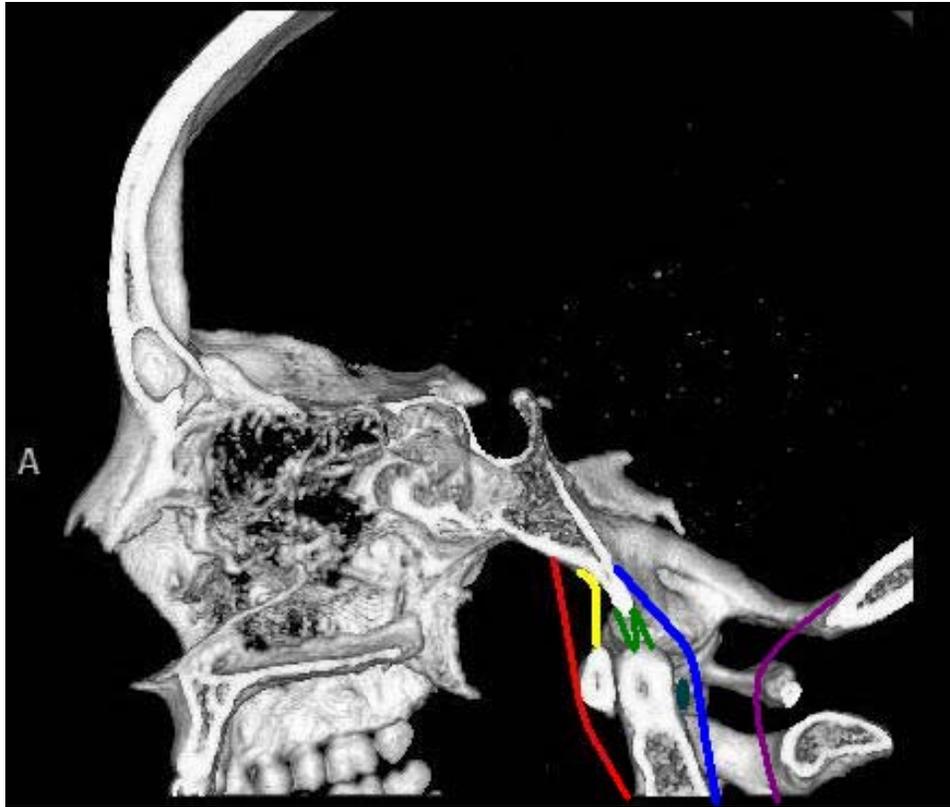
Similarmente ao encontrado em pacientes com artrite reumatóide, alguns pacientes com instabilidade atlanto-axial podem apresentar acometimento inflamatório do tecido sinovial atlanto-axial anterior. Embora em menor grau e frequência, causas diversas de instabilidade podem causar inclusive proliferação sinovial, semelhante ao pannus reumatóide (Lagares et al. 2006). A inserção do ligamento transverso no Atlas está em íntimo contato a esse espaço sinovial, podendo fragilizar-se pela patologia inflamatória (Benjamin e Mcgonagle 2007). No estudo de Lagares et al (2006), observa-se resolução completa do pannus após fixação atlanto-axial.

O sinal mais direto de instabilidade da JCC é a subluxação atlanto-axial. Mesmo sem a visualização direta das estruturas ligamentares, o aumento do espaço articular anterior de C1-C2 é altamente sugestivo de acometimentos parciais ou completos dos ligamentos, sendo que a amplitude desse espaço correlaciona-se com a gravidade e a multiplicidade das lesões. O aumento do espaço atlanto-axial anterior maior que 5 mm sugere ruptura completa do ligamento transverso (Cattell e Filtzer 1965). Quando ultrapassa 10 a 12 mm, infere-se ruptura completa de todo o complexo ligamentar, dos ligamentos alares e do ligamento transverso (Floman et al. 1991).

Dos pacientes deste estudo, 12 (19,7%) apresentaram luxação atlanto-occipital, sendo que em 91,7% dos mesmos esse sinal estava relacionado a anomalias da vértebra occipital, com presença variável de AAO, hipoplasia dos côndilos occipitais, hipoplasia do odontóide e *Condilus tertius*.

A maior parte dos pacientes não apresentou alargamento do espaço C1-C2. Porém, a alta prevalência de malformações, assimetrias ósseas e tortuosidades articulares não nos permite excluir defeitos na conformação ligamentar, nem sobrecarga mecânica dessas estruturas, com instabilidade incipiente. Além de a sobrecarga mecânica poder produzir alterações tardias, uma rede acessória de ligamentos da coluna cervical contribui para a estabilidade dessa topografia (Lustrin et al. 2003) (Figura 53).

A extensão cranial do ligamento longitudinal anterior recobre o arco anterior de C1 e se fixa na face externa anterior do clivus. Posteriormente a ele, existe o ligamento atlanto-occipital, que emerge da face superior do Atlas e se insere na base do clivus, adjacente à borda anterior do forame Magno. Do ápice do odontóide, originam-se três conjuntos de ligamentos apicais. O ligamento apical, propriamente dito, localiza-se em situação mediana, imediatamente posterior à membrana atlanto-occipital anterior e entre os ligamentos cruciformes, junto compondo os ligamentos apicais mais medianos. Finalizando a composição desse nível de ligamentos situados no ápice do odontóide, observam-se os ligamentos alares, que conectam as faces laterais do ápice do dente ao aspecto ínfero-medial dos côndilos occipitais. Posteriormente ao processo odontóide, o prolongamento caudal do ligamento longitudinal posterior e sua inserção na face interna anterolateral do forame Magno compõem a membrana tectorial, importante auxiliar do ligamento transverso na estabilização do odontóide (Tubbs et al. 2007). No terço posterior da coluna cervical, o prolongamento cranial do ligamento que une as faces internas dos arcos neurais forma o ligamento atlanto-occipital posterior, em continuidade com a membrana atlanto-occipital.



**Figura 53- Representação dos ligamentos suplementares da JCC.** Esquema dos principais ligamentos que auxiliam na estabilização da JCC. No sentido anteroposterior, observa-se: ligamento longitudinal anterior (—); ligamento atlanto-occipital anterior (—); ligamentos apicais, representando o ligamento apical, cruciformes e alares (—).

Posteriormente ao odontóide, observa-se: ligamento longitudinal posterior compondo a membrana tectorial na sua extremidade superior (—); ligamento transverso (●).

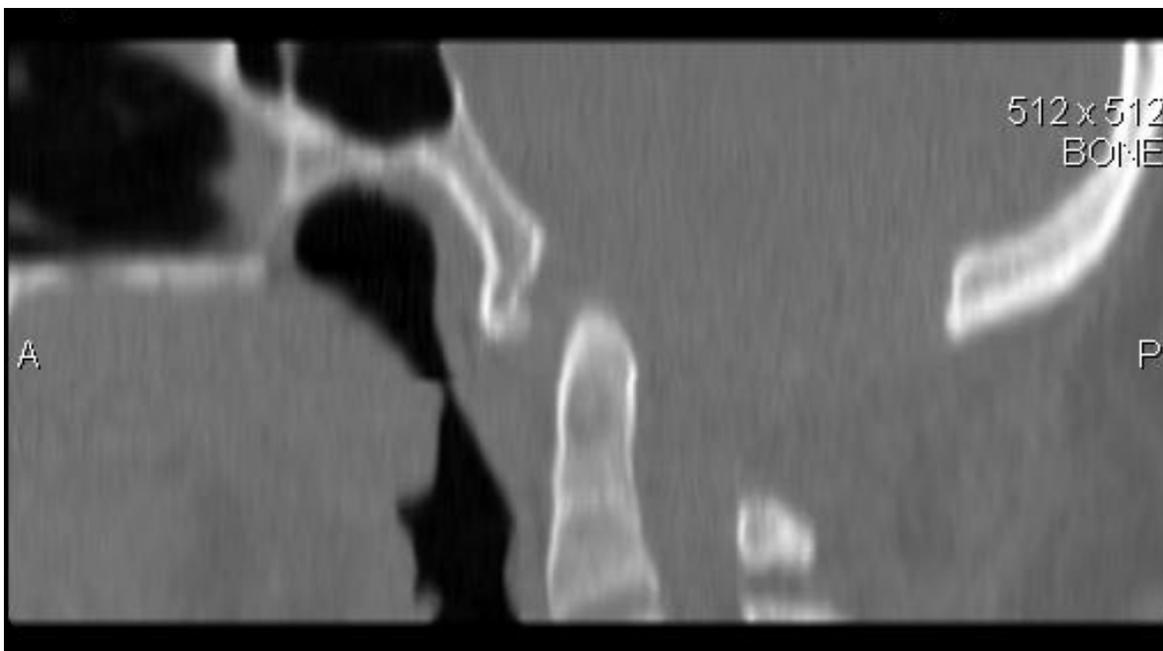
No terço mais posterior da coluna observa-se o ligamento atlanto-occipital posterior (—), que se continua caudalmente contornando a face interna dos arcos posteriores.

A possibilidade de os pacientes com anomalias na JCC apresentarem lesões ou fragilidade ligamentar deve ser sempre considerada e a compreensão dos fatores anatômicos que compensam a manutenção da estabilidade articular é especialmente importante no momento do planejamento cirúrgico. Por isso, faz-se necessária a avaliação morfológica detalhada das estruturas ósseas e, dentro do possível, da avaliação dos ligamentos.

Diversos autores sugerem a realização de análises dinâmicas por métodos de imagem (Kim et al. 2002; Roach et al. 1984; Volle 2000) objetivando deflagrar pequenos desvios assimétricos ou exagerados do atlas e odontóide durante a movimentação, para aumentar a sensibilidade do diagnóstico de instabilidade, principalmente nos casos de ausência de alterações na posição neutra.

Mesmo na ausência de lesões ligamentares objetivas ou de sinais de instabilidade dinâmica, alguns cuidados devem ser tomados na abordagem das anomalias da JCC. Quando se realiza occipitotomia com ampliação da fossa posterior, produz-se lesão do ligamento atlanto-occipital posterior, com sobrecarga natural dos ligamentos da coluna média e anterior. Pacientes que possuem AAO, alterações do odontóide ou dos côndilos occipitais possuem estrutura ligamentar biomecanicamente insuficientes, com forte probabilidade de desenvolver luxação atlanto-occipital no pós-operatório (Figura 54).

A retirada cirúrgica do arco posterior de C1 amplia o espaço medular e pode adiar o aparecimento de sintomas compressivos. Porém, a hiper mobilidade da JCC progressivamente lesa as partes moles, com piora progressiva do quadro de instabilidade. Os pacientes com esses quadros apresentam também risco de deslocamento abrupto do odontóide, com comorbidades graves e potencialmente fatais. Por isso, a maior parte dos autores recomenda a fixação atlanto-occipital ou occipito-axial em conjunto com a abordagem da fossa posterior (Vaccaro et al. 2005; Wertheim e Bohlman 1987).



**Figura 54- Instabilidade atlanto-axial após ampliação da fossa posterior.** Reconstrução tomográfica sagital do status pós-operatório recente (1 semana) de craniotomia occipital e retirada cirúrgica de C1, por anomalia de Chiari I. Não foi realizada a fixação atlanto-axial nem occipito-axial. Observa-se aumento do espaço atlanto-axial anterior, definindo subluxação, o que permite o diagnóstico de instabilidade.

Similarmente, quando há necessidade de abordagem cirúrgica anterior, por ectopia de C2 com compressão tecidual, o planejamento adequado com atenção para a prevenção da instabilidade tende a reduzir as morbidades pós-cirúrgicas do paciente e aumentar a chance de remissão dos sintomas. Porém, as técnicas cirúrgicas mais utilizadas dependem da retirada do processo odontóide. A complexidade da rede ligamentar que se insere no odontóide ou que se apóia no mesmo para estabilizar o Atlas, occipício e o corpo do axis fica então comprometida. Em uma porcentagem dos casos, mesmo com a artrodese cervical adequada, observa-se subluxação C1-C2 com recidiva e progressão da IB pelas porções remanescentes de C2 (Goel 2005). Por esses motivos, técnicas de redução da IB, por tração incruenta ou cirúrgica, combinadas a variados tipos de fixação da JCC têm sido

descritas e avaliadas, na tentativa de evitar ou retardar a necessidade de odontoidectomia (Botelho et al. 2007; Goel e Sharma 2004).

Sempre que existe fixação de um segmento articular, seja cirúrgica, congênita ou degenerativa, mecanismos biomecânicos compensatórios, na tentativa de preservar a mobilidade fisiológica da coluna, determinam hiper mobilidade dos segmentos adjacentes (Resnick Donald et al. 2007). As articulações da JCC, por suas características sinoviais e pela configuração anatômica, possuem grande amplitude de movimentos. As juntas sinoviais, possuem também função acessória na absorção de cargas mecânicas (Resnick Donald e Kransdorf 2005). O posicionamento e a angulação dessas articulações conferem importante papel na absorção e transmissão das cargas axiais, tanto na sustentação estática do crânio, quanto diante de cargas adicionais. Portanto, o comprometimento dessas estruturas por fixações patológicas impõe sobrecarga mecânica aos segmentos distais (Cheng et al. 2007).

Nos pacientes deste estudo, observou-se prevalência relativamente elevada de AAO (26 pacientes; 42,6%), comprometendo a dinâmica desse segmento. Uma parcela desses indivíduos (9 pacientes; 36,6%), apresentava assimilação assimétrica. Nesses casos, e em alguns indivíduos que, mesmo com fusão completa, apresentavam assimetrias nas dimensões das massas laterais de C1, a incongruência dos segmentos ósseos e a tortuosidade conseqüente provavelmente acentua o distúrbio biomecânico e a sobrecarga das articulações adjacentes.

