



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Estudio de la malformación de Chiari 1: correlación clínico-radiológica en la infancia e investigación de la base genética

Memoria presentada por Susana Boronat Guerrero para optar al grado de Doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona

Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección del Dr Alfons Macaya Ruiz, del grupo de investigación de Neurología Pediátrica de Vall d'Hebron Institut de Recerca

Susana Boronat Guerrero
Barcelona 2017

Aprobación del Director de tesis

Aprobación del co-director y tutor de tesis

Dr Alfons Macaya Ruiz

Dr Antonio Carrascosa Lezcano

Programa de doctorado: Pediatría, obstetricia y ginecología y medicina preventiva

Índice

Glosario...	5
Abreviaciones...	9
Listado de tablas y figuras...	11

Introducción...13

1. Definición e historia...	13
2. Epidemiología...	14
3. Causas de herniación amigdalor y tipos de malformación de Chiari...	14
3.1. Causas de herniación amigdalor...	14
3.2. Tipos de malformación de Chiari. Nomenclatura...	19
4. Etiología y fisiopatología...	21
4.1. Teorías fisiopatológicas de la MC-1...	22
4.1.1. Posibles causas de la MC-1 con fosa posterior pequeña...	27
4.1.2. Malformaciones óseas de la charnela craneocervical...	28
4.2. Evidencias de una base genética de la MC-1...	29
5. Cuadro clínico...	30
5.1. Clínica en la edad adulta...	30
5.2. Clínica en la edad pediátrica...	31
5.3. Evolución de la MC-1...	34
6. Diagnóstico...	35
6.1. Neuroimagen...	35
6.1.1. Técnicas iniciales: radiografía simple, mielografía y TC...	35
6.1.2. Resonancia magnética craneal...	35
6.2. Estudios funcionales neurofisiológicos...	38
7. Tratamiento...	39

Estudio clínico de la MC-1 en la infancia...41

1. Introducción...	43
2. Objetivos...	43
3. Material y métodos...	43
4. Resultados...	44
4.1. Malformación de Chiari tipo 1 idiopática...	44
4.1.1. Manifestaciones clínicas ...	44
4.1.2. Exploraciones complementarias...	49
4.2. Pacientes con ectopia amigdalor...	53
4.2.1. Manifestaciones clínicas...	53
4.2.2. Exploraciones complementarias...	54
5. Discusión...	55
5.1. Malformación de Chiari tipo 1 idiopática...	55
5.1.1. Manifestaciones clínicas...	55
- Cefaleas...	57
- Hipertensión intracraneal...	61
- Afectación de pares craneales bajos (IX,X,XI)...	62
- Disfunción respiratoria y otra patología del sueño...	63
- Afectación del VIII pc y vías vestibulocerebelosas...	65
- Sintomatología neurooftalmológica...	66
- Afectación de otros pares craneales (V, VII, XII)...	67
- Escoliosis...	68
- Déficit motor...	70
- Trastornos sensitivos...	71
- Disfunción autonómica...	71
- Otras manifestaciones...	73

- Desencadenantes de la clínica...74
- Evolución de la MC-1...75
- 5.1.2. Exploraciones complementarias...77
 - 5.1.2.1. Neuroimagen...77
 - Anomalías óseas...79
 - Anomalías vasculares...79
 - 5.1.2.2. Potenciales evocados...83
 - Potenciales evocados auditivos de tronco...83
 - Potenciales evocados somatosensoriales...84
 - 5.1.2.3. Polisomnografía...85
- 5.2. Pacientes con ectopia amigdalal ...90
 - 5.2.1. Manifestaciones clínicas...90
 - 5.2.2. Exploraciones complementarias...90
- 6. Conclusiones...91

Estudio de neuroimagen: morfometría de fosa posterior...93

- 1. Introducción...95
- 2. Objetivos...95
- 3. Material y métodos...95
 - 3.1 Características de la muestra reclutada de casos y controles...95
 - 3.2 Análisis morfométrico de FCP...96
 - 3.3 Análisis estadístico...101
- 4. Resultados...101
- 5. Discusión...107
 - 5.1 Estudios de neuroimagen en la MC-1...107
 - 5.2 Morfometría de FCP...109
 - 5.2.1 Valoración morfológica odontoidea...117
 - 5.3 Estudios de dinámica de flujo...118
- 6. Conclusiones...120

Bases genéticas de la malformación de Chiari tipo 1...121

- 1. Introducción...123
- 2. Objetivos...126
- 3. Material y métodos...126
- 4. Resultados...128
- 5. Discusión...144
 - 5.1. Concordancia en gemelos y trillizos...145
 - 5.2. Estudio de casos con agregación familiar...150
 - 5.3. Asociación con trastornos de base genética conocidos...162
 - 5.4. Modelos de transmisión genética...169
 - 5.5. Estudios genéticos en la MC-1...169
 - 5.5.1. Estudios de ligamento genético en la MC-1...170
 - 5.5.2. Estudios de asociación. Variantes de susceptibilidad...175
 - 5.5.3. Perfiles de expresión genómica...178
 - 5.5.4. Análisis mutacional de genes candidatos...179
 - 5.5.5. Secuenciación masiva...181
 - 5.6 Factores no genéticos modificadores del fenotipo...186
- 6. Conclusiones...189

Conclusiones globales de la tesis...190

Sumario de la tesis...191

Bibliografía...194

Agradecimientos...224

Glosario

Amígdalas cerebelosas: parte caudal del cerebelo que se hernia a través del foramen magno en caso de MC-1.

Amiotrofia: atrofia muscular caracterizada por la disminución del volumen de los músculos, con pérdida de fuerza, producida por lesiones a nivel de la segunda motoneurona a nivel medular, las raíces o los nervios periféricos.

Array-CGH: método de citogenética molecular para analizar variaciones de número de copia mediante hibridación genómica comparativa. Detecta ganancias o pérdidas de material genómico.

Boogaard, ángulo de: ángulo entre la línea de McRae y el plano del clivus.

Cefalea: dolor de cabeza.

Coefficiente de correlación intraclase: índice para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de una variable numérica.

Conducto endimario: espacio central de la médula espinal, a continuación de los ventrículos cerebrales, que contiene líquido cefalorraquídeo.

Diplopia: visión doble.

Disartria: trastorno del habla caracterizado por la dificultad en la articulación de las palabras producido por lesiones que afectan la inervación de la musculatura articularia, sin alteraciones en las funciones superiores o la ideación.

Disfonía: trastorno que consiste en la pérdida del timbre normal de la voz, producido habitualmente por alteraciones en la laringe.

Disfagia: trastorno consistente en dificultad en la deglución producido por una alteración del paso de los alimentos en un punto situado entre la cavidad oral y el estómago.

Dismetría: alteración motora caracterizada por la falta de control de la amplitud del movimiento muscular, debida a una incapacidad para medir adecuadamente las distancias.

Disrafismo espinal: falta de cierre del tubo neural, en que la médula no queda cubierta por el canal vertebral.

Epéndimo: capa que recubre la cavidad de los ventrículos cerebrales y del conducto central de la médula espinal.

Esclerotomo: parte del somita que finalmente se diferencia en vértebras y cráneo.

Espasticidad: es un signo clínico que refleja un trastorno motor del sistema nervioso central, en que algunos músculos se mantienen permanentemente contraídos. Esta contracción provoca la rigidez y el acortamiento de los músculos e interfiere en sus diferentes movimientos.

Espina bífida oculta: trastorno consistente en la falta de cierre posterior de los huesos de la columna. La médula y las meninges están intactas y la piel cubre el defecto.

Fasciculaciones: contracciones involuntarias de un conjunto de fibras musculares inervadas por una misma motora y que aparecen cuando existe una disfunción de dicha neurona.

Fenocopia: Fenotipo que, por causas externas, se parece al fenotipo producido por una mutación genética.

Forward stepwise: método estadístico de selección de variables siguiendo una regresión por pasos que permite estimar los diferentes modelos con los métodos de inclusión (*forward*) o exclusión (*backward*) secuencial.

Fosa craneal posterior: espacio dentro del cráneo donde se encuentran situados el tronco encefálico y el cerebelo. Está delimitada por el hueso occipital, el tentorio, el cuerpo calloso y la silla turca.

Hidrocefalia: acúmulo de líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular del encéfalo que provoca dilatación de este sistema y compresión del tejido nervioso adyacente.

Hidromielia: dilatación marcada del canal central de la médula espinal, por acúmulo anómalo de líquido cefalorraquídeo.

Hipercapnia: exceso de dióxido de carbono en sangre.

Hipoestesia: disminución de la sensibilidad táctil a los distintos estímulos.

Hiperestesia: aumento de la sensibilidad táctil a los distintos estímulos.

Incidencia: medida del número de casos nuevos de una enfermedad en un periodo de tiempo determinado.

Klippel-Feil, malformación de: fusión anormal de 2 o más vertebrae cervicales.

Mielomeningocele o espina bífida: defecto en el cierre del tubo neural que produce una protuberancia en la espalda formada por la médula espinal y las meninges. Este orificio se origina antes del nacimiento como consecuencia de un cierre deficiente del canal espinal y la columna. Provoca una parálisis parcial o completa de todos los músculos situados inferiormente al nivel del defecto.

Movimiento periódico de las piernas durante el sueño: movimiento repetitivo y estereotipado de dorsiflexión del dedo gordo del pie, acompañado de una flexión del tobillo, rodilla y cadera a intervalos de 5-90 segundos, con una duración de 0,5 a 5 segundos, que recurren periódicamente en sueño lento superficial y menos frecuentemente durante la vigilia.

Multinomial, análisis: tipo de regresión logística donde la variable dependiente tiene más de dos categorías. Puede analizarse de forma univariante o multivariante, es decir, con una o varias variables medidas para cada individuo, respectivamente.

Neurofibromatosis tipo 1: enfermedad de la vía mTOR caracterizada principalmente por la presencia de manchas cutáneas café con leche y neurofibromas, que son tumores benignos que surgen de cualquier nervio periférico.