Esses pacientes apresentaram freqüência significativamente maior de alterações degenerativas atlanto-axiais que os pacientes sem AAO, e ainda mais elevada em relação às imagens do grupo controle. A idade média dos pacientes com anomalias da JCC é significativamente menor que a dos indivíduos do grupo controle, sugerindo indução precoce de patologias das articulações sinoviais associada à sobrecarga mecânica nos distúrbios das articulações atlanto-occipitais.

O acometimento degenerativo das articulações atlanto-axiais é relativamente raro na população geral. O aparecimento de redução do espaço articular, lesões na placa cartilaginosa, esclerose marginal com variável formação de osteófitos incide geralmente em

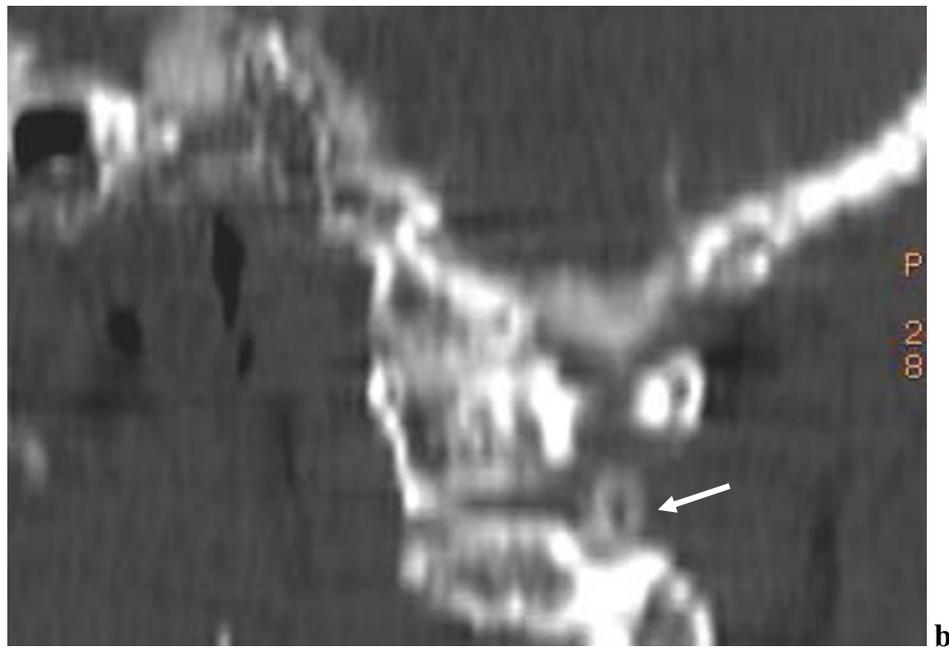
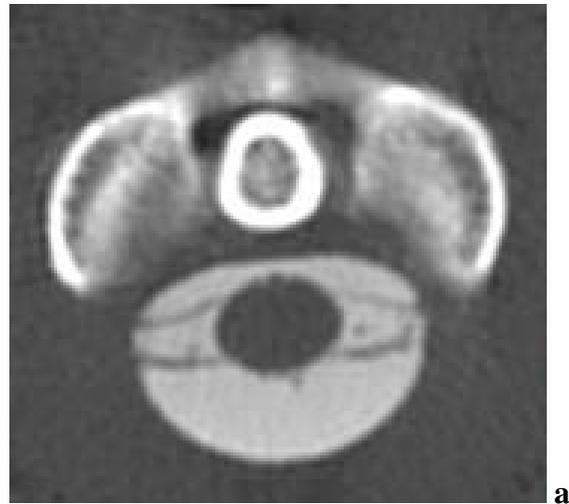
indivíduos após a sexta e sétima décadas de vida, geralmente associado a artropatia degenerativa cervical distal ou, um pouco mais precocemente quando relacionada a trauma na JCC (Harata et al. 1981). Em pacientes com doença degenerativa cervical significativa nos segmentos mais caudais, observa-se uma incidência média de 4% de alterações degenerativas nessas articulações (Halla e Hardin 1987).

Estudos histopatológicos da coluna cervical na doença degenerativa ordinária demonstraram que a maioria das alterações cartilaginosas atlanto-axiais é leve a moderada, variando entre degeneração e lacerações superficiais à degeneração mais profunda, com áreas de ruptura e ulceração da placa cartilaginosa. Raramente ocorre degeneração cartilaginosa completa, com aparecimento do osso subcondral em mais de 50% da superfície articular (Berlemann et al. 2002; König et al. 2005).

A remodelação óssea e as alterações dos tecidos moles e conjuntivos intra e periarticulares decorrentes da artropatia degenerativa atlanto-axial é reconhecidamente relacionada a cefaléia e cervicalgia (El Abd et al. 2008). As cápsulas articulares da JCC, especialmente em C1-C2, possuem rica inervação sensitiva, e a possível distensão e distorção capsular irrita as terminações dolorosas.

As três primeiras raízes neurais cervicais são majoritariamente sensitivas, tendo sido consideradas as principais vias neurais responsáveis pelas cefaléias cervicogênicas e cervicalgia crônica. A raiz neural de C2 (Figura 55) emerge no espaço intervertebral limitado superiormente pelo arco posterior do atlas, inferiormente pela lâmina de C2 e posteriormente pelo ligamento amarelo. Anteriormente, o espaço neural é delimitado pela articulação atlanto-axial lateral, possuindo íntima relação com o gânglio sensitivo desse nervo (Bilge 2004). Em situações normais, amplitude desse espaço tanto no repouso como na movimentação craniocervical é suficiente em manter o trajeto neural livre e preservado. Porém, a distorção degenerativa da arquitetura articular pode estreitar esse espaço. Somando-se às alterações biomecânicas relacionadas ao comprometimento osteo-articular da JCC, com possível hipermobilidade distal, a raiz neural de C2 pode ser cronicamente comprimida, ou de maneira intermitente, durante a movimentação.

Embora a fusão congênita de C1-C2 seja rara, a sobrecarga crônica, nos casos mais acentuados, pode conduzir à fixação degenerativa (Resnick Donald et al. 2007), transmitindo as cargas os vetores de energia para os níveis inferiores. Além disso, reconhece-se a associação das anomalias esqueléticas da JCC a inúmeras displasias ósseas, associadas a fusões e deformidades cervicais múltiplas. Todos esses fatores incrementam a perturbação biomecânica, aumentando o risco de acometimento articular múltiplo e precoce em toda a coluna vertebral.



**Figura 55- A raiz neural de C2.** Visualização axial de mielotomografia (a) demonstrando a origem medular das raízes neurais de C2, posteriormente às massas laterais de C1. Na reconstrução para-sagital (b) observa-se porção periférica intradural da raiz neural (seta), em trajeto próximo ao espaço articular atlanto-axial.

A perturbação biomecânica crônica decorrente das malformações da JCC, associada à franca instabilidade com luxação articular, hipermobilidade ou fixação articular estabelece o aparecimento de sintomatologia variável pelo próprio comprometimento funcional do complexo articular ou por compressão do eixo neural. Essa última situação pode causar morbidades graves, com déficit motor ou sensitivo, conduzindo, em quadros mais acentuados, à tetraparesia ou tetraplegia (Shirado et al. 2005), ou comprometer importantes núcleos e vias neurais do tronco cerebral, com risco, inclusive, de morte súbita por parada respiratória (Fielding et al. 1980).

Esse quadro pode levar à deflagração de sintomas inespecíficos, relacionados às alterações degenerativas e à compressão de raízes neurais somáticas cervicais, porém mais precocemente e em grau mais acentuado, em comparação à população geral.

A compreensão da biomecânica da JCC, das estruturas anatômicas relacionadas à sua manutenção funcional e de como as anomalias morfológicas podem alterar esse equilíbrio é indispensável na avaliação e valorização da evolução clínica nessas situações, além de ser fundamental para a adequada indicação e abordagem cirúrgica e do acompanhamento pós-operatório desses pacientes.

#### **6.4- A fisiologia auditiva do tronco cerebral e as malformações da JCC**

O tronco cerebral abriga a importantes núcleos neuronais e a maioria dos tratos de substância branca que conectam o cérebro, o cerebelo e a medula, além de possuir complexas vias neurais intrínsecas. A localização estratégica da via auditiva, e seu trajeto ascendente envolvendo praticamente toda a extensão do tronco cerebral e a facilidade em captar suas respostas elétricas a torna um bom marcador da fisiologia neural dessa topografia (Daube 2002).

A ativação auditiva no tronco cerebral produz cinco ondas sequenciais, numeradas de I a V, cujas latências normais são bem conhecidas e são facilmente captadas por eletrodos superficiais posicionados na calota craniana, com preferência para os processos mastóides, ou mesmo nos lobos auriculares (Cooper et al. 2005).

O conhecimento da anatomia da via auditiva possibilita aferir os locais de origem das ondas elétricas. A localização das ondas I, III e V é bem definida, representando a ativação da cóclea, do núcleo olivar superior, no bulbo e no colículo inferior, no mesencéfalo (Jewett e Williston 1971). Embora existam dúvidas a respeito da origem anatômica das ondas II e IV, a avaliação intracraniana da via auditiva responsabiliza a ativação da porção distal do nervo auditivo ou células do núcleo coclear, ambos localizados imediatamente antes da entrada do VIII nervo no tronco cerebral, pela formação da onda II (Moller Ar e Jannetta 1983). A deflagração objetiva de atividade sináptica no lemnisco lateral da ponte, é relacionada à formação da onda IV (Fu et al. 1997).

A análise dos intervalos entre as ondas permite a segmentação anatômica e funcional da via auditiva. O intervalo I-III representa a ativação da via auditiva periférica, enquanto que o intervalo III-V representa a via auditiva central, na sua ascensão pelo tronco cerebral. O intervalo I-V representa a progressão global do sinal neural auditivo, desde a sua origem, na cóclea e no nervo auditivo, até sua chegada no mesencéfalo (Jacobson 1985).

A intensa mielinização da via auditiva confere rapidez à transmissão elétrica, com a formação dos potenciais de ação em um intervalo inferior a 10 ms. Por serem de potenciais de curta latência, variações discretas no intervalo de ativação detectam alterações eletrofisiológicas incipientes. A desmielinização do trajeto neural lentifica a transmissão do sinal neural, alterando as latências das ondas e alargando seus intervalos. É possível sugerir o diagnóstico de acometimento do tronco cerebral por doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla, a partir dessas alterações (Robinson e Rudge 1980). Apesar de, atualmente, o diagnóstico de muitas patologias degenerativas basearem-se nos exames de imagem, especialmente RM, os exames eletrofisiológicos mantêm sua importância como ferramenta auxiliar no acompanhamento desses casos, visto que a remielinização determina melhoria nas latências dos potenciais.

A velocidade de condução nervosa no tronco cerebral relaciona-se também com algumas propriedades bioquímicas do LCR e da fisiologia dos canais iônicos celulares (Fu et al. 1997). Inúmeras drogas ototóxicas, dentre elas os aminoglicosídeos, medicamentos anti-epiléticos (Liu et al. 2008; Nekrassov e Sitges 2006) e metais pesados (Araki et al. 2000) prejudicam o funcionamento celular, produzindo alterações nos PEATC.

Outras situações diversas, como a compressão tecidual, hipóxia, malformações congênitas, tumores e infecções, pelo prejuízo da nutrição, distúrbios da dinâmica dos líquidos intra-celulares e estromais e por quadros de compressão crônica (Moller Mb e Moller 1983; Yoshikawa et al. 2004) podem determinar efeitos histopatológicos e fisiológicos semelhantes.

A análise dos resultados eletrofisiológicos dos pacientes deste estudo permite algumas discussões acerca da fisiologia auditiva do tronco cerebral e de alguns mecanismos patológicos. A combinação das alterações das latências e dos intervalos interpicos permite localizar o sítio principal de injúria fisiológica. Um dos pacientes apresentava compressão latente, não operada, da JCC, com sinais de sofrimento tecidual nos exames de RM (paciente 3). Esse indivíduo demonstrou atraso condutivo na via auditiva central, entre as ondas III e V. A análise das imagens (Figura 36) revela compressão bulbar intensa, provavelmente relacionada à alteração fisiológica a partir desse ponto.

O paciente 1 (Figura 37) não apresentava compressão do eixo neural. Nesse indivíduo, observou-se comprometimento do segmento periférico da via auditiva com aumento global das latências absolutas dos potenciais de ação, unilateralmente, secundariamente ao atraso da onda I. Não houve alteração dos intervalos interpicos, demonstrando preservação da via distal. Esse indivíduo apresentava estigmas da anomalia de Klippel Feil, com fusões vertebrais congênitas em outros níveis e escoliose cervical. Estudos anteriores descreveram malformações do conduto auditivo externo e do osso temporal em pacientes com esse tipo de malformação, associando-as a déficits auditivos condutivos, neurossensoriais e mistos, podendo apresentar-se como neuropatia periférica do nervo auditivo, bilateral ou unilateral (Mcgaughan et al. 1998).

A maioria dos pacientes com siringomielia apresentou alteração da latência das ondas mais superiores, predominantemente da onda V, com alargamento do intervalo I-V, mesmo após a abordagem cirúrgica. Apesar de ser possível a recidiva de compressão neural pela piora da instabilidade articular no pós-operatório, com deslocamento das estruturas ósseas remanescentes, deve-se considerar outras hipóteses etiológicas para essas alterações eletrofisiológicas.

A maturação normal da via auditiva mieliniza progressivamente a via auditiva, observando-se encurtamento do intervalo I-V durante a infância. Pacientes com anomalias de Chiari apresentam retardo significativo na maturação auditiva (Docherty et al. 1987). Nem sempre os pacientes com essas anomalias apresentam compressão neurológica significativa, associando esses achados a disgenesias teciduais, possivelmente relacionados a distúrbios no desenvolvimento embrionário e na fusão das estruturas ectodérmicas na linha média (Barnet et al. 1993).

Outro achado peculiar foi a assincronia dos potenciais contralaterais nos pacientes 3 a 8, deflagrada pela defasagem da onda V. Todos esses indivíduos apresentavam comprometimento tecidual significativo (hipersinal ou siringomielia). Independentemente da abordagem cirúrgica prévia, esse sinal estava presente. Recordando a anatomia da via auditiva (Figura 32), após a ativação do núcleo olivar superior (onda III), uma parte do estímulo cruza a linha média excitando os núcleos contralaterais. Apesar da defasagem das ondas do tronco cerebral não ser claramente descrita na literatura médica, a possível displasia tecidual relacionada às anomalias da JCC, ou lesões irreversíveis dos tratos da linha média pelas comorbidades dessas situações podem ser responsáveis por essa defasagem.

Apesar do pequeno número de PEATC avaliados e das características do estudo retrospectivo limitarem conclusões definitivas, esses achados demonstram que os estudos eletrofisiológicos possuem importante papel no estudo da fisiologia do tronco cerebral, auxiliando na compreensão da fisiopatologia das malformações da JCC. E, se corretamente utilizado, pode auxiliar no acompanhamento evolutivo desses pacientes e na avaliação pós-operatória.



## **7- CONSIDERAÇÕES FINAIS**



As anomalias da JCC são bastante variadas. Por apresentarem diversos mecanismos embrionários e pós-natais que influenciam seu desenvolvimento, o espectro de gravidade e multiplicidade das malformações é amplo.

O arcabouço esquelético compreende importantes estruturas do SNC e a emergência de importantes raízes neurais cranianas e medulares, sensibilizando essas estruturas às variações morfológicas dessa topografia.

O crescimento pós-natal e as alterações biomecânicas relacionadas às malformações osteoarticulares produzem alterações dinâmicas que podem acentuar ou determinar o aparecimento de sintomas em diversas faixas etárias, explicando o quadro insidioso e progressivo encontrado em alguns indivíduos.

O desenvolvimento do sistema nervoso central e da coluna vertebral, como um todo, é altamente interligado. Por esse motivo, os pacientes com essas anomalias estão sujeitos a malformações concomitantes em outros locais do SNC e em pontos variados da coluna vertebral.

A simbiose do desenvolvimento tecidual mesodérmico e ectodérmico demanda uma avaliação detalhada das estruturas anatômicas, com estudo amplo da base do crânio e da coluna cervical. O caráter progressivo dos sintomas torna necessário o acompanhamento evolutivo desses pacientes.

Pela RM é possível obter informações a respeito das estruturas anatômicas e, com o conhecimento funcional e com as técnicas adequadas, é possível identificar o estado das estruturas intracaniculares e dos principais ligamentos estabilizadores da JCC.

Porém, alguns detalhes específicos da fisiologia do tronco cerebral e do funcionamento histológico dos tratos e das células do tecido neural não são acessíveis pelas técnicas de imagem convencionais.

Os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral emitem ondas eletrofisiológicas claras, permitindo seu estudo de maneira não invasiva. As características anatômicas e funcionais da via auditiva conferem alta resolução temporal, com razoável correlação espacial.

A correlação dos métodos imagens aos estudos eletrofisiológicos pode revelar minúcias das patologias da JCC e, aumentar a especificidade do diagnóstico e melhorar o seguimento e a proposta terapêutica desses pacientes.



## **8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



Akiyama Y, Koyanagi I, Yoshifuji K, Murakami T, Baba T, Minamida Y, et al. Interstitial spinal cord edema in syringomyelia associated with Chiari type I malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008.

Al-Motabagani MA e Surendra M. Total occipitalization of the atlas. *Anat Sci Int* 2006; 81(3): 173-80.

Anthony TE e Heintz N. The folate metabolic enzyme ALDH1L1 is restricted to the midline of the early CNS, suggesting a role in human neural tube defects. *J Comp Neurol* 2007; 500(2): 368-83.

Aquilina-Beck A, Ilagan K, Liu Q e Liang JO. Nodal signaling is required for closure of the anterior neural tube in zebrafish. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 126.

Araki S, Sato H, Yokoyama K e Murata K. Subclinical neurophysiological effects of lead: A review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 2000; 37(2): 193-204.

Atlas SW Editor *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002.

Bagnall KM, Harris PF e Jones PR. A radiographic study of the human fetal spine. 2. The sequence of development of ossification centres in the vertebral column. *J Anat* 1977; 124(Pt 3): 791-802.

Ball WS, Jr. e Crone KR. Chiari I malformation: from Dr Chiari to MR imaging. *Radiology* 1995; 195(3): 602-4.

Barbera JP, Rodriguez TA, Greene ND, Weninger WJ, Simeone A, Copp AJ, et al. Folic acid prevents exencephaly in *Cited2* deficient mice. *Hum Mol Genet* 2002; 11(3): 283-93.

Barkovich AJ Editor *Pediatric neuroimaging*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2005.

Barkovich AJ e Maroldo TV. Magnetic resonance imaging of normal and abnormal brain development. *Top Magn Reson Imaging* 1993; 5(2): 96-122.

Barkovich AJ e Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151(1): 171-9.

Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL e Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7(5): 795-9.

Barnet AB, Weiss IP e Shaer C. Evoked potentials in infant brainstem syndrome associated with Arnold-Chiari malformation. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35(1): 42-8.

Benjamin M e McGonagle D. Histopathologic changes at "synovio-entheseal complexes" suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11): 3601-9.

Berlemann U, Laubli R e Moore RJ. Degeneration of the atlanto-axial joints: a histological study of 9 cases. *Acta Orthop Scand* 2002; 73(2): 130-3.

Bilge O. An anatomic and morphometric study of C2 nerve root ganglion and its corresponding foramen. *Spine* 2004; 29(5): 495-9.

Boszczyk AA, Boszczyk BM, Putz R, Benjamin M e Milz S. Expression of a wide range of fibrocartilage molecules at the entheses of the alar ligaments - possible antigenic targets for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003; 30(7): 1420-5.

Botelho RV, Neto EB, Patriota GC, Daniel JW, Dumont PA e Rotta JM. Basilar invagination: craniocervical instability treated with cervical traction and occipitocervical fixation. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007; 7(4): 444-9.

Bower C e Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150(11): 613-9.

Callebaut M, Van Nueten E, Van Passel H, Harrisson F e Bortier H. Early steps in neural development. *J Morphol* 2006; 267(7): 793-802.

Cama A, Tortori-Donati P, Piatelli GL, Fondelli MP e Andreussi L. Chiari complex in children--neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312 cases). *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5 Suppl 1: 35-8.

Campbell KB e Bartoli EA. Human auditory evoked potentials during natural sleep: the early components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 65(2): 142-9.

Carstens MH. Neural tube programming and craniofacial cleft formation. I. The neuromeric organization of the head and neck. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8(4): 181-210; discussion 179-80.

Castillo M, Quencer RM e Dominguez R. Chiari III malformation: imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13(1): 107-13.

Castillo M, Quencer RM, Green BA e Montalvo BM. Syringomyelia as a consequence of compressive extramedullary lesions: postoperative clinical and radiological manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150(2): 391-6.

Cattell HS e Filtzer DL. Pseudosubluxation and other normal variations in the cervical spine in children. A study of one hundred and sixty children. *J Bone Joint Surg Am* 1965; 47(7): 1295-309.

Cattrysse E, Barbero M, Kool P, Gagey O, Clarys JP e Van Roy P. 3D morphometry of the transverse and alar ligaments in the occipito-atlanto-axial complex: an in vitro analysis. *Clin Anat* 2007; 20(8): 892-8.

Chandraraj S e Briggs CA. Failure of somite differentiation at the cranio-vertebral region as a cause of occipitalization of the atlas. *Spine* 1992; 17(10): 1249-51.

Chen SC, Simon EM, Haselgrove JC, Bilaniuk LT, Sutton LN, Johnson MP, et al. Fetal posterior fossa volume: assessment with MR imaging. *Radiology* 2006; 238(3): 997-1003.

Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, Pogribny IP, Melnyk S, Lussier-Cacan S, et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet* 2001; 10(5): 433-43.

Cheng JS, Liu F, Komistek RD, Mahfouz MR, Sharma A e Glaser D. Comparison of cervical spine kinematics using a fluoroscopic model for adjacent segment degeneration. Invited submission from the Joint Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. *J Neurosurg Spine* 2007; 7(5): 509-13.

Ciruna B, Jenny A, Lee D, Mlodzik M e Schier AF. Planar cell polarity signalling couples cell division and morphogenesis during neurulation. *Nature* 2006; 439(7073): 220-4.

Cooper R, Binnie CD e Billings R Editor *Techniques in clinical neurophysiology: a practical manual*. Edinburgh; New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

Copp AJ, Greene ND e Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet* 2003; 4(10): 784-93.

Costello JF. DNA methylation in brain development and gliomagenesis. *Front Biosci* 2003; 8: s175-84.

Currarino G. Canalis basilaris medianus and related defects of the basiocciput. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9(1): 208-11.

Czeizel AE. Nutritional supplementation and prevention of congenital abnormalities. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7(2): 88-94.

Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs* 2000; 2(6): 437-49.

Daube JR Editor *Clinical neurophysiology*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2002.

David KM, McLachlan JC, Aiton JF, Whiten SC, Smart SD, Thorogood PV, et al. Cartilaginous development of the human craniovertebral junction as visualised by a new three-dimensional computer reconstruction technique. *J Anat* 1998; 192 (Pt 2): 269-77.

Davis C. Pathogenesis of post-traumatic syringomyelia. *Br J Neurosurg* 1993; 7(4): 447-8.

Dawson JE, Raymond AM e Winn LM. Folic acid and pantothenic acid protection against valproic acid-induced neural tube defects in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211(2): 124-32.

Debelak-Kragtorp KA, Armant DR e Smith SM. Ethanol-induced cephalic apoptosis requires phospholipase C-dependent intracellular calcium signaling. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(3): 515-23.

Desclaux P, Soulairac A e Morlon C. [Arnold-Chiari syndrome; study of the associated malformations.]. *Arch Fr Pediatr* 1950; 7(4): 418-21.

Dickman CA, Crawford NR e Paramore CG. Biomechanical characteristics of C1-2 cable fixations. *J Neurosurg* 1996; 85(2): 316-22.

Dickman CA, Mamourian A, Sonntag VK e Drayer BP. Magnetic resonance imaging of the transverse atlantal ligament for the evaluation of atlantoaxial instability. *J Neurosurg* 1991; 75(2): 221-7.

Docherty TB, Herbaut AG e Sedgwick EM. Brainstem auditory evoked potential abnormalities in myelomeningocele in the older child. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(10): 1318-22.

Dolan KD. Cervicobasilar relationships. *Radiol Clin North Am* 1977; 15(2): 155-66.

Donauer E e Rascher K. Syringomyelia: a brief review of ontogenetic, experimental and clinical aspects. *Neurosurg Rev* 1993; 16(1): 7-13.

Dvorak J e Panjabi MM. Functional anatomy of the alar ligaments. *Spine* 1987; 12(2): 183-9.

Edwards YH, Putt W, Lekoape KM, Stott D, Fox M, Hopkinson DA, et al. The human homolog T of the mouse T(Brachyury) gene; gene structure, cDNA sequence, and assignment to chromosome 6q27. *Genome Res* 1996; 6(3): 226-33.

El Abd OH, Rosenberg D, Gomba L e Isaac Z. The lateral atlanto-axial joint as a source of headache in congenital atlanto-occipital fusion. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87(3): 232-7.

Elmazar MM e Nau H. Methotrexate increases valproic acid-induced developmental toxicity, in particular neural tube defects in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 1992; 12(5): 203-10.

Emery JL e MacKenzie N. Medullo-cervical dislocation deformity (Chiari II deformity) related to neurospinal dysraphism (meningomyelocele). *Brain* 1973; 96(1): 155-62.

Epstein DJ, Vekemans M e Gros P. Splotch (Sp2H), a mutation affecting development of the mouse neural tube, shows a deletion within the paired homeodomain of Pax-3. *Cell* 1991; 67(4): 767-74.

Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS e Al-Mefty O. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics* 2003; 23(4): 995-1009.

Faye-Petersen OM e Knisely AS. Neural arch stenosis and spinal cord injury in thanatophoric dysplasia. *Am J Dis Child* 1991; 145(1): 87-9.

Fielding JW, Cochran GB, Lawsing JF, 3rd e Hohl M. Tears of the transverse ligament of the atlas. A clinical and biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56(8): 1683-91.

Fielding JW, Hawkins RJ e Ratzan SA. Spine fusion for atlanto-axial instability. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(3): 400-7.

Fielding JW, Hensinger RN e Hawkins RJ. Os Odontoideum. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62(3): 376-83.

Fischbein NJ, Dillon WP, Cobbs C e Weinstein PR. The "presyrinx" state: a reversible myelopathic condition that may precede syringomyelia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(1): 7-20.

Fleming A e Copp AJ. Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science* 1998; 280(5372): 2107-9.

Floman Y, Kaplan L, Elidan J e Umansky F. Transverse ligament rupture and atlanto-axial subluxation in children. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(4): 640-3.