Nistagmus: espasmo clónico de los músculos motores del globo ocular que produce movimientos involuntarios en distintos sentidos: horizontal, vertical, oscilatorio, rotatorio o mixto.

Notocorda: estructura embrionaria que presentan todos los cordados, la cual se extiende a lo largo de todo el cuerpo, dorsalmente respecto al tracto digestivo y ventralmente respecto a la médula espinal. Sirve como esqueleto axial del embrión hasta que se convierte en la columna vertebral.

Óbex: punto en que el 4º ventrículo se estrecha para formar el canal central de la médula espinal.

Oscilopsia: sensación de oscilación de pequeña amplitud del entorno o del propio cuerpo.

Pannus: tejido inflamatorio de granulación, de origen sinovial, que recubre el cartílago articular en algunas artritis.

Papiledema: tumefacción no inflamatoria de la papila del nervio óptico producida por un aumento de la presión intracraneal y la obstrucción del flujo venoso de la órbita.

Pares craneales: doce pares de nervios que parten de la base del encéfalo y el tronco cerebral y emergen por los agujeros de la base del cráneo, distribuyéndose por cabeza, cuello, tórax y abdomen.

Paresia: parálisis incompleta que afecta a los movimientos pero no a la sensibilidad.

Parestesia: sensación anómala de los sentidos o la sensibilidad general que se traduce en una sensación de hormigueo o adormecimiento, producido por una patología en la estructuras del sistema nervioso periférico.

Penetrancia: frecuencia, expresada en porcentaje, con la que un gen presente en un conjunto de individuos se manifiesta fenotípicamente.

Piernas inquietas, síndrome: trastorno sensitivo-motor crónico, caracterizado por una necesidad urgente de mover las piernas en situación de reposo. Relacionado con una disfunción dopaminérgica a nivel postsináptico, que suele mejorar con fármacos agonistas dopaminérgicos. Suele presentar un índice de movimientos periódicos de las piernas (MPP) superior a 5.

Pleiotropía: fenómeno por el que un solo gen es responsable de efectos fenotípicos distintos.

Pliegue neural: cada uno de los pliegues ectodérmicos de la placa neural que, al unirse, forman el tubo neural.

Prevalencia: proporción de individuos de un grupo que presentan una característica en un momento concreto. Se calcula como el número de casos que presentan la enfermedad entre el número de individuos que componen el grupo o población en un momento determinado.

Primera motoneurona: neurona que forma parte de la vía motora piramidal, cuyo cuerpo está localizado en corteza cerebral y su axón hace sinapsis con el cuerpo de la segunda motoneurona en el tronco encefálico (núcleos de pares craneales) o en el asta anterior motora medular.

Regresión logística: tipo de análisis estadístico de regresión utilizado para predecir el resultado de una variable categórica en función de variables independientes o predictoras. Es útil para modelar la probabilidad de un evento ocurriendo como función de otros factores.

Resonancia magnética nuclear: fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos. La aplicación de este fenómeno a ciertas técnicas diagnósticas permite estudiar tejidos y obtener una imagen.

Segunda motoneurona: neurona de la vía motora piramidal cuyo cuerpo se encuentra en los núcleos de los pares craneales o en el asta motora anterior medular y cuyo axón forma parte del nervio periférico y acaba en la unión neuromuscular.

Signo de Babinsky: reflejo cutáneo plantar que consiste en la extensión del primer dedo del pie al estimular aferencias sensoriales de la parte externa de la planta del pie.

Sincondrosis: unión de 2 huesos mediante una sutura de tipo cartilaginosa.

Siringomielia: presencia de cavidades llenas de líquido en el interior de la médula espinal como consecuencia de anomalías del desarrollo y más raramente de tumores o inflamaciones intramedulares.

Somita: cuerpo de forma cúbica o prismática situado en pares a un lado y otro del tubo neural que se genera por la condensación de células del mesodermo paraxial.

Sprengel, malformación de: posición alta anómala de una o ambas escápulas, por fallo del proceso normal de descenso embriológico. Se asocia a síndrome de Klippel-Feil en aproximadamente un 15% de los casos.

Tomografía axial computerizada: técnica diagnóstica en la que se realizan muchas radiografías en el mismo momento y desde distintos ángulos. Posteriormente, un ordenador reúne todas las imágenes. A parte de mostrar los huesos, permite ver los tejidos blandos, los cuales no se visualizan bien en la radiografía convencional.

Tinnitus: fenómeno perceptivo que consiste en notar sonidos que no proceden de ninguna fuente externa.

Valsalva, maniobra de: cualquier intento de exhalar aire con glotis cerrada o con la boca y la nariz cerrados, que provoca un aumento de presión intracraneal. Ello es provocado por una dificultad transitoria en el retorno venoso cerebral.

Variante de número de copia: segmento de ADN igual o mayor a 1Kb cuyo número de copias es distinto al del genoma de referencia.

Wallenberg, síndrome de: conjunto de síntomas y signos por oclusión de la porción intracraneana de la arteria vertebral o de una de sus ramas, la arteria cerebelosa inferior posterior, desarrollándose un infarto bulbomedular lateral. El cuadro clínico incluye vértigo, náuseas y vómitos, disfonía, disfagia y disartria, hipoalgesia y termoanestesia de la cara ipsilateral a la lesión e hipoalgesia y termoanestesia de tronco y extremidades contralateral. Puede incluir también síndrome de Horner.

Abreviaciones

ACoP: arteria comunicante posterior

ACoA: arteria comunicante anterior

ACC: arteria carótida común

ADN: ácido desoxiribonucleico

AR: ácido retinoico

ARN: ácido ribonucleico

BMP: proteínas morfogénicas del hueso (del inglés *Bone Morphogenetic Proteins*)

CNV: variante de número de copia (del inglés *Copy Number Variant*)

CTCG: crisis tónico clónica generalizada

DA: descenso amigdalar

DZ: dicigóticos

ECG: electrocardiograma

EEG: electroencefalograma

EEI: extremidades inferiores

EES: extremidades superiores

EID: extremidad inferior derecha

EII: extremidad inferior izquierda

ESD: extremidad superior derecha

ESI: extremidad superior izquierda

FCP: fosa craneal posterior

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos (del inglés *Fibroblast Growth Factor*)

GH: hormona de crecimiento (del inglés *Growth Hormone*)

GWAS: estudio de asociación del genoma entero (del inglés *Genome-Wide Association Studies*)

H²: índice de heredabilidad

IB: impresión basilar

IC: intervalo de confianza

ICHD: Clasificación internacional de cefaleas (del inglés *International Classification of Headache Disorders*). Versión ICHD-2 (1998) y ICHD-3 (2013)

IHS: *International Headache Society*

Indels: inserciones-deleciones

IQ: intervención quirúrgica

LCR: líquido cefalorraquídeo

LD: desequilibrio de ligamiento (del inglés *Linkage Disequilibrium*)

Línea de McRae: línea que une basion y opistion y determina el plano que ocupa el foramen magno. Usada para valorar descenso amigdalar

M: mujer

MAF: frecuencia alélica mínima (del inglés *Minor Allele Frequency*)

mARM: ácido ribonucleico mensajero

Mb: megabases

MC-0: malformación de Chiari tipo 0

MC-1: malformación de Chiari tipo 1

MC-1,5: malformación de Chiari tipo 1,5

MC-2: malformación de Chiari tipo 2
M-MC: megalencefalia-malformación capilar
MPP: movimientos periódicos de las piernas durante el sueño
MZ: monocigotos
NF1: neurofibromatosis tipo 1
NGS: secuenciación de nueva generación (del inglés *Next Generation Sequencing*)
OR: oportunidad relativa (del inglés *Odds Ratio*)
PAX: del inglés *Paired box*
pb: pares de bases
PC: pares craneales
PEATs: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral
PESS: potenciales somatosensoriales
PIC: presión intracraneal
PICA: arteria cerebelosa anterior
TC: tomografía computarizada
TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad
TEA: trastorno de espectro autista
RARE: elementos de respuesta al ácido retinoico (del inglés *Retinoc Acid Response Element*)
RM: resonancia magnética
RNPT: recién nacido pretérmino
ROTs: reflejos osteotendinosos
SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño
SG: semanas de gestación
SHH: del inglés *Sonic Hedgehog*
SNP: polimorfismo de un solo nucleótido (del inglés *Single Nucleotid Polymorphism*)
SNV: variante de un único nucleótido (del inglés *Single Nucleotid Variation*)
UTR: región no traducida (del inglés *Untranslated Region*)
V: varón
VDVP: válvula de derivación ventriculoperitoneal
VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular (del inglés *Vascular Endotelial Growth Factor*)

Listado de tablas y figuras

Listado de tablas

- Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de la herniación de amígdalas cerebelosas...18
- Tabla 2. Morfometría de la fosa posterior en pacientes con MC-1 según etiología...25
- Tabla 3. Características de los pacientes incluidos en el estudio...44
- Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con MC-1 idiopática...48
- Tabla 5. Anomalías óseas de la charnela occipitocervical en nuestros pacientes...50
- Tabla 6. Series clínicas de pacientes pediátricos con MC-1...55
- Tabla 7. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuible a MC-1 según la IHS...60
- Tabla 8. Resultados del análisis de correlación de coeficientes intraclase (ICC)...102
- Tabla 9. Medidas morfométricas de FCP en pacientes y controles...102
- Tabla 10. Diferencias expresadas como Odds Ratio (OR) e IC (95%) en las distintas medidas de FCP entre pacientes y controles...104
- Tabla 11. Modelo multivariado multinominal...106
- Tabla 12. Criterios radiológicos basados en el descenso amigdalar sugeridos para el diagnóstico de la MC-1 a lo largo de los años...108
- Tabla 13. Estudios morfométricos de MC-1 realizados en adultos...115
- Tabla 14. Estudios de neuroimagen en pacientes pediátricos con MC-1...115
- Tabla 15. Familias afectas de MC-1 en nuestro estudio...129
- Tabla 16. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 1...131
- Tabla 17. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 2...133
- Tabla 18. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 3...136
- Tabla 19. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 4...138
- Tabla 20. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 6...141
- Tabla 21. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 9...143
- Tabla 22. MC-1 en gemelos y trillizos en literatura previa...145
- Tabla 23. Familias afectas de MC-1 en literatura previa (excluyendo gemelos y trillizos)...152
- Tabla 24. Estudios genéticos en MC-1. Evidencia actual de genes y de vías moleculares afectadas...182