Fu XW, Brezden BL, Kelly JB e Wu SH. Synaptic excitation in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus: whole-cell patch-clamp recordings from rat brain slice. *Neuroscience* 1997; 78(3): 815-27.

Fullenlove TM. Congenital absence of the odontoid process; report of a case. *Radiology* 1954; 63(1): 72-3.

Gholive PA, Hosalkar HS, Ricchetti ET, Pollock AN, Dormans JP e Drummond DS. Occipitalization of the atlas in children. Morphologic classification, associations, and clinical relevance. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(3): 571-8.

Giles S, Boehm P, Brogan C e Bannigan J. The effects of ethanol on CNS development in the chick embryo. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2): 224-30.

Goel A. Progressive basilar invagination after transoral odontoidectomy: treatment by atlantoaxial facet distraction and craniovertebral realignment. *Spine* 2005; 30(18): E551-5.

Goel A e Sharma P. Craniovertebral realignment for basilar invagination and atlantoaxial dislocation secondary to rheumatoid arthritis. *Neurol India* 2004; 52(3): 338-41.

Gos M e Szepecht-Potocka A. Genetic basis of neural tube defects. I. Regulatory genes for the neurulation process. *J Appl Genet* 2002; 43(3): 343-50.

Gowen LC, Johnson BL, Latour AM, Sulik KK e Koller BH. Brcal deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. *Nat Genet* 1996; 12(2): 191-4.

Graham JM, Jr. e Ferm VH. Heat- and alcohol-induced neural tube defects: interactions with folate in a golden hamster model. *Pediatr Res* 1985; 19(2): 247-51.

Greene ND e Copp AJ. Mouse models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135(1): 31-41.

Guille JT e Sherk HH. Congenital osseous anomalies of the upper and lower cervical spine in children. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(2): 277-88.

Hadley DM. The Chiari malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 Suppl 2: ii38-ii40.

Halla JT e Hardin JG, Jr. Atlantoaxial (C1-C2) facet joint osteoarthritis: a distinctive clinical syndrome. *Arthritis Rheum* 1987; 30(5): 577-82.

Harata S, Tohno S e Kawagishi T. Osteoarthritis of the alanto-axial joint. *Int Orthop* 1981; 5(4): 277-82.

Heid MK, Bills ND, Hinrichs SH e Clifford AJ. Folate deficiency alone does not produce neural tube defects in mice. *J Nutr* 1992; 122(4): 888-94.

Heusner AP. Platybasia with Arnold-Chiari syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1950; 112(4): 350-1.

Hoffman CE e Souweidane MM. Cerebrospinal fluid-related complications with autologous duraplasty and arachnoid sparing in type I Chiari malformation. *Neurosurgery* 2008; 62(3 Suppl 1): 156-60; discussion 60-1.

Holt RG, Helms CA, Munk PL e Gillespy T, 3rd. Hypertrophy of C-1 anterior arch: useful sign to distinguish os odontoideum from acute dens fracture. *Radiology* 1989; 173(1): 207-9.

Hong E e Brewster R. N-cadherin is required for the polarized cell behaviors that drive neurulation in the zebrafish. *Development* 2006; 133(19): 3895-905.

Huang R, Zhi Q, Patel K, Wilting J e Christ B. Contribution of single somites to the skeleton and muscles of the occipital and cervical regions in avian embryos. *Anat Embryol (Berl)* 2000; 202(5): 375-83.

Hurth M e Parker F. [History, controversy and pathogenesis]. *Neurochirurgie* 1999; 45 Suppl 1: 138-57.

Jacobson JT Editor The Auditory brainstem response. San Diego, Calif.: College-Hill Press; 1985.

Jewett DL e Williston JS. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971; 94(4): 681-96.

Kagawa M, Jinnai T, Matsumoto Y, Kawai N, Kunishio K, Tamiya T, et al. Chiari I malformation accompanied by assimilation of the atlas, Klippel-Feil syndrome, and syringomyelia: case report. *Surg Neurol* 2006; 65(5): 497-502; discussion.

Keats TE e Siström C Editor Atlas of radiologic measurement. St. Louis: Mosby; 2001.

Kedzia A, Czyz M, Nowakowska-Kotas M e Adamek A. Morphological assessment of craniocervical junction development in the prenatal period. *Med Sci Monit* 2005; 11(11): BR412-9.

Kim HJ, Jun BY, Kim WH, Cho YK, Lim MK e Suh CH. MR imaging of the alar ligament: morphologic changes during axial rotation of the head in asymptomatic young adults. *Skeletal Radiol* 2002; 31(11): 637-42.

Kjaer I, Kjaer TW e Graem N. Ossification sequence of occipital bone and vertebrae in human fetuses. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1993; 13(2): 83-8.

König SA, Goldammer A e Vitzthum HE. Anatomical data on the craniocervical junction and their correlation with degenerative changes in 30 cadaveric specimens. *J Neurosurg Spine* 2005; 3(5): 379-85.

Kotch LE, Chen SY e Sulik KK. Ethanol-induced teratogenesis: free radical damage as a possible mechanism. *Teratology* 1995; 52(3): 128-36.

Krakenes J, Kaale BR, Rorvik J e Gilhus NE. MRI assessment of normal ligamentous structures in the craniocervical junction. *Neuroradiology* 2001; 43(12): 1089-97.

Krebs HA, Hems R e Tyler B. The regulation of folate and methionine metabolism. *Biochem J* 1976; 158(2): 341-53.

Kuhar SG, Feng L, Vidan S, Ross ME, Hatten ME e Heintz N. Changing patterns of gene expression define four stages of cerebellar granule neuron differentiation. *Development* 1993; 117(1): 97-104.

Kumar R, Guinto FC, Jr., Madewell JE, Swischuk LE e David R. The vertebral body: radiographic configurations in various congenital and acquired disorders. *Radiographics* 1988; 8(3): 455-85.

Lagares A, Arrese I, Pascual B, Gomez PA, Ramos A e Lobato RD. Pannus resolution after occipitocervical fusion in a non-rheumatoid atlanto-axial instability. *Eur Spine J* 2006; 15(3): 366-9.

Lammer EJ, Sever LE e Oakley GP, Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987; 35(3): 465-73.

Lipson AC, Ellenbogen RG e Avellino AM. Radiographic formation and progression of cervical syringomyelia in a child with untreated Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44(3): 221-3.

Liu HY, Chi FL e Gao WY. Taurine attenuates aminoglycoside ototoxicity by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression in the cochlea. *Neuroreport* 2008; 19(1): 117-20.

Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K, et al. Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics* 2003; 23(3): 539-60.

Luyendijk W, Matricali B e Thomeer RT. Basilar impression in an achondroplastic dwarf: causative role in tetraparesis. *Acta Neurochir (Wien)* 1978; 41(1-3): 243-53.

Mattson MP. Methylation and acetylation in nervous system development and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2003; 2(3): 329-42.

McGaughran JM, Kuna P e Das V. Audiological abnormalities in the Klippel-Feil syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79(4): 352-5.

McLone DG e Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci* 1989; 15(1): 1-12.

Medeiros MH, Bechara EJ, Naoum PC e Mourao CA. Oxygen toxicity and hemoglobinemia in subjects from a highly polluted town. *Arch Environ Health* 1983; 38(1): 11-6.

Menezes AH, VanGilder JC, Clark CR e el-Khoury G. Odontoid upward migration in rheumatoid arthritis. An analysis of 45 patients with "cranial settling". *J Neurosurg* 1985; 63(4): 500-9.

Meyers SP, Hirsch WL, Jr., Curtin HD, Barnes L, Sekhar LN e Sen C. Chondrosarcomas of the skull base: MR imaging features. *Radiology* 1992; 184(1): 103-8.

Moller AR e Jannetta PJ. Interpretation of brainstem auditory evoked potentials: results from intracranial recordings in humans. *Scand Audiol* 1983; 12(2): 125-33.

Moller MB e Moller AR. Brainstem auditory evoked potentials in patients with cerebellopontine angle tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92(6 Pt 1): 645-50.

Molloy AM, Kirke P, Hillary I, Weir DG e Scott JM. Maternal serum folate and vitamin B12 concentrations in pregnancies associated with neural tube defects. *Arch Dis Child* 1985; 60(7): 660-5.

Moore KL e Persaud TVN Editor Before we are born: essentials of embryology and birth defects. Philadelphia: Saunders; 1993.

Moritomo Y, Tsuda T e Miyamoto H. Skeletal aspects of the atlanto-occipital fusion in a Japanese brown calf. *J Vet Med Sci* 2001; 63(12): 1335-7.

Nekrassov V e Sitges M. Additive effects of antiepileptic drugs and pentylentetrazole on hearing. *Neurosci Lett* 2006; 406(3): 276-80.

Noback CR e Robertson GG. Sequences of appearance of ossification centers in the human skeleton during the first five prenatal months. *Am J Anat* 1951; 89(1): 1-28.

Noske DP, van Royen BJ, Bron JL e Vandertop WP. Basilar impression in osteogenesis imperfecta: can it be treated with halo traction and posterior fusion? *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(12): 1301-5; discussion 5.

O'Rahilly R e Meyer DB. The timing and sequence of events in the development of the human vertebral column during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)* 1979; 157(2): 167-76.

O'Rahilly R e Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology* 2002; 65(4): 162-70.

Okamoto K, Ito J, Tokiguchi S e Furusawa T. High-resolution CT findings in the development of the sphenoccipital synchondrosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(1): 117-20.

Okuse K, Mizuno N, Matsuoka I e Kurihara K. Induction of cholinergic and adrenergic differentiation in N-18 cells by differentiation agents and DNA demethylating agents. *Brain Res* 1993; 626(1-2): 225-33.

Panjabi M, Dvorak J, Duranceau J, Yamamoto I, Gerber M, Rauschnig W, et al. Three-dimensional movements of the upper cervical spine. *Spine* 1988; 13(7): 726-30.

Pfirrmann CW, Binkert CA, Zanetti M, Boos N e Hodler J. MR morphology of alar ligaments and occipitoatlantoaxial joints: study in 50 asymptomatic subjects. *Radiology* 2001; 218(1): 133-7.

Poe LB, Coleman LL e Mahmud F. Congenital central nervous system anomalies. *Radiographics* 1989; 9(5): 801-26.

Quigley MF, Iskandar B, Quigley ME, Nicosia M e Haughton V. Cerebrospinal fluid flow in foramen magnum: temporal and spatial patterns at MR imaging in volunteers and in patients with Chiari I malformation. *Radiology* 2004; 232(1): 229-36.

Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-14): 1-7.

Resnick D. Degenerative diseases of the vertebral column. *Radiology* 1985; 156(1): 3-14.

Resnick D Editor *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: Saunders; 2002.

Resnick D, Kang HS e Pretterklieber ML Editor *Internal derangements of joints*. Philadelphia, Pa.: Saunders/Elsevier; 2007.

Resnick D e Kransdorf MJ Editor *Bone and joint imaging*. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2005.

Rieder MJ. Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid. *Clin Perinatol* 1994; 21(3): 483-503.

Riffaud L, Moughty C, Henaux PL, Haegelen C e Morandi X. Acquired Chiari I malformation and syringomyelia after valveless lumboperitoneal shunt in infancy. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44(3): 229-33.

Roach JW, Duncan D, Wenger DR, Maravilla A e Maravilla K. Atlanto-axial instability and spinal cord compression in children--diagnosis by computerized tomography. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66(5): 708-14.

Robinson K e Rudge P. The use of the auditory evoked potential in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1980; 45(2-3): 235-44.

Rosenbaum DM, Blumhagen JD e King HA. Atlantooccipital instability in Down syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146(6): 1269-72.

Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135(1): 2-8.

Sakaida H, Waga S, Kojima T, Kubo Y, Niwa S e Matsubara T. Os odontoideum associated with hypertrophic ossiculum terminale. Case report. *J Neurosurg* 2001; 94(1 Suppl): 140-4.

Sakas DE, Korfiatis SI, Wayte SC, Beale DJ, Papapetrou KP, Stranjalis GS, et al. Chiari malformation: CSF flow dynamics in the craniocervical junction and syrinx. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(12): 1223-33.

Samuelsson L, Lindell D e Kogler H. Spinal cord and brain stem anomalies in scoliosis. MR screening of 26 cases. *Acta Orthop Scand* 1991; 62(5): 403-6.

Schlosser G, Koyano-Nakagawa N e Kintner C. Thyroid hormone promotes neurogenesis in the *Xenopus* spinal cord. *Dev Dyn* 2002; 225(4): 485-98.

Schroth G e Klose U. Cerebrospinal fluid flow. III. Pathological cerebrospinal fluid pulsations. *Neuroradiology* 1992; 35(1): 16-24.

- Schultz EH, Jr. Agenesis of the odontoid process. *Radiology* 1956; 67(1): 102-5.
- Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ e Bull MJ. Cervical-spine instability in children with Down syndrome (trisomy 21). *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(5): 649-52.
- Shahlaie K, Hartman J, Utter GH e Schrot RJ. Acute deterioration in occult Chiari malformation following missile spinal trauma. Case report. *J Neurosurg Spine* 2008; 8(4): 385-9.
- Shirado O, Azuma H, Takeda N e Minami A. Quadriplegia complicating atlantoaxial subluxation and ossification of the posterior longitudinal ligament in a patient with rheumatoid arthritis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87(6): 1354-7.
- Smartt JM, Jr., Karmacharya J, Gannon FH, Teixeira C, Mansfield K, Hunenko O, et al. Intrauterine fetal constraint induces chondrocyte apoptosis and premature ossification of the cranial base. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116(5): 1363-9.
- Smithells RW, Sheppard S e Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51(12): 944-50.
- Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics* 1994; 14(2): 255-77.
- Smoker WR. MR imaging of the craniovertebral junction. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8(3): 635-50.
- Strachan T e Read AP. PAX genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4(3): 427-38.
- Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto Y e Kojima R. Chronic cervical cord compression: clinical significance of increased signal intensity on MR images. *Radiology* 1989; 173(1): 219-24.
- Tamaki N e Nagashima T. [Hydrodynamics of syringomyelia]. *Rinsho Shinkeigaku* 1995; 35(12): 1398-9.
- Tilmann B e Lorenz R. The stress at the human atlanto-occipital joint. I. the development of the occipital condyle. *Anat Embryol (Berl)* 1978; 153(3): 269-77.

Tominaga T, Koshu K, Ogawa A e Yoshimoto T. Transoral decompression evaluated by cine-mode magnetic resonance imaging: a case of basilar impression accompanied by Chiari malformation. *Neurosurgery* 1991; 28(6): 883-5.

Tortori-Donati P, Rossi A, Biancheri R e Cama A. Magnetic resonance imaging of spinal dysraphism. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12(6): 375-409.

Trigylidas T, Baronia B, Vassilyadi M e Ventureyra EC. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2008; 24(3): 329-36.

Tubbs RS, Hill M, Loukas M, Shoja MM e Oakes WJ. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatrics* 2008; 1(1): 21-4.

Tubbs RS, Kelly DR, Humphrey ER, Chua GD, Shoja MM, Salter EG, et al. The tectorial membrane: anatomical, biomechanical, and histological analysis. *Clin Anat* 2007; 20(4): 382-6.

Vaccaro AR, Lim MR e Lee JY. Indications for surgery and stabilization techniques of the occipito-cervical junction. *Injury* 2005; 36 Suppl 2: B44-53.

Van Allen MI. "Folate up" for healthy babies. *CMAJ* 1994; 151(2): 151-4.

Volle E. Functional magnetic resonance imaging--video diagnosis of soft-tissue trauma to the craniocervical joints and ligaments. *Int Tinnitus J* 2000; 6(2): 134-9.

Wackenheim A. Occipitalization of the ventral part and vertebralization of the dorsal part of the atlas with insufficiency of the transverse ligament. *Neuroradiology* 1982; 24(1): 45-7.

Walker HS, Dietrich RB, Flannigan BD, Lufkin RB, Peacock WJ e Kangaroo H. Magnetic resonance imaging of the pediatric spine. *Radiographics* 1987; 7(6): 1129-52.

Wertheim SB e Bohlman HH. Occipitocervical fusion. Indications, technique, and long-term results in thirteen patients. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(6): 833-6.

- Williams B. Post-traumatic syringomyelia, an update. *Paraplegia* 1990; 28(5): 296-313.
- Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 7.
- Yamada H e Yamanaka T. [Atlanto-axial and occipito-atlantal dislocation in Down's syndrome]. *No To Hattatsu* 1987; 19(4): 309-14.
- Yamashita Y, Takahashi M, Matsuno Y, Sakamoto Y, Oguni T, Sakae T, et al. Chronic injuries of the spinal cord: assessment with MR imaging. *Radiology* 1990; 175(3): 849-54.
- Yamazaki M, Koda M, Aramomi MA, Hashimoto M, Masaki Y e Okawa A. Anomalous vertebral artery at the extraosseous and intraosseous regions of the craniovertebral junction: analysis by three-dimensional computed tomography angiography. *Spine* 2005; 30(21): 2452-7.
- Yates JR, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M e Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987; 31(5): 279-87.
- Yoshikawa S, Ikeda K, Kudo T e Kobayashi T. The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31(4): 361-8.
- Zakeri ZF e Ahuja HS. Cell death/apoptosis: normal, chemically induced, and teratogenic effect. *Mutat Res* 1997; 396(1-2): 149-61.
- Zhang ZQ, Chen YQ, Chen YA, Wu X, Wang YB e Li XG. Chiari I malformation associated with syringomyelia: a retrospective study of 316 surgically treated patients. *Spinal Cord* 2007.
- Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, et al. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol* 2005; 32(5): 801-6.

## **9- ANEXOS**





# INTERNATIONAL FEDERATION FOR MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING

*Affiliated with the International Union for Physical and Engineering Sciences in Medicine  
Office of the Secretary General: Ratko Magjarević, Ph.D.*

**Faculty of Electrical Engineering and Computing; University of Zagreb  
Unska 3, HR-10000 Zagreb, CROATIA**

Tel.: +385-1-6129-938, Fax.: +385-1-6129-652, E-mail: [office@ifmbe.org](mailto:office@ifmbe.org)

*President:*

M. Kikuchi, Japan

*Vice President (President-Elect):*

H. Voigt, USA

*1st President:*

J. H. Nagel, Germany

*Secretary-General:*

R. Magjarevic, Croatia

*Treasurer:*

S.M. Krishnan, USA

*Administrative Council Members:*

S. J. Caflit, Brazil

J. G. Hong, Singapore

A. Jobbágy, Hungary

S. E. Kim, Korea

D. Liu, China

H. Terii, Sweden

K. Tsujioka, Japan

M.J. Wojcicki, Poland

*IEC Editor:*

J. A.E. Spaan, The Netherlands

*Affiliated National Organisations:*

ARGENTINA

AUSTRALIA

AUSTRIA

BELGIUM

BRAZIL

BULGARIA

CANADA

CHINA

CHINA, TAIPEI

COLOMBIA

CROATIA

CUBA

CYPRUS

CZECH REPUBLIC

DENMARK

ESTONIA

FINLAND

FRANCE

GERMANY

GREECE

HONG KONG

HUNGARY

ICELAND

ISRAEL

ITALY

JAPAN

KOREA

LATVIA

MEXICO

NIGERIA

NORWAY

POLAND

PORTUGAL

REPUBLIC OF IRELAND

SERBIA & MONTENEGRO

SINGAPORE

SLOVAKIA

SLOVENIA

SOUTH AFRICA

SPAIN

SWEDEN

SWITZERLAND

THAILAND

THE NETHERLANDS

UKRAINE

UNITED KINGDOM

UNITED STATES OF AMERICA

VENEZUELA

Riga, 20 June 2008

Dear Colleague,

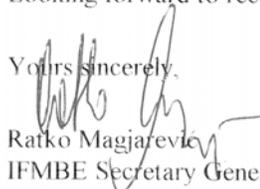
Congratulations for entering the final selection of the best papers in the IFMBE Young Investigators Competition held in conjunction with NBC 2008, June 16 – 20, 2008, Riga, Latvia.

As Editor of the IFMBE News (Federation's newsletter), I would like to invite you to send me the abstract of your paper for the publication in the May issue that will be dedicated to NBC 2008. The abstract should be of approximately one page, font Times New Roman 10, single spaced, one column.

I would appreciate if you send me some figures/pictures from your paper in a separate file, as well as your photo and short biography of up to 200 to 300 words. Please send your materials at [ratko.magjarevic@fer.hr](mailto:ratko.magjarevic@fer.hr).

Looking forward to receiving your contribution.

Yours sincerely,

  
Ratko Magjarevic  
IFMBE Secretary General

## IFMBE YIC Awards at NBC 2008

In conjunction with 14th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering NBC '08 held from June 16 - 20, 2008 in Riga, Latvia, IFMBE organized its traditional Young Investigator Competition awarding the best student papers submitted through the regular submission process. <http://www.rtu.lv/nbc08>

The YIC Award Committee selected ten finalists and awarded first three prizes to:

**Carolina Rimkus (Brazil)** - 1 award for the paper "Morphophysiological assessment of patients with congenital craniocervical junction anomalies".

**Neda Hal-Hoseini (Sweden)** - 2 award for the paper "Fiber-Optic based Pulsed Laser System for Intraoperative Fluorescence Guided Glioma Resection in Neurosurgery".

**Dagnia Laca (Latvia)** - 3 award for the paper "Evaluation of highly-water soluble drug physical state in biodegradable microcapsules".

In addition, the diplomas were awarded to the finalists: **Martin Cerny and Marek Penhaker (Czech Republic)**, **Livija Jakaitė (United Kingdom)**, **Johannes Johansson (Sweden)**, **Ariti Kulkas (Finland)**, **Sami Myllymaa and Katja Myllymaa (Finland)**, **Kristine Salma (Latvia)** and **Kaarina Wenzel (Finland)**, Award Ceremony.

[-< Back](#)



CEP: 16/04/07  
Grupo III

**PARECER PROJETO:** Nº 073/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)  
CNAE: 0047.0.140.000-07

#### I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** "CORRELAÇÃO DOS SINAIS NAS IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA EM PACIENTES COM ANOMALIAS DA JUNCÃO CRÂNIO-CERVICAL"

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Carolina de Medeiros Rêgo

**INSTITUIÇÃO:** HC/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 09/02/2007

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 17/03/08 (O formulário encontra-se no site acima)

#### II - OBJETIVOS

A pesquisa visa analisar as alterações craniométricas em exames de ressonância magnética de pacientes com anomalia da junção Crânio-Cervical com sinais de comprometimento nervoso procurando estabelecer o significado prognóstico e fisiológico entre eles.

#### III - SUMÁRIO

Serão realizadas análises de 61 exames de Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas da Unicamp, selecionados do arquivo do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2006, sendo selecionados pacientes de ambos os sexos com idade variando entre 14 a 78 anos, que apresentarem pelo menos uma das alterações antropométricas descritas nas imagens de Ressonância Magnética. Posteriormente, os pacientes serão convocados aos testes de potenciais evocados auditivos e somatosensoriais do nervo mediano.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo não se conforma quanto aos aspectos formais de um projeto de pesquisa. Tem sumário e introdução esclarecedoras sobre o assunto, com justificativa e objetivos claros e específicos. Apresenta metodologia definindo sujeitos, critérios, métodos e testes a serem aplicados. Bibliografia e cronograma do estudo apresentados. Tem TCLE sem uso de palavras técnicas, respeitando a liberdade de participação e identidade dos sujeitos.

## V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após ouvir os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometer.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo de seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Responsável deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou alterações ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-M5 196/96.

## VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na III Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de março de 2007.

  
**Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertucci**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM/UNICAMP

## **10-APÊNDICES**



# Morphological and Brainstem Physiology Assessment of Patients with Congenital Craniocervical Anomalies

C.M. Rimkus<sup>1,2</sup>, A.V. Faria<sup>2</sup>, V.A. Zanardi<sup>2</sup>, V.M.F. Lima<sup>3</sup>, A. Cliquet Jr.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> State University of Campinas, Department of Orthopaedics, Campinas-SP, Brazil

<sup>2</sup> State University of Campinas, Department of Radiology, Campinas-SP, Brazil

<sup>3</sup> General Gerency of Public Health Laboratory – ANVISA, São Paulo-SP, Brazil

<sup>4</sup> University of São Paulo, Department of Electrical Engineering, São Carlos-SP, Brazil

**Abstract**— The craniocervical junction (CCJ) comprehends the brainstem, proximal cervical spinal cord and cerebellar structures and is subjected to several congenital anomalies and anatomic variations. Although the morphological abnormalities are present at birth, many patients develop symptoms after third and fourth decades.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) analyses were performed for 61 patients with these malformations towards discriminating the degree of compression, elevated signal in fluid sensitive sequences and presence of syringomyelia. The severity of skeletal disturbances correlated with the degree of neural tissue damage, with shorter base skull (represented by basilar hypoplasia) and greater basilar invagination (elevation of odontoid tip) correlating with compression and signals of tissue injury. The small posterior fossa correlated to a higher frequency of tonsillar invagination, and with higher incidence of syringomyelia.

Eight patients had brainstem auditory evoked potentials (BAEP) tests. 2 patients did not presented compression of neuro-axis; 2 showed compression and magnetic signal alteration, and 4 presented syringomyelia. One patient with compression and hyperintense signal in fluid sensitive sequences presented the greater delay in intervals I-III and I-V of auditory pathway. All patients with syringomyelia presented longer I-V interval, even after decompressive surgery. All patients with significant compromise to neural tissue showed asynchronous waves on binaural acquisition, with phase shift of wave V.

MRI is an important tool to assess the morphological abnormalities of craniocervical junction. The discrepancy between the duration of compressive injury and appearance of symptoms do not allow understand whether functional impairment is secondary to compressive state or to unknown neural tissue incipient malformations. BAEP analyses of these patients are not routinely done, and these previous data demonstrated that the image and functional correlation can lead to unrevealing features of morphophysiology of the craniocervical junction malformations.

**Keywords**— congenital malformation, magnetic resonance, evoked potential, spinal cord, brainstem.

## I. INTRODUCTION

A large spectrum of congenital anomalies and anatomical variations can affect the craniocervical junction, disturbing the interaction between bones of base skull and the first cervical vertebrae and thus can damage the central nervous system (CNS) structures such as brainstem, proximal spinal cord and cerebellar structures, as well as it can compromise the posterior encephalic vascularization [1].

The first postmortem studies, done by Chiari, in 1891 described a group of malformations that bears his name consisted by tonsillar ectopia with varying degrees of cerebellar caudal displacement through foramen magnum and narrowing of medullar tissue, followed or not by other CNS anomalies [2].