Listado de figuras

- Figura 1. Imagen sagital T1 de RM craneal mostrando herniación amigdalor...13
- Figura 2. Fosa craneal posterior en MC-1. Imagen de RM sagital T1 y principales marcas anatómicas...36
- Figura 3. Parámetros morfométricos lineales y contornos de fosa posterior valorados en el estudio...99
- Figura 4. Parámetros morfométricos angulares valorados en el estudio...99
- Figura 5. Áreas valoradas en el estudio morfométrico...100
- Figura 6. Boxplot mostrando medidas de herniación en controles y grupos con ectopia amigdalor y MC-1...103
- Figura 7. Boxplot mostrando medidas de FCP con diferencias significativas respecto a controles...105
- Figura 8. Pedigrees afectados de espectro Chiari. Herniación y debut clínico...128
- Figura 9. Morfometría de la familia 1...132
- Figura 10. Morfometría de la familia 2...134
- Figura 11. Morfometría de la familia 3...137
- Figura 12. Morfometría de la familia 4...139
- Figura 13. Morfometría de la familia 6...141
- Figura 14. Morfometría de la familia 9...144

Estudio de la malformación de Chiari 1: correlación clínico-radiológica en la infancia e investigación de la base genética

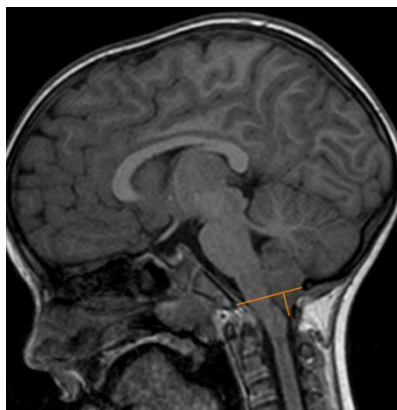
INTRODUCCIÓN

1. Definición e historia

Las malformaciones de Chiari son un grupo de trastornos, inicialmente descritos por el patólogo Hans Chiari en 1895 (Chiari, 1987), que tienen en común la ectopia de las amígdalas cerebelosas, que se encuentran herniadas a través del foramen magno. En la malformación de Chiari tipo 1 (MC-1) hay un prolapso de la amígdalas cerebelosas pero el resto de estructuras de la fosa posterior, a diferencia de otras variantes, no se encuentran desplazadas.

Dado que el diagnóstico de malformación de MC-1 se basa en la demostración anatómica de la posición anormal de las amígdalas cerebelosas por debajo del foramen magno, los estudios neurorradiológicos juegan un papel fundamental en la definición de la malformación. Se acepta actualmente que una herniación de ≥ 5 mm por debajo del plano del foramen magno define el trastorno, aunque algunos autores han propuesto considerarlo a partir de 3 mm (Barkovich et al., 1986)(figura 1). Otros hallazgos por neuroimagen pueden ser una fosa posterior pequeña, desplazamiento caudal leve del bulbo raquídeo y/o cuarto ventrículo, angulación de la unión cervicomedular, hidrocefalia,iringomelia y varias malformaciones óseas, como platibasia, invaginación basilar, anomalía de Klippel-Feil o asimilación del atlas por parte del hueso occipital (Sgouros et al., 2006)(Sgouros et al., 2007)(Trigylidas et al., 2008). Muchos casos de MC-1 son asintomáticos y se detectan de forma incidental en neuroimagen.

Figura 1. Imagen T1 sagital de RM craneal. Herniación amigdalar de 7 mm por debajo del plano del foramen magno, definido por línea que une basion y opisthion



2. Epidemiología

Meadows y colaboradores trataron de determinar la prevalencia del trastorno revisando 22591 estudios de RM (resonancia magnética) de cabeza y cuello en un período de 43 meses y detectaron 175 casos de MC-1. De éstos, 14 % fueron asintomáticos y de ellos sólo uno presentó siringomelia y alteraciones óseas (Meadows et al., 2000). En este estudio retrospectivo, usando una definición de herniación de ≥ 5 mm, se estimó una prevalencia de 1/128 (0,77%). Otros estudios sugieren una frecuencia parecida. Un estudio de 12226 RM incluyendo todos los grupos de edad identificó 68 casos (0,6%) de MC-1, de los cuales un 31% eran asintomáticos (Elster and Chen, 1992), y un estudio que evaluó exclusivamente casos pediátricos estimó una prevalencia de 0,9% (Wu et al., 1999). Estos estudios no son representativos de la población general, ya que se han llevado a cabo en centros de tercer nivel y por tanto presentan un sesgo de selección con sobreestimación de la prevalencia de esta patología. De todas formas, debido al gran porcentaje de pacientes asintomáticos existe la posibilidad de que la prevalencia sea incluso mayor en la población general.

3. Causas de herniación de amígdalas y tipos de malformación de Chiari

La herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magno puede aparecer de forma secundaria a otras patologías. Estos casos también han recibido el nombre de malformación de Chiari tipo 1, aunque algunos autores creen que se debería limitar este epónimo a los casos puramente primarios (debido a hipoplasia de la fosa posterior ósea) o al menos referirnos a ellos como secundarios (Milhorat et al., 2010). De todas formas, el término herniación amigdalар parece el más apropiado ya que es descriptivo y aplicable a cualquier etiología.

3.1. Causas de herniación amigdalар

La herniación amigdalар a través del foramen magno puede deberse a varios mecanismos (tabla 1) (Milhorat et al., 2010):

1) Constricción craneal

a) *Malformación de Chiari tipo 1*

Consiste en un infradesarrollo de la fosa posterior ósea que es insuficiente para albergar el cerebelo, por lo que éste produce compresión del tronco cerebral y/o herniación tonsilar a través del foramen magno.

b) *Craneosinostosis*

Existen múltiples referencias de MC-1 asociadas tanto a craneosinostosis no sindrómica como a síndromes de craneosinostosis múltiples. Se postula que un subgrupo de pacientes con MC-1 presenta una sinostosis localizada de las suturas de base de cráneo que sería la causa del menor tamaño de fosa posterior (Milhorat et al., 2010). La herniación tonsilar es más frecuente en síndromes de craneosinostosis múltiples como los de Crouzon y Pfeiffer, aunque también puede presentarse en casos de craneosinostosis de sutura única. El riesgo parece mayor en suturas lambdoideas y de base de cráneo pero también existe una incidencia aumentada en sinostosis de suturas más alejadas de la fosa posterior, que también condicionan una alteración de la morfología de la base craneal (Sgouros et al., 1999). En una cohorte de 124 pacientes intervenidos por craneosinostosis única (con exclusión de las lambdoideas) se encontró herniación amigdalara en 7 (2 de sutura coronal derecha y 5 de sagital)(5,6%) (Leikola et al., 2010). La asociación con herniación tonsilar fue descrita por primera vez en un paciente con síndrome de Pfeiffer (Saldino et al., 1972). En un estudio que comparaba a los pacientes afectados de síndrome de Crouzon y de Apert (Cinalli et al., 1995), la herniación amigdalara fue del 72,7% en los primeros y 1,9% en los segundos, lo que sugiere que ciertos patrones de craneosinostosis suponen un mayor riesgo de herniación amigdalara que otros. Los pacientes con síndrome de Crouzon y herniación amigdalara presentaron un cierre más precoz de las suturas lambdoideas. Un patrón de cierre precoz (en primer año de vida) de las suturas esenooccipital, petrooccipital y sincondrosis occipital del síndrome de Crouzon se ha confirmado en posteriores estudios (Kreiborg et al., 1993)(Richtsmeier, 1987), lo que predispone especialmente a este síndrome a sufrir una herniación tonsilar.

Un estudio reciente (Rijken et al., 2015) ha evaluado cómo el tamaño del foramen magno y el cierre de las sincondrosis intraoccipitales difiere entre pacientes con distintos síndromes con craneosinostosis. Los autores hallaron que todos los pacientes presentaban un foramen magno más pequeño que los controles ya al nacimiento.

2) Anclaje medular

a) *Médula anclada*

En promedio, el cono medular se localiza entre L1 y L2 en el adulto normal, pero en el recién nacido se encuentra entre L2 y L3. Cuando el cono queda detenido o anclado en el proceso de ascenso por malformaciones espinales visibles u ocultas, la movilidad medular y radicular restringida y da lugar a compromiso de la circulación sanguínea, lo que causa daño isquémico del tejido nervioso (Hoffman et al., 1976). La herniación de amígdalas cerebelosas

se ha relacionado con médula anclada en algunos pacientes con MC-1 atípico en que el tamaño de fosa posterior era normal y el tamaño del foramen magno mayor que en controles (Milhorat et al., 2009) (Milhorat et al., 2010). Estos casos pueden presentar empeoramiento del descenso amigdalor paralelo al crecimiento somático (Abel et al., 2006) y/o prolapso cerebeloso tras descompresión de fosa posterior. Además, se ha descrito ascenso de amígdalas cerebelosas tras sección de filum terminale en ciertos pacientes (Royo-Salvador et al., 2005)(Milhorat et al., 2009)(Massimi et al., 2011b).

b) Malformación de Chiari tipo 2 (MC-2)

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos para explicar la herniación amigdalor en esta entidad, como defecto neuroectodérmico primario (BARRY et al., 1957), anclaje medular por el mielomeningocele fijado caudalmente (Goldstein and Kepes, 1966) (Lichtenstein BW, 1942), hidrocefalia (Chiari, 1987) o escape de LCR por el defecto de tubo neural (McLone and Knepper, 1989). Aunque hay evidencias a favor y en contra de cada hipótesis, la posibilidad de que el anclaje medular y/o la pérdida de LCR a través del defecto puedan jugar un papel fundamental parece sustentado por la observación de que la reparación temprana del mielomenigocele puede producir una elevación significativa de las amígdalas cerebelosas en período postnatal (Morota and Ihara, 2008) así como menor incidencia de hidrocefalia y menor gravedad del descenso amigdalor tras cierre prenatal del defecto (Kohl et al., 2006)(Danzer et al., 2004)(Adzick et al., 2011). Además, tanto los pacientes con anclaje medular como los pacientes con MC-2 suelen presentar un foramen magno de mayores dimensiones que los controles y que los pacientes con MC-1 primario (Milhorat et al., 2010).

3) Inestabilidad/deformidad ósea de base craneal

a) Trastornos genéticos del tejido conectivo con inestabilidad de la charnela occipital (articulación occipitoatlantoaxial)

Milhorat y colaboradores (Milhorat et al., 2007) detectaron síndrome de Ehlers-Danlos y otros trastornos del tejido conectivo en un 12,7% de 2813 casos de MC-1. Estos pacientes eran predominantemente mujeres (ratio M:V de 8:1, comparado con MC-1 sin trastorno de tejido conectivo de 3:1), presentaban mayor clínica compresiva de pares craneales bajos, mayor formación de fibrosis retroodontoiidea y mayor hipoplasia orofaríngea. Además, en un estudio mediante TC y radiografía simple de la charnela occipital, se observó que los pacientes afectados por trastornos del tejido conectivo presentaban cambios dinámicos en varias medidas morfométricas de la charnela, como por ejemplo, una disminución de la distancia

entre el basion y la odontoides, que aparecían en la posición erecta pero eran reducibles mediante tracción cervical o en posición supina.

b) *Inestabilidad de la charnela occipital post-traumática*

c) *Trastornos del metabolismo óseo*

Algunos de estos trastornos provocan estenosis del foramen magno. Se ha descrito herniación amigdal ar asociada a displasia craneometafisaria (Day et al., 1997)(Sewell et al., 2008)(Cai et al., 2008), enfermedad de Paget (Otsuka et al., 2004), osteopetrosis (Kulkarni et al., 2007)(Dlouhy and Menezes, 2011) y un caso de hueso occipital extremadamente grueso sin otras manifestaciones sindrómicas (Yasuhara et al., 2011). El engrosamiento del hueso occipital se ha descrito como precipitante de herniación amigdal ar en el raquitismo hipofosfatémico (Caldemeyer et al., 1995)(Kuether and Piatt, 1998). En un estudio (Caldemeyer et al., 1995) de 16 pacientes con este trastorno, el 44% presentó una ectopia tonsilar de 4 mm o más. Es probable que la alta frecuencia de sinostosis, principalmente sagital, que presenta este trastorno metabólico favorezca la aparición de dicha herniación amigdal ar (McCarthy and Reid, 1980)(Currarino, 2007).

4) Hipertensión intracraneal

Cualquier patología que aumente la presión intracraneal como la hidrocefalia, el hematoma subdural o una masa intracraneal pueden provocar una herniación amigdal ar secundaria.

A nivel de fosa posterior cualquier proceso ocupante de espacio, como tumores, sangrados o quistes aracnoideos puede provocar un desplazamiento de las estructuras cerebelosas con herniación amigdal ar secundaria. Además, un crecimiento cerebeloso excesivo en proporción al tamaño de la fosa posterior también puede producir dicha herniación. Este último mecanismo se ha propuesto concretamente en dos síndromes:

-*Síndrome megalencefalia-malformación capilar*: por mutación en *PIK3CA*, perteneciente a la vía PI3K-mTOR. A parte de los signos típicos de macrocefalia y malformaciones capilares que le dan nombre, también presentan una alta prevalencia de asimetría o hipercrecimiento, hiperlaxitud, hidrocefalia y retraso global del desarrollo. Se ha publicado una frecuencia de MC-1 de 6/75 (Lapunzina et al., 2004)(Martínez-Lage et al., 2010)(Conway et al., 2007b)(Conway et al., 2007a)(Carcao et al., 1998).

-*Síndrome de Costello*: por mutación del *HRAS*, perteneciente a la vía MAPK-RAS, en la que intervienen genes relacionados con patologías semejantes como el síndrome de Noonan y el síndrome Cardiofaciocutáneo (Gripp et al., 2010)(White et al., 2005) y que actualmente se agrupan bajo el nombre de rasopatías. A parte del crecimiento excesivo cerebeloso, podría

jugar un papel la alteración del desarrollo óseo en este síndrome, ya que la vía MAPK-RAS está implicada en la diferenciación osteogénica (Schindeler and Little, 2006)(Schindeler and Little, 2008). Un estudio reciente (Calandrelli et al., 2015) ha realizado morfometría de fosa posterior a 7 niños afectados de síndrome de Costello y se ha detectado una hipoplasia de las estructuras de la FCP alrededor del foramen magno, el cual era de menor tamaño.

5) Hipotensión intraespinal

Situaciones como un shunt lumboperitoneal prolongado (Payner et al., 1994), fístulas de LCR (Pannullo et al., 1993)(Puget et al., 2007)(Fishman and Dillon, 1993), ectasia dural en el contexto de algunas enfermedades del tejido conectivo (Rodrigues et al., 2009) o malformación de Chiari tipo 2 (MC-2) pueden provocar una pérdida de LCR que provoque una herniación amigdalar secundaria.

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de la herniación de amígdalas cerebelosas

<p>1) Constricción craneal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Malformación de Chiari tipo 1 -Craneosinostosis
<p>2) Anclaje medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Médula anclada -Malformación de Chiari tipo 2
<p>3) Inestabilidad/deformidad ósea de base craneal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trastornos hereditarios del tejido conectivo con inestabilidad de la charnela occipital (articulación occipitoatlantoaxial) o deformidad de la fosa ósea posterior - Inestabilidad de la charnela occipital post-traumática
<p>4) Hipertensión intracraneal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hidrocefalia -Hematoma subdural -Masas intracraneales -Tumores, sangrado o quistes de fosa posterior -Crecimiento cerebeloso excesivo: <ul style="list-style-type: none"> A) Síndrome de Costello B) Síndrome macrocefalia-malformación capilar
<p>5) Hipotensión intraspinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Shunt lumboperitoneal prolongado -Fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) -Ectasia dural -Malformación de Chiari tipo 2

3.2. Tipos de malformación de Chiari y evolución histórica de su nomenclatura

Durante muchos años en la literatura científica se contemplaron 4 tipos de malformación de Chiari:

- tipo 1: definida como el descenso amigdalario aislado (o con complicaciones secundarias como hidrocefalia),
- tipo 2: asociada a mielomeningocele,
- tipo 3: asociado a encefalocele occipital,
- tipo 4: con severa hipoplasia cerebelosa.

Algunos autores consideraron durante unos años a la agenesia o hipoplasia primaria cerebelosa un subtipo de malformación de Chiari (Caviness, 1976). Sener (Sener, 1995) demostró que la agenesia cerebelosa primaria puede distinguirse de una malformación tipo 2 de Chiari asociada a un cerebelo destruido secundariamente (lo que en literatura anglosajona se conoce como "vanishing cerebellum") por el hecho de que la fosa posterior es de tamaño normal y no existen restos difusos de cerebelo. Desde el punto de vista fisiopatológico, el tipo 4 parece ser, en la mayoría de casos, una MC-2 cuya severidad provoca una destrucción importante del tejido cerebeloso herniado.

La caracterización de la MC-1 fue inicialmente anatomopatológica y posteriormente, para ayudar al manejo clínico, se buscó una definición por neuroimagen. Aboulezz (Aboulezz et al., 1985) en 1985 y posteriormente Barkovich (Barkovich et al., 1986) fueron los primeros en describir los límites que actualmente todavía se consideran diagnósticos de la MC-1, y que se encuentran entre 3 y 5 mm de herniación, según los autores. Existe el consenso de que cualquier paciente que presente una herniación amigdalaria de 5 mm o más, sin presentar disrafismo espinal tiene una MC-1, y se hablaría de ectopia amigdalaria con descensos entre 3 y 4,9 mm. Sin embargo, algunos autores creen que puede diagnosticarse una MC-1 a partir de 3 mm. En niños, debido a la posición más baja de las amígdalas, que va ascendiendo con la edad, clásicamente se ha considerado MC-1 a partir de una herniación de 5 mm.

En los últimos años algunos autores han propuesto ampliar la nomenclatura para añadir 2 formas clínicas especiales:

Malformación de Chiari tipo 1,5 (MC-1,5): se aplica este nombre a la MC-1 con el descenso adicional del tronco del encéfalo a través del foramen magno. Se ha descrito la evolución de MC-1 a MC-1,5. Una niña de 6 años asintomática con MC-1, presentó un MC-1,5 y siringomelia (I.-K. Kim et al., 2010) varios años después, que se presentó con dolor cervical relacionado con ejercicio. Un estudio de 22 pacientes con MC-1,5 (R. Shane Tubbs et al., 2004a) no reveló diferencias en cuanto a presentación clínica respecto a la MC-1, aunque sí se demostró

siringomielia en un alto número (50%) y necesidad de reintervención quirúrgica por persistencia de ésta.