Symptoms are related to direct compression to neuroaxis, or indirectly by compression of vascular structures or by secondary syringomyelia. Frequently, patients show pleomorphic and insidious presentation that vary as chronic headache, sensory and motor neural impairment with or without pyramidal liberation, gait disturbances, cerebellar ataxia, cranial nerve compromise (dysphagia, trigeminal pain, auditory disturbances, etc) syncopes and vascular syndromes [1]. Many patients remain asymptomatic or with mild and unespecific symptomatology till adult age and their features can be associated to underdiagnosed cases with consequent higher level of unsuccessful treatment.

The progresses in medical imaging provided non invasive assessment to CNS and its skeleton. Computed tomography (CT) enables bone structures detailed analyses, but do not define precisely the subarachnoid space, the intracranial and paraspinal soft tissues, which is better achieved with MRI [3]. Because of its multiplanar capabilities and advanced contrast differentiation MRI permit anatomic evaluation and correlation with signals of neural tissue injury, such as edema, gliosis and demyelination in areas of increased signal intensity in fluid sensitive sequences [4], being the best way to detect syringomyelia.

Medical imaging gives a static picture of the patients, and as symptoms change with age, physiological condition may evolve. Important and well recognized cranial nerve nuclei

(V, VI, VII and VIII) lie in midbrain and pons, making this a critical area for these neural pathways [5]. Particularly, the VIII nerve function is easily assessed by electrophysiological tests. Evoked auditory electrical potentials gets trough periferic nerve and coclear nucleus to brainstem, excites the superior olivary nucleus and reaches the superior pons and inferior culliculi. Clinical and experimental studies have recorded five waves of electrical auditory potentials in brainstem, I and II reflecting the periferic activity of VIII nerve, and III, IV and V waves representing the central brainstem conduction [6].

In this study, 61 MRI of patients with congenital CCJ anomalies were retrospectively analysed, aiming at describing the morphological particularities of these conditions. A percentage of these cases had brainstem auditory evoked potentials (BAEP) recorded, and a brief discussion of the patients physiological condition was also done.

## II. METHOD

### A. MRI data aquisition

Three radiologists retrospectively analyzed 61 patients (28 male; 35 female) aged between 11 and 81 years old, selected by presenting at least one of the following variations: clivus-canal angle below  $150^\circ$ , measured by the cross-section of Wackenheim line and the medullary canal, behind axis; basilar invagination, defined as violation of Chamberlein line for more than 7mm by the odontoid tip; tonsilar invagination, when cerebellar tonsils are displaced more than 5mm underneath the foramen magnum; presence of basioocciput hypoplasia (BOH), defined with clivus length less than 4.0cm, or presence of atlanto-occipital assimilation, observed as fusion of the atlas to occipital bone (Figure 1).

The image techniques varied slightly, but always included 2T MR sequences T1 spin echo for anatomic evaluation (time of echo (TE): 12 to 16ms); time of repetition (TR) 520 to 650ms) and T2 fast spin echo was the chosen fluid sensitive sequence (TE: 126 to 128ms; TR: 3900 to 7300ms) multiplanar views. The slice thickness was within 3 to 6mm and reconstruction matrix varied from 256x256 to 320x252.

Patients were divided into: group 1(G1)- absence of neuro-axis compression; group 2(G2)- neuro-axis compression without signal alteration in T2; group 3(G3)- neuro-axis compression and increased signal in T2; group 4(G4)- syringomyelia.

### B. Brainstem auditory evoked potential (BAEP)

Eight patients, who are still under clinical treatment, and five controls had BAEP recorded. Bilateral data acquisition

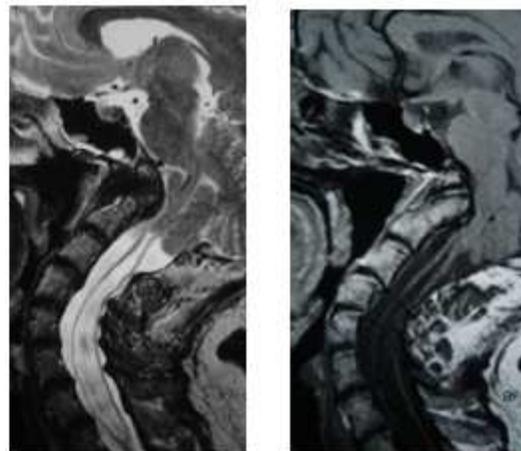


Fig. 1 Sagittal MRI at CCJ of patient with BOH with short clivus (arrow), tonsilar invagination (star) and secondary syringomyelia (expansion of medullary central canal filled with cerebral spinal fluid showing high signal in T2 (left) and low signal in T1(right). Wackenheim line (dotted) and cervical canal (interrupted line) cross-section demonstrated reduced clivus-canal angle and odontoid violation of Chamberlein line (white line) demonstrating basilar invagination.

was performed for each patient and control. One patient had the right ear measurement excluded because of conductive auditory deficit secondary to a tympanoplasty as a sequelae of infectious otitis in infancy.

Surface active electrodes were placed bilaterally in the auricular lobe (A1: right; A2: left) refered to Cz (International system 10-20). Ground electrode was placed at Fz. Click stimuli were presented monoaurally at 60 to 65dB above the individual acoustic limiar with masking noise to contralateral ear 40 to 50dB below the stimulation intensity, and binaurally recorded simultaneously. At least two sequences of 1000 clicks at 10Hz rate were performed for each side. Additional 5Hz rate sequences were presented to patients aiming at a better evaluation of asynchronous waves observed during data acquisition. Low (10Hz) and high (3kHz) frequencies filters were applied.

Latencies (ms) of waves I, III and V were measured towards calculating intervals I-III, I-V and III-V.

The study was approved by the local ethics committee (CEP-UNICAMP, #073/2007).

Statistic analysis was done by *XLSTAT 2007.8.01*, for Windows. *T*-tests were applied and *p* value below 0.05 was considered significant.

### III. RESULTS

#### A. Morphological description

Table 1 shows the mean of each morphological parameter for groups 1 to 4, and the percentage of tonsillar invagination. There is a progressive reduction of clivus-canal angle and clivus length, combined with higher degrees of odontoid violation of Chamberlein line paralleled to the severity of neural tissue damage.

Groups 2 to 4 are characterized by crescent compromise of neural tissue. They are similar by presenting significant violation of Chamberlein line, compared to group 1 ( $p < 0.05$ ). Although chronic compression can lead to neural tissue suffering, the signals of actual injury are present only in groups 3 and 4. Those subjects present significant shorter posterior fossa (represented by clivus length) when compared to groups 1 and 2 ( $p < 0.05$ ). Group 2 showed no significant difference of this parameter compared to group 1 ( $p > 0.05$ ).

The relationship between short posterior fossa and elevation of cervical spine was evident with the greatest degrees of basilar invagination in patients with BOH ( $p < 0.05$ ). The groups with increased signals of CNS injury also showed this relationship (Figure 2).

Table 1: Morphometric abnormalities for groups 1 to 4

Morphometric abnormality	G 1	G 2	G 3	G 4
Clivus-canal angle	145°	131.2°	115.1°	121.6°
Clivus length	3.51 cm	3.14 cm	2.73 cm	2.27 cm
Basilar invagination	7 mm	12.3 mm	12.0 mm	13.3 mm
Tonsillar invagination	20.7%	63.6%	40%	81.8%

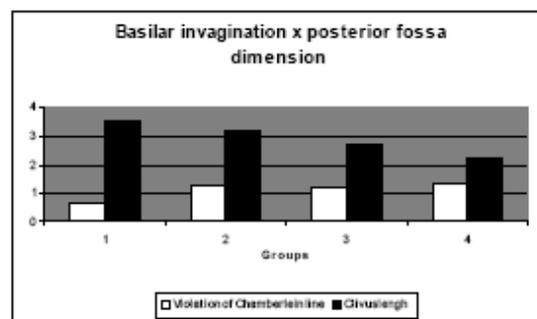


Fig. 2 Graphic demonstrating the relationship between the clivus reduction and odontoid violation of Chamberlein line.

Groups 3 and 4 show the most severe compromise of CNS, but they are not the same qualitatively. The most significant difference is that group 3 presented significant decrease of clivus-canal angle compared to groups 1 and 2 ( $p < 0.05$ ) and it was significant below group 4. Although the mean of the angles in group 4 was inferior than group 1, it was not statistically different compared with group 2 ( $p > 0.05$ ). Other discrepancy between group 3 and 4 was the incidence of tonsillar invagination, which is more frequent in group 4 (81.8%) than in group 3 (40%). These findings allow to hypothesize that elevated signal in neural tissue is more frequently correlated to anterior compression, while syringomyelia can be linked to posterior obstruction and possible compromise of the normal cerebral spinal fluid flow trough foramen magnum.

#### B. Electrophysiological analysis

Patients 1 and 2 are classified in group 1 and did not have surgical treatment indication. Patient 3 belong to group 3, but did not undergo to surgical procedure and persists with compression to neuro axis. Patient 4 is similar to patient 3 but was surgical decompressed before the BAEP analysis. Patients 5 to 8 presented syringomyelia and also had preview surgical decompression of CCJ.

The control latencies intervals I-III, I-V and III-V means were respectively 2.20ms (SD: 0.08), 4.26ms (SD: 0.20) and 1.92ms (SD: 0.11), and is similar to previous literature data [6,7]. Patients with no considerable compression to neuro-axis showed no significant differences in intervals I-III and I-V compared to control ( $p > 0.05$ ). The only difference for these patients appeared in interval III-V, increased in patient 1 ( $p < 0.05$ ).

The most considerable delay in interval I-III appeared in patient 3 ( $p < 0.05$ ) who presented persistent compression to neuro-axis. This subject also demonstrated prolonged intervals I-V and III-V ( $p < 0.05$ ). The same intervals measurements was normal in patient 4 ( $p > 0.05$ ), after surgical procedure.

Although patients 5 to 8 show no longer compression to neuro-axis after surgical procedure, the latencies and intervals did not achieve normal values. The interval I-V is significantly increased for patient 5, 6 and 8 ( $p < 0.05$ ) and interval III-V is increased for patients 6 and 8 ( $p < 0.05$ ).

Normally, when simultaneous records are made binaurally after monaurally stimulation, auditory evoked waves are almost synchronic in brainstem. In controls, the contralateral shift between waves V is about 0.21ms (SD: 0.09) (Figure 3). Patients 3 to 8 presented assynchronous waves, with significant longer shift between waves V ( $p < 0.05$ ) with 10Hz rate stimuli (Figure 4).

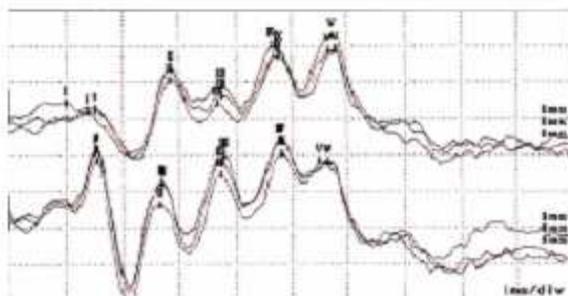


Fig. 3 Control BAEP. Inferior waves correspond to stimulated ear. No significant shift appear between superior contralateral acquisition.

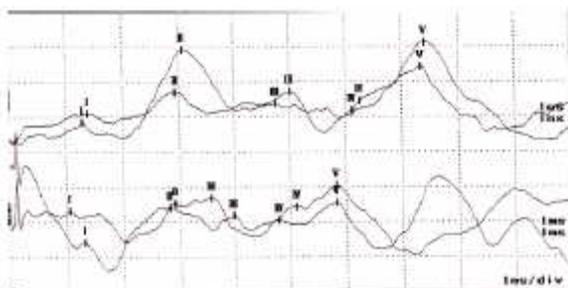


Fig. 4 Patient 8 BAEP. Right ear stimuli (inferior waves) show less defined and lower amplitude picks. Contralateral simultaneous acquisition (superior waves) demonstrate phase shift delay, especially for waves III to V.

#### IV. DISCUSSION

The atlanto-axial and atlanto-occipital joints have higher levels of mobility compared to the rest of vertebral spine allowing movements around three axes [8]. The stability of this region demands a complex and intact skeletal and ligamentar structure. The congenital bone malformations described in this study disfigure the anatomic relationships leading to chronic instability. It has been described in the literature the progressive aspect of basilar invagination probably secondary to increased "slippage" at the atlas over the axis [9].

Small posterior fossa frequently is related to cerebellar tonsils downshift with congenital narrowing of the liquoric space at the CCJ[10,11]. The consequent abnormal cerebral spinal fluid pressures and flux through the foramen magnum can be associated to fluid into spinal cord tissue and secondary syringomyelia.

The actual approach to CCJ congenital anomalies is based on medical imaging, especially MRI, providing detailed morphological visualization which correlates with signals of tissue damage. But conventional MRI gives a

static picture of the pathology and the progressive aspect of these anomalies demands a clinical and physiological follow up.

Brainstem evoked potentials tests provide an inexpensive and noninvasive approach to these patients and this study has demonstrated a good correlation to the severity of the compressive state and with some irreversible conditions (syringomyelia).

A combined biomedical instrumentation, with an evolutive physiological attention, can add evolutive approach to these conditions and maximize the value of anatomic evaluation with MRI, avoiding underdiagnosed cases and helping to achieve the best treatment strategy.