Malformación de Chiari tipo 0 (MC-0): se aplicaría a una fosa posterior ósea pequeña sin herniación de amígdalas cerebelosas. Si se aplica la definición más aceptada actualmente, es decir, el descenso de \geq de 5 mm de las amígdalas, la ausencia de herniación sería incompatible con el diagnóstico de malformación de Chiari, no obstante, existen pacientes que presentan una fosa posterior pequeña y sintomatología compresiva de tronco que no muestran descenso amigdalár. Iskandar fue el primero en usar, en un congreso de neurocirugía en 1997, el término de malformación de Chiari tipo 0, describiendo 5 niños con siringomelia y sin herniación amigdalár, que se corrigió tras realizar descompresión de la fosa posterior (Iskandar et al., 1998). En el estudio de Milhorat de 1999, el 9% de sus pacientes sintomáticos presentó una ectopia amigdalár menor de 5 mm, aunque referían compresión de los espacios de LCR posteriores y laterales a cerebelo en todos los casos. La definición inicial (Iskandar et al., 1998) (R S Tubbs et al., 2001) de MC-0 se aplicó a pacientes con siringomielia sin herniación amigdalár, cuyo probable mecanismo de formación era la alteración del flujo de LCR a nivel de la unión craneocervical, y que respondían a la descompresión de FCP. Esta noción se apoya en estudios de imagen de dinámica de LCR así como la respuesta clínica a la descompresión quirúrgica de la fosa posterior (Iskandar et al., 1998)(Isik et al., 2011). Posteriormente se amplió el término en pacientes sin siringomielia con otra sintomatología sugestiva de MC-1 sin herniación amigdalár (Sekula et al., 2005). Algunos autores (R S Tubbs et al., 2001)(Chern et al., 2011) amplían el término a otras causas de siringomielia por bloqueo del paso de LCR a nivel de la unión craneocervical como adhesiones aracnoideas en el foramen de Magendie, aunque no sea debido a una fosa ósea insuficiente. Incluso considerando estos casos como MC-0, se trata de un tipo muy poco frecuente: 15 pacientes de 405 (3,7%) sometidos a una descompresión de fosa posterior (Chern et al., 2011), de los cuales más de la mitad presentaban un velo ocluyendo la salida del IV ventrículo. No obstante, debido a la definición actualmente aceptada de MC-1 es probable que haya casos de MC-0 infradiagnosticados.

La existencia de estos pacientes es uno de los hechos que más apoya la necesidad de revisar la definición actual de la MC-1. Durante los últimos años algunos autores han difundido la idea de que debería definirse la malformación de Chiari 1 como una fosa ósea posterior de tamaño insuficiente para albergar el cerebelo. La herniación de las amígdalas cerebelosas sólo sería una consecuencia de este trastorno anatómico y no aparecería en todos los casos, como demuestran los casos de MC-0. Clasificar a estos enfermos con un nuevo nombre o tipo de malformación (Chiari tipo 0) no resulta clarificador desde el punto de vista fisiopatológico y probablemente es más lógico hablar de un espectro de malformación de Chiari,

subclasificando los casos con o sin herniación amigdalara. Apoyando esta idea, un artículo de Markunas y colaboradores (Markunas et al., 2012) incide en las similitudes clínicas, radiológicas y genéticas entre MC-1 y MC-0. Estos autores identificaron 5 familias en que el probando estaba afecto de MC-1 y presentaba un familiar de primer grado con MC-0, que suponían el 5% de las familias con MC-1 estudiadas. Concluyeron que MC-1 y MC-0 ocurren por mecanismos etiopatogénicos similares y forman parte de un espectro. Este concepto de espectro Chiari incluiría la MC-0, la MC-1, la MC-1,5 y la MC-2 como concepto morfológico-fisiopatológico en un primer nivel y posteriormente debería especificarse un segundo nivel en que se determinara la etiología concreta, por ejemplo, una mutación en un gen implicado en el desarrollo de la FCP ósea. Aunque se ha avanzado mucho en la caracterización del primer nivel del espectro Chiari en los últimos años, el segundo nivel es casi desconocido.

Un nuevo aspecto a tener en cuenta es que, a medida que se dispone de más medidas morfométricas en pacientes afectados de MC-1, se ha encontrado un subgrupo de ellos que no presenta medidas pequeñas de fosa posterior, sin embargo presentan herniación amigdalara (Milhorat et al., 2010). Debido a que estos pacientes quedarían excluidos de una definición de MC-1 que especifique que el origen es una FCP pequeña, la definición debería incluir una FCP de morfología especial que facilite la herniación, un crecimiento de cerebelo excesivo para una FCP de tamaño normal o una mezcla de varios factores. En resumen, parece que el concepto de MC-1 más operativo es el de una FCP insuficiente para albergar el contenido neural, sea ésta primariamente hipoplásica o no.

4. Etiología y fisiopatología

La causa de la malformación de Chiari tipo 1 no es clara y probablemente es multifactorial. La teoría etiopatogénica más aceptada consiste en un infradesarrollo de la fosa posterior ósea que es insuficiente para albergar al cerebelo. Un trabajo pionero de Marín-Padilla demostró que el infradesarrollo del hueso occipital con el subsiguiente apiñamiento del parénquima cerebeloso en una fosa posterior demasiado pequeña era el defecto fundamental en la MC-1 (Marin-Padilla and Marin-Padilla, 1981), debido a una insuficiencia en el desarrollo del mesodermo paraaxial. Esta teoría ha sido reforzada por hallazgos más recientes en estudios morfométricos neurorradiológicos (Sgouros et al., 2006)(Sgouros et al., 2007)(Trigylidas et al., 2008)(Caldarelli and Di Rocco, 2004)(Nishikawa et al., 1997). Nishikawa y colaboradores han sugerido que la base de la MC-1 puede ser un infradesarrollo o lesión primaria de los somitas occipitales, que se originan del mesodermo paraxial (Nishikawa et al., 1997). Por tanto, la teoría patogénica más aceptada actualmente considera la MC-1 una

anormalidad primaria del mesodermo y no del neuroectodermo, sustentado por el resultado de varios estudios (Sgouros et al., 2006)(Trigylidas et al., 2008)(Milhorat et al., 1999) que muestran que:

- estos pacientes no presentan defectos neuroectodérmicos,
- la incidencia de defectos neurales en familiares cercanos es igual al de la población general,
- cuando se presentan alteraciones neurológicas, principalmente hidrocefalia y siringomielia, son secundarias a la herniación amigdal,ar,
- los hallazgos de la morfometría de fosa posterior de la RM craneal son sugestivos de un infradesarrollo del mesodermo paraxial,
- existen casos en la literatura que asocian MC-1 a otras alteraciones de estructuras de origen mesodérmico: varios casos asociados a anomalías óseas de la unión craneovertebral, como la anomalía de Klippel-Feil (Alvarez et al., 1995)(Kagawa et al., 2006)(Jones et al., 1992)(Ulmer et al., 1993)(Tubbs et al., 2011), dos casos de síndrome de Pierre-Robin, uno de ellos con asimilación del atlas y fusión de C2-C3 (Lee et al., 2003) y el otro con síndrome de regresión caudal (Tubbs and Oakes, 2006) y en pacientes con microsomía hemifacial (Mesiwala et al., 2001)(Sze et al., 2001). Todos los autores sugirieron la posibilidad de anomalías difusas del mesodermo. Estos pacientes pueden unificarse bajo el término de “espectro de displasia de mesodermo axial”, el cual fue introducido por Russell et al (Russell et al., 1981) para pacientes con múltiples anomalías mesodérmicas a lo largo del axis cefalocaudal.

4.1. Teorías fisiopatológicas de la MC-1

a) *Hidrocefalia como desencadenante*: esta hipótesis fue propuesta por el mismo Dr Chiari en 1891. Según esta teoría, la hidrocefalia produciría una desproporción entre el continente craneal, en especial el componente infratentorial, y el contenido neural, situación que provocaría una herniación de parte del cerebelo y/o tronco del encéfalo hacia el canal cervical (Chiari, 1987). Fue descartada al observarse que no había correlación entre el grado de hidrocefalia y la magnitud de la ectopia amigdal,ar. Actualmente, la hidrocefalia se considera un fenómeno secundario en la MC-1.

b) *Teoría de la tracción medular*: fue introducida por Penfield y Coburn en 1938 para explicar la MC-2, ya que estos pacientes presentaban médula anclada en el mielomeningocele. Posteriormente, y por extensión, se aplicó también para justificar la herniación amigdal,ar existente en la MC-1. La teoría consistía en que esta médula anclada, junto con la posición anómala de los pares craneales y las raíces cervicales, provocaban una tracción anómala del tronco del encéfalo y del cerebelo en sentido descendente. La hidrocefalia existente en la mayoría de los pacientes ayudaba al desarrollo del proceso, generando un vector de fuerza

que actuaría también en sentido descendente (Penfield W, Coburn D, 1938). Posteriormente, se han descrito diversos estudios clínicos y experimentales que contradicen esta teoría (Goldstein and Kepes, 1966). Algunos autores han vuelto a dar impulso a dicha teoría, implicando a la escoliosis idiopática como factor etiológico común de la MC-1, la platibasia, la impresión basilar y la siringomielia. La escoliosis idiopática, asociada a una desproporción entre el crecimiento raquídeo y el medular provocaría secundariamente una tracción en sentido descendente del tronco encefálico y las amígdalas cerebelosas (Royo-Salvador, 1996)(Royo-Salvador et al., 2005).

c) *Teoría de la hipertrofia focal del sistema nervioso central*: fue introducida por Barry y colaboradores en 1957, basada en un crecimiento anormal del sistema nervioso central que se iniciaría aproximadamente durante la 4ª semana del desarrollo embrionario. Dicha hipertrofia del encéfalo provocaría un descenso del tentorio que condicionaría un espacio infratentorial de dimensiones reducidas. El crecimiento anómalo del rombencéfalo y del cerebelo provocaría la herniación de las estructuras anatómicas de la fosa posterior a través del foramen magno. Según esta teoría, el bloqueo de las cisternas y del foramen magno causarían la hidrocefalia (Barry et al., 1957).

d) *Teoría del déficit del desarrollo basioccipital*: actualmente, a raíz de los trabajos experimentales del Dr Marín-Padilla, se cree que la patogénesis de la MC-1 es resultado de una insuficiencia primaria del mesodermo paraaxial que ocurre en la etapa de desarrollo embrionario inmediatamente posterior al cierre de los pliegues neurales. Esta insuficiencia mesodérmica da lugar a un hueso basioccipital más pequeño que forma un fosa posterior subdesarrollada, dentro de la cual se sitúan las estructuras rombencefálicas con medidas normales. Éstas, con el fin de adaptarse al espacio reducido, quedan comprimidas y se hernian hacia la zona de menor presión: el foramen magno (Marin-Padilla, 1966)(Marin-Padilla, 1979)(Marin-Padilla and Marin-Padilla, 1981).

Las observaciones experimentales de Marín-Padilla han sido posteriormente apoyadas por un gran número de estudios morfométricos realizados en cortes sagitales craneales de RM, donde se demuestra que los pacientes afectados de MC-1 y de MC-0 presentan una fosa posterior significativamente más pequeña, debido a la hipoplasia del hueso occipital (Schady et al., 1987)(Vega et al., 1990)(Badie et al., 1995)(Nishikawa et al., 1997)(Milhorat et al., 1999)(Karagöz et al., 2002)(Aydin et al., 2005)(Noudel et al., 2009)(Urbizu et al., 2014).

Existe controversia sobre qué parte específica de la fosa ósea, y en concreto del hueso occipital, está afectada: la mayor parte de estudios muestran un clivus (formado por basioccipital y basiesfenoides) más corto, concretamente la parte del basioccipital (Schady et al., 1987)(Vega et al., 1990)(Badie et al., 1995)(Nishikawa et al., 1997)(Milhorat et al.,

1999)(Karagöz et al., 2002)(Aydin et al., 2005)(Sekula et al., 2005)(Noudel et al., 2009)(Khan et al., 2010)(Dagtekin et al., 2011)(Urbizu et al., 2014) mientras otros muestran un acortamiento de la escama o parte supracoccipital (Milhorat et al., 1999)(Milhorat et al., 2010) o de ambas partes (Schady et al., 1987)(Vega et al., 1990)(Badie et al., 1995)(Nishikawa et al., 1997)(Karagöz et al., 2002)(Aydin et al., 2005)(Sekula et al., 2005)(Noudel et al., 2009)(Khan et al., 2010)(Dagtekin et al., 2011). No obstante, existe controversia respecto a la aplicabilidad universal de esta teoría, ya que algunos autores han descrito un volumen de fosa posterior normal (Nishikawa et al., 1997) o incluso incrementado (L J Stovner et al., 1993).

Milhorat y colaboradores en 2010, tras evaluar 3318 pacientes con MC-1 y observar que algunos de ellos presentaban una fosa posterior y un hueso occipital normales, sugirieron que la MC-1 puede ser debida a otras causas diferentes a la hipoplasia de la fosa posterior ósea. En cuanto a correlación clínica, sugirieron que sólo los casos producidos por un acortamiento del hueso occipital darían lugar a una FCP pequeña con volumen reducido (casos referidos como MC-1 congénitas). En cambio, los casos de MC-1 producidos por otras causas, normalmente trastornos asociados (como la inestabilidad del complejo occipito-atlanto-axial ligada a trastornos del tejido conectivo, el síndrome de médula anclada, las lesiones intracraneales ocupantes de espacio o el shunt lumboperitoneal) presentarían un descenso amigdalario en el contexto de una morfometría de fosa posterior normal (se hablaría entonces de casos de MC-1 adquirida)(tabla 2). Una hipótesis muy novedosa propuesta por este autor consiste en que un cierre precoz de las sincondrosis intraoccipitales sería responsable de la FCP pequeña (Milhorat et al., 2010). Este concepto no es excluyente del ya propuesto por Marín-Padilla, sino que ampliaría el periodo ventana en que el desarrollo de la FCP puede verse afectada, es decir, no sólo durante el periodo embrionario como apuntaba Marín-Padilla, sino también durante el proceso de crecimiento de la base craneal durante los primeros años de vida. Dada la heterogeneidad clínica, morfológica y genética de la MC-1 lo más probable es que haya varios mecanismos implicados y entre ellos, el de la craneosinostosis precoz de base craneal parece plausible en muchos de los casos.

Shaffer y colaboradores propusieron que la obstrucción de los espacios subaracnoideos por la fosa posterior anómala provoca una resistencia al paso del LCR a través de la unión craneocervical, que genera una diferencia de presiones a los dos lados del foramen magno que favorecería una herniación de las estructuras de fosa posterior (Shaffer et al., 2011). La alteración del gradiente de presiones de LCR a través del foramen magno como factor fisiopatológico importante en la MC-1, también ha sido propuesto por otros autores, y parece que juega un papel primordial en el desarrollo secundario de siringomielia (Gardner, 1965)(Tubbs et al., 2011).

Tabla 2. Morfometría de la fosa posterior en pacientes con MC-1 según etiología (adaptado de Milhorat 2010)

Etiología	Medida de hueso occipital	Volumen de fosa posterior	Foramen magno
MC-1 "clásica" o "congénita"	pequeño	pequeño	pequeño
Craneosinostosis	pequeño	pequeño	pequeño
Síndrome de medula anclada	normal	normal	largo
Aplanamiento de base craneal	normal	normal	normal
Lesiones ocupantes de espacio intracraneal	normal	normal	normal
Shunt lumboperitoneal	normal	normal	normal

e) *Teoría de la afectación de la cresta neural*: existen sólo 2 artículos que intenten relacionar defectos en la cresta neural con la MC-1. Esto no es extraño, ya que la teoría más aceptada es la generada por el Dr Marín Padilla y es bien conocido el origen embrionario del hueso occipital en mesodermo. Sin embargo, existe información referente al papel de la cresta neural en el desarrollo a nivel de la zona occipitocervical que ha pasado relativamente desapercibida en la literatura en relación a la MC-1. En 1992, Alles y colaboradores, tras estudiar ratones expuestos a un exceso de ácido retinoico, los cuales presentan malformaciones craneofaciales y herniación de tronco cerebral con o sin mieloraquisquis, hipotetizaron que la lesión primaria tenía lugar en la cresta neural y el rombencéfalo (Alles and Sulik, 1992). En el 2005, Matsuoka y colaboradores publicaron un artículo en la prestigiosa revista Nature titulado "Orígenes del cuello y cintura escapular en la cresta neural". Realizaron un marcaje de células embrionarias originadas en cresta neural y en mesodermo en ratones transgénicos y estudiaron de esta forma el origen embrionario de esta región, presentando unos hallazgos que desafiaban el concepto clásico aceptado hasta el momento. Según dicho concepto, los huesos de la región post-ótica con osificación intramembranosa (formación directa de hueso en el tejido conectivo sin necesidad de cartílago previo) eran exclusivamente de origen en cresta neural y los huesos endocondrales (osificación a través de cartílago) eran mesodérmicos (Matsuoka et al., 2005). Los autores demostraron que tanto mesodermo como cresta neural pueden dar lugar a osificación endocondral o intramembranosa. Además mostraron que el origen embriológico de los huesos en mesodermo versus cresta neural venía determinado por el origen embriológico muscular. Por ejemplo, la parte de hueso conteniendo la inserción de los músculos originados en cresta neural (en general, los inervados por los pares craneales, como trapecio o esternocleidomastoideo o músculos faríngeos) tendría su origen en cresta neural y en cambio los músculos mesodérmicos se insertan en zona ósea con especificación mesodérmica. Esto genera que varios huesos de cráneo, cuello y cintura

escapular estén formados tanto por mesodermo como por cresta neural. Por ejemplo, las zonas óseas de inserción del trapecio en la protuberancia occipital y en los procesos espinosos cervicales están formadas por células provenientes de la cresta neural, en medio de un territorio óseo de origen global mesodérmico (hueso occipital y vértebras). Los autores proponen que la innata flexibilidad de las células de cresta neural postótica para convertirse en hueso, cartílago o tejido conectivo las hace también especialmente sensibles a sufrir errores de especificación o destino tisular, que podrían estar implicados en patología humana como las MC-1 y MC-2 y el síndrome de Klippel-Feil. Por ejemplo, este último síndrome, el cual se encuentra en 3-5% de los pacientes con MC-1 y en algunos casos comparte etiología genética (por ej., mutaciones en *GDF6*) con la MC-1, podría deberse a osificación patológica de células de cresta neural que se encuentran alrededor de las vértebras mesodérmicas y que deberían haberse especificado hacia ligamentos y tejido conectivo. En cuanto a la MC-1 y MC-2 el mecanismo propuesto sería una displasia de la zona de base del cráneo derivada de cresta neural, correspondiente al clivus, y que daría lugar a un foramen magno más amplio, por un fallo de especificación de tejido que debería ser óseo y se especifica a tejido conjuntivo.

f) *Teoría de la formación del pannus periodontoideo*: Una muy reciente teoría hipotetiza que ciertos casos de MC-1 pueden estar relacionados con el compromiso de espacio a nivel de charnela debido a la formación de un pannus (tejido de granulación de origen inflamatorio) periodontoideo. Tubbs y colaboradores han encontrado una alta frecuencia (5%) de pannus periodontoideo en pacientes con MC-1 sintomáticas. Un 40% de los pacientes con pannus habían presentado faringitis clínicamente graves o abscesos faríngeos, que podrían ser responsables de la formación de este tejido. Los autores sugieren que la formación de dicho pannus alrededor de la odontoides puede provocar una mayor compresión en la unión craneocervical que inicie empeore la sintomatología en algunos casos con MC-1 (Tubbs et al., 2015). Se han descrito varias condiciones inflamatorias faríngeas que causan trastornos de la unión craneocervical. Por ejemplo, la subluxación atlanto-axoidea no traumática siguiendo una infección del tracto respiratorio, conocida como síndrome de Grisel. El origen de dicho síndrome se atribuye a la propagación de émbolos sépticos desde el nido infeccioso hasta el plexo vascular periodontoideo, y que resulta en hiperlaxitud ligamentosa. Según algunos autores, los pacientes con una laxitud ligamentosa de base, como los niños o los pacientes con síndrome de Down, son más susceptibles al espasmo muscular desencadenado por mediadores inflamatorios y por tanto, más susceptibles a sufrir síndrome de Grisel (Battiata and Pazos, 2004). Estableciendo un paralelismo con la fisiopatología del síndrome de Grisel, Tubbs y colaboradores destacan la frecuente presencia de pannus en pacientes con MC-1. La MC-1 es más frecuente en pacientes

con trastornos del tejido conectivo, los cuales presentan frecuentemente pannus retroodontoides por la hiper movilidad de las articulaciones atlanto-axial y atlanto-occipital (Milhorat et al., 2007). Aunque dichos pacientes sean especialmente susceptibles a la formación de pannus, éste también se observa en casos de MC-1 sin enfermedades del tejido conectivo (Tubbs et al., 2015). En pacientes con alteraciones de la unión craneocervical, como una odontoides retrocurva y una MC-1, la formación de un pannus puede tener consecuencias anatómicas y/o clínicas importantes. Un ejemplo ilustrativo es el caso de un niño de 6 años que desarrolló de forma aguda síntomas compresivos por herniación amigdalina en contexto de una mononucleosis. Dicha herniación y la clínica acompañante desaparecieron completamente tras la infección (Shokouhi and Naghili, 2005).