#### V. REFERENCES

1. Smoker WRK. Craniovertebral junction: Normal anatomy, craniometry and congenital anomalies. *Radiographics* 1994; 255-277.
2. Ball WS, Cronk R. Chiari I malformation: from Dr. Chiari to MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 602-604.
3. Poe LB, Coleman LL, Mahmud F. Congenital central nervous system anomalies. *Radiographics* 1989; 9: 801-825.
4. Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto Y, Kojima R. Chronic cervical cord compression: clinical significance of increased signal intensity on MR imaging. *Radiology* 1989; 173: 219-224.
5. Mueller D. Brainstem conundrum: The Chiari I malformation. *Clinical Practice* 2001; 13: 154-159.
6. Blecker ML, Ford PD, Lindgren KN, Scheetz K, Tiburzi MJ. Association of chronic and current measures of lead exposure with different components of brainstem evoked potentials. *Neurotoxicology* 2003; 24: 625-631.
7. Guilhoto LMFF, Quintal VS, Costa MTZ. Brainstem auditory evoked response in normal term neonates. *Arq. Neuropsiquiatr* 2003; 61/4: 606-608.
8. Berlemann U, Lübbli R, Moore RJ. Degeneration of the atlanto-axial joints: a histological study of nine cases. *Acta Orthop Scand* 2002; 73 (2): 130-133.
9. Goel A. Progressive basilar invagination after transoral odontoidectomy: treatment by atlanto-axial facet distraction and craniovertebral realignment. *Spine* 2005; 30 (18) 551-555.
10. Chen SC, Simon EM, Haselgrove JC, Bikaniuk LT, Sutton LN, Johnson MP, Shera DM, Zimmerman RA. Fetal posterior fossa volume: assessment with MR imaging. *Radiology* 2006; 233/3: 997-1003.
11. Wu YW, Chau KM, Barkovich AJ, Ferriero DM. Pediatric Chiari I malformations. *Neurology* 1999; 53: 1271.

Author: Carolina M Rimkus  
 Institute: State University of Campinas, Depto of Orthopaedics/  
 University Hospital  
 Street: (FCM-UNICAMP)  
 City: Campinas/ SP  
 Country: Brazil  
 Email: carolina.mr@uol.com.br

# O papel do diagnóstico por imagem na avaliação e planejamento cirúrgico das malformações congênitas da junção crânio-cervical: ensaio pictórico

Carolina de Medeiros Rimkus<sup>1</sup>, Verônica Zanardi de Araújo<sup>2</sup>, Alberto Cliquet Jr<sup>3</sup>

## RESUMO

A base do crânio e a coluna cervical proximal compõem a junção crânio-cervical (JCC). Devido à complexidade dos mecanismos embrionários, as malformações congênitas dessa topografia tendem ao acometimento heterogêneo das estruturas ósseas. Anomalias como hipoplasia basio-occipital e dos côndilos occipitais e assimilação atlanto-occipital podem associar-se a invaginação basilar e instabilidade da transição crânio-vertebral, resultando em diversos graus de compressão e lesão neurológica crônica, além de alterar a biomecânica articular. A avaliação morfológica detalhada é fundamental para o planejamento cirúrgico e o seguimento evolutivo apropriado, nessas situações. Este estudo avaliou retrospectivamente imagens de Ressonância Magnética da JCC, realizados no HC-UNICAMP, de 1996 a 2007, demonstrando as principais referências anatômicas no diagnóstico e descrevendo suas principais anomalias congênitas. O amplo espectro de malformações esqueléticas determina comprometimento variado do Sistema Nervoso Central, com importantes implicações nas estratégias cirúrgica, terapêutica e também no seguimento desses pacientes.

**Descritores:** Junção Crânio Cervical; Malformações congênitas; Instabilidade atlanto-axial; Tronco cerebral; Siringomielia

## SUMMARY

The actual approach to cranio-cervical junction congenital anomalies is based on medical imaging, MRI in particular, providing detailed morphological visualization which correlates to signals of tissue damage. The wide spectrum of skeletal malformations determines the Central Nervous System degree of compromise with rather relevant implications to surgery procedures and subsequent therapy strategies.

**Keywords:** Cranio-cervical junction; Congenital malformations; Atlanto-axial instability; Brainstem; Syringomyelia

## INTRODUÇÃO

O processo de neurulação e fechamento do tubo neural inicia-se por volta da terceira e quarta semanas gestacionais, na topografia do rombencéfalo. A interação dos tecidos ectodérmico e mesodérmico origina o tecido neural e as estruturas ósseas do esqueleto axial. Caudalmente ao ponto marcado como o início desse processo, a invaginação das cristas neurais induz a deposição de células mesodérmicas que se diferenciam em vértebras. Ao nível do rombencéfalo, a organização do mesênquima regional determina a formação da transição crânio-cervical, composta pelo osso occipital, o Atlas e o axis<sup>(1)</sup>, possuindo morfologia e biomecânica únicas e especializadas.

1. Médica radiologista, pós-graduação (programa de Cirurgia) do Departamento de Ortopedia e Traumatologia FCM-UNICAMP
2. Professora Doutora do Departamento de Radiologia FCM-UNICAMP, responsável pelo Serviço de Ressonância Magnética do HC-UNICAMP
3. Professor Titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FCM-UNICAMP

Endereço para correspondência: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Barão Geraldo - CEP 13083-970 - Campinas - SP - Brasil - cliquet@fcm.unicamp.br



Fatores genéticos, teratogênicos e nutricionais podem interferir no desenvolvimento embrionário, resultando em anomalias congênitas da JCC. Geralmente, as malformações ósseas manifestam-se por redução das dimensões do osso e dos côndilos occipitais, deformidades das primeiras vértebras cervicais (C1 e C2) e pela incidência variável de assimilação atlanto-occipital e invaginação basilar<sup>(2)</sup>. Indivíduos com essas anomalias apresentam risco aumentado de compressão neural, com graus variáveis de lesão tecidual<sup>(3)</sup>. A acentuação ou a perpetuação da compressão pode relacionar-se a sofrimento tecidual ou lesão neurológica irreversível.

Anomalias mais graves freqüentemente determinam aumento de sinal magnético medular ou do tronco cerebral, na área afetada. Em uma porcentagem dos pacientes, observa-se aumento na incidência de siríngomielia. A avaliação de imagens por ressonância magnética (RM) de indivíduos com anomalias congênitas da JCC demonstrou correlação entre a alteração do sinal magnético e grau acentuado de invaginação basilar, estando esse tipo de lesão relacionada à compressão do eixo neural pela elevação do odontóide. Por outro lado, a siríngomielia apresentou maior correlação com a diminuição volumétrica da fossa posterior, secundária a hipoplasia do osso occipital<sup>(4)</sup>. A freqüência elevada de invaginação das tonsilas cerebelares em pacientes com redução da fossa posterior pode provocar distúrbios no fluxo e pressão do líquido céfalo-raquidiano. Apesar da etiologia da siríngomielia não ser totalmente esclarecida, alterações na dinâmica líquórica podem associar-se à transudação transependimária do líquor, resultando em estase líquida e dilatação do canal central da medula<sup>(5)</sup>.

Tanto o hipersinal do parênquima neural quanto a siríngomielia representam sinais de sofrimento e lesão tecidual. Porém, dentro do espectro das malformações da JCC apresentam etiologias distintas e, portanto, a abordagem terapêutica deve ser diferenciada. Os avanços nos métodos de imagem possibilitam o diagnóstico preciso das alterações morfológicas e suas conseqüências no tecido neural, possuindo papel decisivo no planejamento cirúrgico desses pacientes.

Esse trabalho objetiva demonstrar a metodologia de investigação diagnóstica por ressonância magnética (RM), ilustrando as principais referências anatômicas e antropométricas que auxiliam a avaliação dos pacientes com anomalias congênitas da JCC, além de fazer uma breve discussão da implicação do diagnóstico detalhado na estratégia cirúrgica e no seguimento pós-operatório.

Os exames de imagem ilustrados foram realizados no serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas (HC-UNICAMP), de 1996 a 2007. A utilização das imagens foi autorizada pelo comitê de ética em pesquisa local (CEP-UNICAMP, #073/2007).

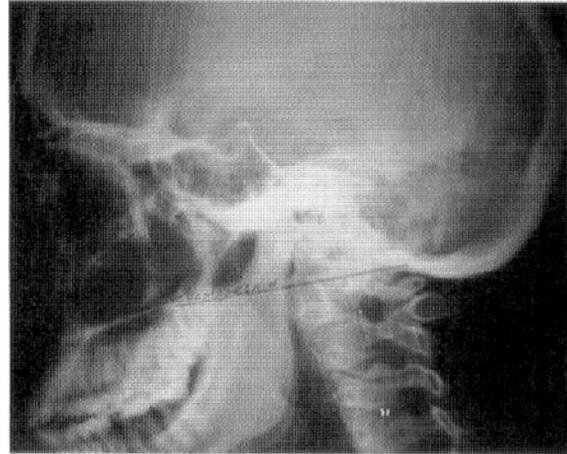
## QUADRO CLÍNICO

O tronco cerebral, medula proximal e cerebelo são topografias de origem e passagem de importantes vias neurais. Dessa maneira, o espectro sintomatológico do comprometimento da JCC é amplo e variado. As principais indicações clínicas para a investigação radiológica da JCC são:

- Sintomas de compressão medular: alteração de força dos membros superiores e, menos freqüentemente, dos inferiores, alteração somato-sensitiva, liberação piramidal, etc.;
- Sintomas de compressão do tronco cerebral: disfagia, parestesia facial, neuralgia do trigêmio, alterações auditivas, zumbidos, acúfenos e outras alterações de pares cranianos.
- Síncopes e vertigem, que podem correlacionar-se tanto à compressão neural e de núcleos do tronco cerebral, quanto à compressão da vascularização vertebro-basilar.
- Alterações da marcha, que podem ser secundárias à compressão do trato piramidal, levando à perda de força e hiper-reflexia, ou ser conseqüência de alterações cerebelares, apresentando-se como marcha atáxica, perda de equilíbrio e propriocepção.
- Sintomas de compressão de raízes neurais ou comprometimento articular cervical, manifestando-se principalmente como cervicalgia ou cefaléia crônica tensional<sup>(6)</sup>.

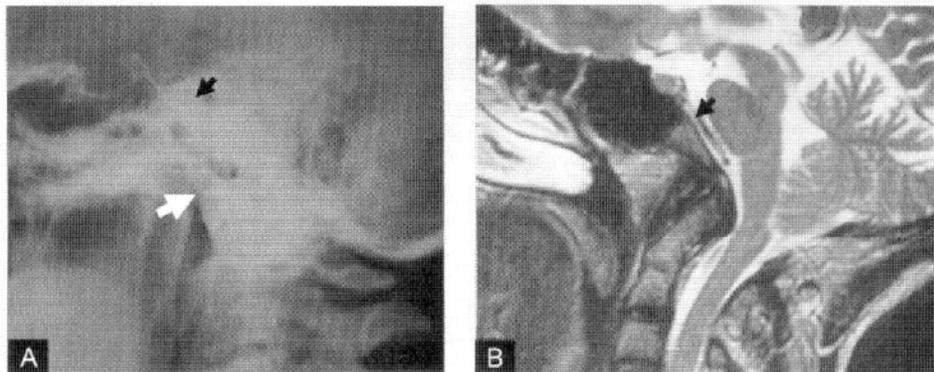
### A AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

As alterações ósseas da JCC podem ser facilmente identificadas nas radiografias simples do crânio e da coluna cervical. Para facilitar a avaliação diagnóstica, estudos anatômicos realizados na primeira metade do século XX descreveram uma série de planos e referências antropométricas. De acordo com esses estudos, o ápice do odontóide, na população normal, localiza-se inferiormente à linha de Chamberlain. Com uma violação acima de 7mm dessa linha define-se, com segurança, Invaginação Basilar (IB)<sup>(2)</sup> (Figura 1).



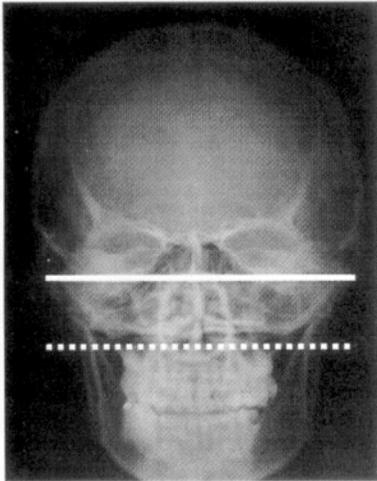
*Figura 1: Incidência lateral do crânio demonstrando violação da linha de Chamberlain (linha preta) pelo odontóide*

Freqüentemente, nas anomalias da JCC, observa-se redução congênita do osso occipital, provavelmente por degeneração de um ou mais somitos occipitais durante o período embrionário. O limite anterior da fossa cerebral posterior é formado pelo clívus, uma estrutura óssea formada pela fusão do osso esfenóide com o occipício. Clívus menores que 4.0cm definem o quadro de hipoplasia basioccipital (HBO)<sup>(2)</sup> (Figura 2a e b).



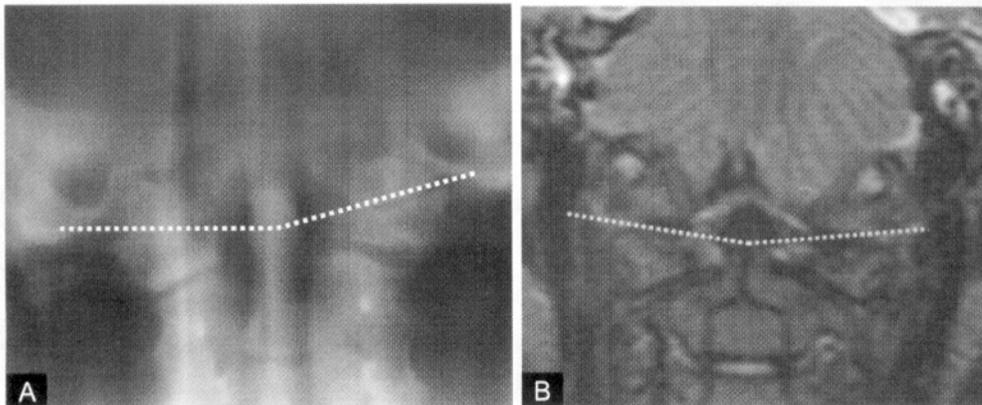
*Figura 2: As setas pretas indicam a localização do clívus. (a) é possível observar a redução das dimensões do clívus e os sinais secundários de elevação do odontóide (seta branca). (b) possibilita avaliação mais precisa, anulando a sobreposição das estruturas laterais e possibilitando a visualização das estruturas neurais e das partes moles para-axiais*

A HBO pode induzir a elevação da coluna cervical. Na incidência de antero-posterior de Towne, essa alteração determina a violação da linha bimastoidea pelo odontóide (Figura 3).