4.1.1. Posibles causas de la MC-1 con fosa posterior pequeña

Básicamente, la parte ósea de la fosa posterior está formada por el hueso occipital (basioccipital y supraoccipital). Las posibles causas responsables del acortamiento del hueso podrían ser:

1) Insuficiencia del mesodermo paraaxial: durante el desarrollo embrionario, el número inicial de células que constituirán el mesodermo paraaxial o los somitas es inferior al normal. Aunque los pasos posteriores del desarrollo ocurran con normalidad, el hueso occipital resultante será más pequeño. El evento responsable de la insuficiencia de desarrollo mesodérmico ocurriría durante a 3ª semana de gestación (Marín-Padilla, 1991)(Noudel et al., 2009).

2) Cierre prematuro de alguna de las sincondrosis: hasta la edad adulta, el hueso occipital continua creciendo hasta que se cierran las sincondrosis que lo forman y permiten su crecimiento (Shapiro and Robinson, 1976). Si dichas sincondrosis se cierran antes del tiempo habitual, los huesos resultan más pequeños y se produce una craneosinostosis (Milhorat et al., 2010). En el hueso occipital existen 2 tipos de sincondrosis (figura 1):

a) sincondrosis intraoccipital (anterior y posterior): la posterior ocurre entre el hueso supraoccipital y el exoccipital. Su cierre se completa en los primeros años de vida. La anterior ocurre entre el basioccipital y el exoccipital y se cierra unos años después que la posterior, sobre los 7-10 años.

b) sincondrosis esenooccipital: se encuentra entre el hueso basioccipital y el esfenoides. La osificación de esta sincondrosis se inicia a los 12-13 años en mujeres y a los 14-15 en varones y está activa hasta el final de la segunda década de vida, alrededor de los 16-20 años. Ocasionalmente permanece abierta en adultos (Melsen B, 1974)(Menezes, 2008).

4.1.2. Malformaciones óseas de la charnela craneocervical

Aproximadamente un 20% de los pacientes con MC-1 presenta malformaciones óseas craneocervicales (Urbizu et al., 2013), que provocan una distorsión anatómica a nivel de la

charnela occipitocervical y facilita la herniación amigdalara. Se desconoce si estos trastornos provocan directamente la herniación amigdalara o, en cambio, se encuentran más frecuentemente asociados a MC-1 porque comparten una base fisiopatológica común, por ejemplo, disfunción de una vía genética que provoque la malformación ósea y además una fosa posterior infradesarrollada.

Las malformaciones óseas de la charnela craneocervical (Menezes, 2008) son aquellas alteraciones óseas que se dan en la zona de inserción entre la columna vertebral y la base del cráneo y afectan a los movimientos de la columna cervical. Pueden afectar al hueso occipital y a las 2 primeras vértebras cervicales, alterando la morfología del foramen magno. Las más frecuentemente asociadas a MC-1 son:

a) Platibasia: anomalía ósea consistente en el aplanamiento de la base del cráneo. El diagnóstico se realiza mediante la imagen de RM o radiografía lateral de cráneo y se basa en la medida del ángulo de Boogard, cuyo valor normal es 115-140°. Cuando supera los 140° se considera que hay platibasia (Royo-Salvador, 1996). Esta malformación no da síntomas pero frecuentemente se acompaña de otras alteraciones.

b) Invaginación o impresión basilar (IB): este término se aplica a cualquier desplazamiento en sentido superior de la base craneal. Se habla de IB cuando la punta de la odontoides del axis sobrepasa en $\geq 2,5$ mm la línea de Chamberlain (desde margen posterior de paladar duro a opistion) o si sobrepasa la línea de McRae (entre basion y opistion). En el caso de IB, el foramen magno (definido por la línea de McRae) es más pequeño, está deformado y desplazado hacia arriba. El clivus suele estar elevado, el atlas poco desarrollado y la odontoides invade el canal espinal. Estos pacientes sufren sobre todo tortícolis, limitación del movimiento cervical y cervicalgias. Los síntomas neurológicos son por compresión medular cervical alta y a veces se acompaña de siringomielia e hidrocefalia (Royo-Salvador, 1996).

c) Odontoides retrocurva: el retroceso de la odontoides del axis consiste en la basculación hacia atrás de la apófisis odontoides del axis, llegando a desplazar y comprimir las estructuras nerviosas adyacentes. El diagnóstico es radiológico morfológico y el grado de deformidad puede medirse mediante el ángulo que forma la punta odontoidea con su base (Tubbs et al., 2003b).

Ya que estas alteraciones pueden no detectarse si no se realiza un estudio específico de la charnela occipital ósea, es muy difícil establecer una prevalencia real de estos trastornos en la MC-1. En varios de los estudios realizados se ha descrito IB en un 11-14% (Milhorat et al., 1999)(Karagöz et al., 2002)(Milhorat et al., 2007), platibasia en un 14% (Karagöz et al., 2002) y odontoides retrocurva en un 26,4% (Milhorat et al., 1999). En un grupo de 415 pacientes con MC-1 de nuestro hospital, se detectó odontoides retrocurva en 11,4%, IB en un 2,3%,

platibasia en 2,1% y malformación de Klippel-Feil en un 0,8% (Urbizu et al., 2013). La odontoides retrocurva en contexto de pacientes con MC-1 parece especialmente frecuente en la edad pediátrica, ya que se ha estimado una frecuencia de más del 80% en 2 estudios pediátricos (Tubbs et al., 2003b)(Ladner et al., 2015a), con una prevalencia en controles del 10% (Tubbs et al., 2003b) .

4.2. Evidencias de una base genética

La evidencia de una base genética en el origen de la MC-1 proviene de varias fuentes:

a) Agregación familiar. La agregación familiar de casos de MC-1 se ha descrito previamente (Coria et al., 1983)(Milhorat et al., 1999)(Speer et al., 2000)(Szewka et al., 2006). Esto es consistente con una contribución genética a la enfermedad, aunque siempre ha de considerarse la posibilidad de una exposición ambiental común. Aunque la herencia autosómica dominante con penetrancia variable parece el mecanismo más probable, se han descrito algunos pedigrees consistentes con una herencia autosómico recesiva.

b) Estudios en gemelos. En la MC-1, los gemelos y trillizos monocigotos presentan un mayor grado de concordancia que los dicigotos (Cavender and Schmidt, 1995)(Turgut, 2001)(Speer, MC et al., 2003).

c) Asociación con síndromes genéticos conocidos. La MC-1 puede ocurrir como parte de un gran número de entidades de base genética. Múltiples trastornos mendelianos conocidos coexisten con una MC-1, muchos de los cuales presentan afectación ósea, dando soporte al origen mesodérmico de la malformación. Entre ellos se encuentran el síndrome velocardiofacial, acondroplasia, estenosis acueductal ligada a X, Neurofibromatosis tipo 1, Klippel-Feil, Crouzon, displasia cleidocraneal, déficit de hormona de crecimiento, Paget, síndrome de Williams, Kabuki, Goldenhar y Shprintzen-Goldberg entre otros (Coria et al., 1983)(Speer et al., 2000).

d) Varios estudios en familias afectas de MC-1 han mostrado ligamiento a varias regiones (Boyles et al., 2006)(Markunas et al., 2013)(Markunas et al., 2014a), habiéndose identificado hasta el momento únicamente mutaciones en el gen *GDF6*, cuya alteración también puede causar síndrome de Klippel-Feil (Markunas et al., 2013).

e) Urbizu y colaboradores realizaron un estudio de asociación caso-control de 58 genes candidatos relacionados con el desarrollo temprano del mesodermo paraaxial en una muestra de 415 pacientes con MC-1. Encontraron asociación de varios SNPs en genes relacionados principalmente con el metabolismo del ácido retinoico y la vasculogénesis embrionaria.

f) Un estudio de expresión genómica en sangre y duramadre ha mostrado una expresión diferencial de ciertos genes en pacientes afectos de MC-1 (Markunas et al., 2014b).

5. Cuadro clínico

A pesar de tratarse de un trastorno del desarrollo embrionario, la clínica de la MC-1 suele aparecer en la 3ª década de la vida.

5.1. Clínica en la edad adulta

Cuando la MC-1 es sintomática puede presentarse de diversas formas. En la serie de Milhorat (364 casos sintomáticos) los síntomas y/o signos fueron cefalea (81%), alteraciones oculares (78%), síndrome parecido a la enfermedad de Menière u otros signos otoneurológicos (74%), afectación de pares craneales bajos (52%) tales como apnea del sueño, fasciculación de la lengua, disfagia o disartria, y alteraciones de médula espinal (84%) como siringomielia o escoliosis (Milhorat et al., 1999).