*Figura 3: Hipoplasia basioccipital com elevação secundária da coluna cervical. Na incidência Antero-posterior com a técnica de Towne, observa-se a vértebra C2 localizada superiormente à linha bimastoidea (linha pontilhada). A linha contínua marca o ápice do odontóide*

O acometimento dos somitos occipitais pode determinar hipoplasia dos côndilos occipitais, observando-se alteração do ângulo atlanto-occipital nas incidências frontais e nos cortes coronais da JCC (Figura 4a e 5b). A média populacional desse ângulo é cerca de 124° a 127°, e não deve ultrapassar 140° em indivíduos normais<sup>(2)</sup>.

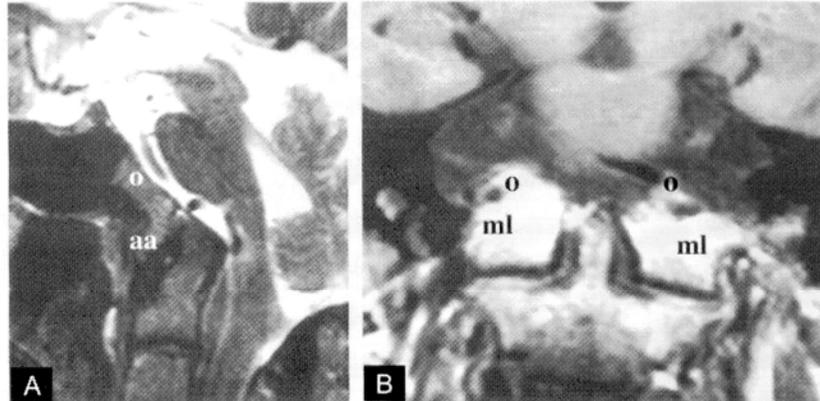


*Figura 4: A visualização coronal dos côndilos occipitais define com as massas laterais do Atlas o ângulo atlanto-occipital que, nos indivíduos normais é inferior a 140°. A planigrafia ao nível da JCC (a) demonstra o aumento desse ângulo, compatível com hipoplasia dos côndilos occipitais. Essa alteração pode ser também observada nos cortes coronais de RM (b)*

A formação embrionária dos côndilos occipitais, do ápice do odontóide e do terço superior de C1 depende da diferenciação de células embrionárias provenientes do primeiro somito cervical, formando a estrutura do pró-atlas, portanto, anomalias congênicas dessas estruturas são denominadas conjuntamente anomalias da



primeira vértebra cervical<sup>(8)</sup>. Os distúrbios nesse desenvolvimento podem provocar separação insuficiente entre o Atlas e o occipício, com conseqüente fusão ou assimilação atlanto-occipital congênita (Figura 5a e b).

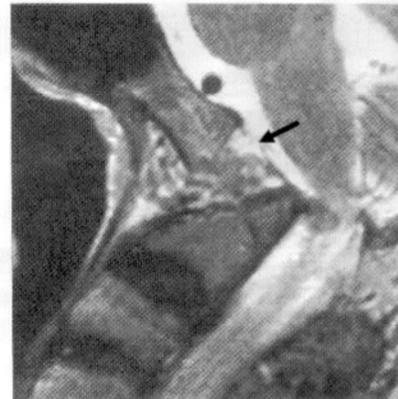


**Figura 5:** Corte sagital ponderado em T2 (a) demonstra assimilação do arco anterior do Atlas (aa) ao occipício (o). No corte coronal ponderado em T1 (b), observa-se que as massas laterais de C1 (ml) apresentam fusão bilateral aos côndilos occipitais (o)

Mecanismos semelhantes podem resultar em malformações do odontóide, seja por fusão insuficiente do terço superior do odontóide, com conseqüente formação do “os odontóideum” (Figura 6), seja pela degeneração do núcleo superior, com conseqüente hipoplasia congênita (Figura 7)<sup>(9)</sup>.



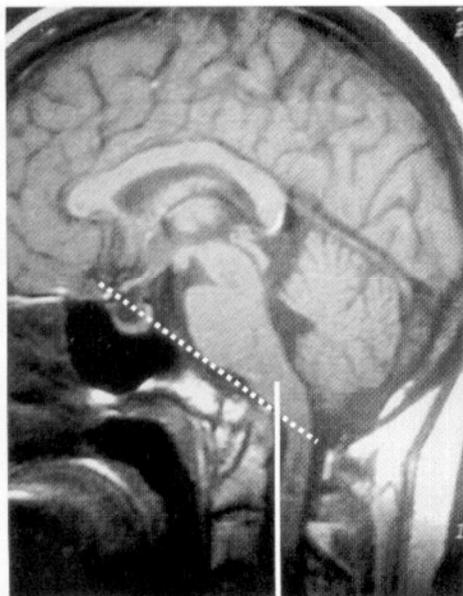
**Figura 6:** RM ponderada em T2, demonstra fragmentação do odontóide (seta), com desvio posterior do fragmento proximal, determinando compressão da transição bulbo medular, com hipersinal da tecido neural. O fragmento ósseo superior é denominado “os odontóideum”



**Figura 7:** RM ponderada em T2 que demonstra redução e deformidade do odontóide. Pela origem embrionária comum da base do crânio e das primeiras vértebras cervicais, freqüentemente observam-se anomalias associadas, como neste caso, onde é evidente a assimilação atlanto-occipital. A malformação está associada a instabilidade da JCC, observando-se aumento do espaço atlanto-occipital, não sendo possível definir o ligamento transverso, visualizando-se porção do ligamento alar, afilado e desviado anteriormente (seta)

As alterações morfológicas esqueléticas alteram as relações angulares da base do crânio e da coluna cervical. O ângulo formado entre o cruzamento da linha de Wackenhein e o canal cervical mede normalmente entre 150° e 180°. Ângulos mais agudos podem contribuir para a compressão do neuro-eixo (Figura 8)<sup>(2)</sup>.

A radiografia convencional é ainda um método acessível para a avaliação inicial das anormalidades ósseas. Porém, possui limitações na avaliação dos tecidos moles e do grau de comprometimento do tecido neural. A RM possibilita a avaliação do grau de compressão e de sinais de sofrimento do tecido neural<sup>(10)</sup>. A injúria ao tecido neural origina áreas de gliose, desmielinização, edema citotóxico ou vasogênico. Todas essas situações provocam aumento da hidratação tecidual, determinando hipersinal nas seqüências de TR longo (Figura 6). Esse método é também o mais adequado para a detecção dos quadros de siringomielia, freqüentemente associados a invaginação das tonsilas cerebelares (Figura 9)<sup>(11)</sup>.



*Figura 8: Redução do ângulo clivus-canal. Corte sagital ponderado em T1 que evidencia redução do ângulo clivus-canal, formado entre a linha de Wackenhein (pontilhada) e a linha de orientação do canal medular (linha contínua). Na população normal, esse ângulo é maior que 150°*



*Figura 9: Invaginação tonsilar com presença de siringomielia. Corte sagital ponderado em T2 observando-se invaginação das tonsilas cerebelares através do forame magno (seta). Concomitantemente observa-se aumento de volume e dilatação do canal central da medula, preenchido por líquido*

A avaliação por RM é também importante no diagnóstico de instabilidade articular. O diagnóstico dessa situação pode ser feito na avaliação de radiografias cervicais em perfil, observando-se espaço atlanto-axial anterior maior que 3mm, entre o arco anterior do Atlas e o processo odontóide. Os principais estabilizadores das articulações atlanto-occipitais e atlanto-axiais são os ligamentos alares e o ligamento transverso. Quanto maior a distância atlanto-axial nas incidências laterais, pode-se inferir maior gravidade de lesões ou rupturas ligamentares<sup>(12)</sup>. Apesar disso, a visualização dos ligamentos só é possível nos exames de RM, possuindo maior sensibilidade e especificidade na identificação de assimetrias e lesões desses ligamentos.



## DISCUSSÃO

O desenvolvimento do tubo neural e do arcabouço ósseo da JCC inicia-se precocemente na vida embrionária. A base do crânio e a coluna cervical proximal possuem origem interligada e os defeitos do crescimento e diferenciação celular apresentam um amplo espectro de apresentações, freqüentemente com anomalias múltiplas. Com o advento dos métodos de imagem, é possível avaliar essas situações de maneira não invasiva.

Os pacientes portadores de malformações congênitas possuem risco elevado de compressão e lesão neural, por ectopia das estruturas ósseas ou pela instabilidade articular na JCC. As conseqüências neurológicas mais graves apresentam-se como elevação de sinal tecidual ou pela presença de siringomielia, estando relacionadas respectivamente à compressão anterior pelo odontóide ou ao estreitamento posterior dos forames liquóricos pela invaginação tonsilar<sup>(6)</sup>.

As principais indicações cirúrgicas nessas anomalias são, compressões do tronco cerebral ou da medula cervical, com sinais de sofrimento tecidual ou sintomas clínicos de déficit neurológico; sinais radiológicos de instabilidade articular; invaginação tonsilar com sintomatologia cerebelar ou presença de siringomielia<sup>(12)</sup>.

O quadro clínico desses pacientes geralmente é insidioso e inespecífico, não sendo possível prever, sem a utilização dos exames de imagem, as alterações esqueléticas predominantes. As compressões anteriores pelo odontóide geralmente são abordadas com redução incruenta da invaginação basilar, seguida de fixação atlanto-occipital, ou de odontoidectomia, com fixação occipito-cervical. A decisão da técnica cirúrgica leva em consideração a presença de sinais de instabilidade nos exames de imagem<sup>(13,14)</sup>.

Nos casos de invaginação tonsilar grave e siringomielia, a abordagem cirúrgica posterior é preferida, com múltiplas técnicas de ressecção occipital e dural, sendo que alguns autores associam laminectomia posterior de C1. Nesses casos, é fundamental a avaliação pré-operatória com exames de RM, para excluir lesões ligamentares, pois a ressecção óssea posterior pode acentuar a instabilidade articular, necessitando planejamento de fixação concomitante<sup>(15)</sup>.

Os sinais das malformações da JCC são variados e o planejamento terapêutico demanda o conhecimento das referências anatômicas e dos sinais de lesão tecidual.

## REFERÊNCIAS

1. Barkovich AJ, Maroldo TV. Magnetic resonance imaging of normal and abnormal brain development. *Top Magn Reson Imaging*. 1993 Spring;5(2):96-122.
2. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics*. 1994 Mar;14(2):255-77.
3. Hosalkar HS, Sankar WN, Wills BP, Goebel J, Dormans JP, Drummond DS. Congenital osseous anomalies of the upper cervical spine. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Feb;90(2):337-48.
4. Rimkus CM, Vasconcelos AF, Zanardi VA, Lima VME, Cliquet Jr A. Morphological and brainstem physiology assessment of patients with congenital craniocervical anomalies.
5. Akiyama Y, Koyanagi I, Yoshifuji K, Murakami T, Baba T, Minamida Y, et al. Interstitial spinal cord edema in syringomyelia associated with Chiari type I malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr 10.
6. Smoker WR. MR imaging of the craniovertebral junction. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000 Aug;8(3):635-50.
7. Hensinger RN. Osseous anomalies of the craniovertebral junction. *Spine*. 1986 May;11(4):323-33.
8. Carstens MH. Neural tube programming and craniofacial cleft formation. I. The neuromeric organization of the head and neck. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(4):181-210; discussion 179-80.
9. Sakaida H, Waga S, Kojima T, Kubo Y, Niwa S, Matsubara T. Os ontoideum associated with hypertrophic ossiculum terminale. Case report. *J Neurosurg*. 2001 Jan;94(1 Suppl):140-4.
10. Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto Y, Kojima R. Chronic cervical cord compression: clinical significance of increased signal intensity on MR images. *Radiology*. 1989 Oct;173(1):219-24.
11. Poe LB, Coleman LL, Mahmud F. Congenital central nervous system anomalies. *Radiographics*. 1989 Sep;9(5):801-26.
12. Kotil K, Kalacy M, Bilge T. Management of cervicomedullary compression in patients with congenital and acquired osseous-ligamentous pathologies. *Journal of clinical neurosciences*. 2007; (14) 540-549.
13. Fielding JW, Hawkins RS, Ratzan SA. Spine fusion for atlanto-axial instability. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58: 400-407.
14. Neri OJ, Schimano AC, Herrero CFPS, Defino HLAD. Fixação cervical (C2-C3) anterior com parafusos: proposta de nova técnica. *Técnicas em Ortopedia* 2008; 2: 27-33.
15. Goel A. Progressive basilar invagination after transoral odontoidectomy: treatment by atlantoaxial facet distraction and craniovertebral realignment. *Spine*. 2005 Sep 15;30(18):E551-5.