En este artículo, la cefalea más específica de MC-1 presentaba una localización occipital y/o irradiación al cuello. Con pocas excepciones, las cefaleas por MC-1 podían ser clínicamente diferenciadas claramente de otras cefalea primarias.

En cuanto a la sintomatología ocular en esta serie se ha descrito sintomatología intermitente en forma de dolor o presión retroorbitaria, fenómenos visuales como fosfenos o moscas volantes, visión borrosa, fotofobia, diplopía y alteraciones de campo visual. Debido a la predominancia de mujeres de esta serie y que muchos de estos síntomas pueden acompañar a la migraña, queda la duda de si algunas de las cefaleas migrañosas fueron erróneamente atribuidas a la MC-1 o si éste pudo ser un factor modificador de la frecuencia o de las características de éstas. Otra explicación podría ser que, ya que parece que la generación de muchos de los síntomas migrañosos tiene lugar en los núcleos del rafe que se encuentran en el tronco del encéfalo, la MC-1 podría ser un causante o desencadenante de migrañas.

La sintomatología otovestibular incluye mareo, desequilibrio, sensación de presión en los oídos, tinnitus, hipoacusia o hiperacusia, vértigo y oscilopsia. Al igual que la sintomatología ocular, muchos de los síntomas aparecían o empeoraban con los mismos factores que influenciaban los dolores suboccipitales.

El 52% de los pacientes presentaba sintomatología de tronco, cerebelo o pares craneales bajos, como disfagia, apnea de sueño, disartria, temblor, palpitaciones y pobre coordinación (Milhorat et al., 1999).

Respecto a la distribución del trastorno por géneros, varios estudios, que incluyen pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, han demostrado una mayor prevalencia en mujeres, con ratios mujer/hombre que oscilan entre 1,3 a 3,1 (Elster and Chen, 1992).

5.2. Clínica en la edad pediátrica

Los niños pueden presentar la misma sintomatología que los pacientes adultos. Sin embargo, se han descrito ciertas peculiaridades en la presentación, sobre todo en los pacientes más pequeños. Aunque la presentación suele ocurrir en adultos jóvenes, las formas más severas pueden presentarse en la infancia o incluso en el lactante. La sintomatología en estas etapas de la vida incluye disfagia, torticollis, irritabilidad, cefalea, escoliosis e incluso síndrome de muerte súbita del lactante (R Shane Tubbs et al., 2007)(Greenlee et al., 2002)(Aitken et al., 2009)(Novegno et al., 2008)(Goh et al., 2008). Una dificultad añadida en la infancia, en la época previa al desarrollo del lenguaje, es la imposibilidad de una anamnesis fiable de los síntomas, por lo que en muchos casos deberá inferirse la clínica por el comportamiento del niño.

Existen varias series de pacientes pediátricos con MC-1 en la literatura:

Dauser (Dauser et al., 1988) fue el primero que llamó la atención sobre esta patología en la edad pediátrica. Publicó 7 casos de pacientes pediátricos menores de 12 años sintomáticos, en los cuales había gran prevalencia de hidrosiringomielia asociada y debilidad motora y todos fueron intervenidos quirúrgicamente.

Ese mismo año Dyste (Dyste and Menezes, 1988) publicó 16 pacientes por debajo de 20 años con MC-1 sometidos a intervención quirúrgica. El debut más frecuente fue déficit motor en 56%, dolor en 38% y pérdida sensitiva en 25%.

Dure publicó 11 casos quirúrgicos cuya forma de presentación más frecuente fue escoliosis (4 niños, 3 de ellos con siringomielia asociada), seguido de apnea (3). El resto presentaron dolor cervical (1), torticollis (1), dolor de espalda (1) y déficit motor (1). La cirugía resolvió los síntomas y en caso de escoliosis, paró la progresión (Dure et al., 1989).

En 1990 Isu y colaboradores revisaron 17 casos en menores de 20 años intervenidos por hidrosiringomielia asociada a MC-1. Al debut los signos fueron déficit sensitivo (100%), escoliosis (85%), debilidad muscular (64%), atrofia muscular (35%) y paresia de pares craneales bajos (35%). En esta serie el tratamiento de casi todos los casos fue un shunt siringosubaracnoideo (Isu et al., 1990).

En 1994 Nagib recogió datos de 16 niños (10 de ellos entre 4 y 6 años) sintomáticos. La clínica era parecida entre los menores y mayores de 6 años excepto por apneas de sueño que se limitó a los menores de esta edad (Nagib, 1994).

En 1999 Wu publicó información de 49 casos menores de 18 años, recogidos entre las 8262 RMN craneales realizadas en un periodo de 15 años. La frecuencia estimada de MC-1 en esta población fue de 74/8262 (0,89%). En su serie, 57% de los casos eran asintomáticos. La presentación más frecuente era cefalea y dolor cervical. La magnitud del descenso amigdalario

se correlacionó con la frecuencia de los síntomas y signos. Un 50 % de sus pacientes presentaba anomalías de base de cráneo. Entre ellas las más frecuentes fueron un remanente del proatlas (14 pacientes), platibasia (5) e impresión basilar (1) (Wu et al., 1999).

Genitori (Genitori et al., 2000) presentó una serie de 53 niños de los cuales 27 eran asintomáticos y todos persistieron así en el seguimiento realizado al año. No obstante, la edad media de los asintomáticos era significativamente menor, hecho observado también en otras series (Novegno et al., 2008). Probablemente es debido a que se trata de una patología evolutiva con tendencia a presentar sintomatología a mayor edad.

Aparici y colaboradores, en 2001, revisaron la historia de 11 pacientes (2 de ellos con NF1), de los cuales 9 eran asintomáticos. El resto se presentó en forma de cefalea y cervicalgia. Su estudio se centró en la evolución de la herniación de éstos con el tiempo: estabilidad en 6, progresión en 3, disminución de la herniación en 1 y regresión espontánea en otro (Aparici F, Menor F, Matí- Bonmatí, Miguel A, Pàmies J, Sancho A, 2001).

En 2001 Tokunaga hizo una revisión retrospectiva de 27 pacientes con escoliosis y siringomielia por MC-1. Tras la descompresión quirúrgica de FCP se observó una reducción del tamaño de la cavidad siringomiélica en 50 % de los casos; en este grupo hubo una significativa elevación de las amígdalas cerebelosas, con resolución completa en 3 casos y una mejoría de la escoliosis y la sintomatología neurológica (Tokunaga et al., 2001).

Pandey y colaboradores, en 2001, hicieron una revisión retrospectiva de 47 pacientes intervenidos quirúrgicamente por MC-1. Trece de estos 47 pacientes (28%) presentaron episodios bruscos de pérdida de tono. La media de descenso amigdalor de estos pacientes fue menor (8,8 mm) que la de los pacientes sin estos episodios (13,9 mm). Los episodios desaparecieron tras cirugía en todos los pacientes (Pandey et al., 2001).

En 2002 Greenlee presentó una serie de 31 niños sintomáticos por debajo de 6 años. En este grupo de edad la sintomatología más frecuente fue la alteración de la función orofaríngea (35%) que aumentaba al 69% si sólo se consideraba a los menores de 3 años, seguido en frecuencia por escoliosis (23%) y cefalea o dolor cervical (23%), que eran la sintomatología predominante en el grupo de 3 a 6 años. Menos frecuentes fueron alteraciones sensitivas (6%) y debilidad (3%). La exploración física fue normal sólo en un 13%, siendo la anomalía más frecuente la alteración de los reflejos osteotendinosos (68%) seguido de escoliosis (26%) y reflejo nauseoso anormal (13%) (Greenlee et al., 2002).

En 2008 Novegno revisó la historia natural de 22 pacientes pediátricos. El hallazgo fue incidental en el 50% de los pacientes. De los 11 pacientes asintomáticos, 2 de ellos desarrollaron dolor cervical y otro cefaleas. Otro presentó una siringomielia aunque persistía asintomático. De los 11 sintomáticos, 1 debutó en forma de inestabilidad de la marcha, 2

presentaron vértigo y 8 dolor occipital y/o cervical. Todos presentaban sintomatología leve que no requirió intervención quirúrgica de entrada, lo que permitió un estudio de la evolución natural de los síntomas durante la infancia: 17 pacientes (77,3%) presentaron una mejoría progresiva de sus síntomas o persistieron asintomáticos, mientras que los 5 restantes presentaron un empeoramiento, que fue leve en 2 casos y requirió cirugía en los 3 restantes. En el seguimiento por RM se observó una leve reducción de la herniación tonsilar en 3 pacientes y desaparición de ésta en 1. En 16 pacientes permaneció estable (Novegno et al., 2008).

En 2008 Trigylidas demostró un menor volumen de la fosa posterior en 61 niños con MCI, tanto sintomáticos (55%) como asintomáticos. La sintomatología predominante en esta serie fue la escoliosis (38%) y la cefalea (29%)(Trigylidas et al., 2008).

Aitken, en 2009, revisó 51 casos de entre 5248 RMN craneales, con lo que la prevalencia estimada de MC-1 fue del 1%. 63% eran sintomáticos. La clínica más frecuente fue cefalea (55%; 6% cefalea occipital) y dolor cervical (12%). Una siringomielia estaba presente en 12%, vértigo en 8%, trastornos sensitivos en 6% y alteración de la coordinación o ataxia en 6%. Un 15 % requirió cirugía. Una ectopia amigdalal (herniación entre 2 y 4 mm) fue detectada en 19 pacientes (frecuencia estimada: 0,4%) y un 74% de estos pacientes presentaban cefaleas (11% en zona occipital). Ninguno presentaba una forma puntiforme de las amígdalas o compresión de espacios cisternales (Aitken et al., 2009).

Strahle y colaboradores, en 2011, detectaron siringomielia (de localización cervical en un 86%) en un 23% de los casos de una cohorte de 509 pacientes menores de 18 años. Un 68% eran asintomáticos al diagnóstico y un 35% requirió intervención quirúrgica. Según estos autores, la siringomielia es menos frecuente en los primeros 5 años de vida y las niñas tienden a ser más frecuentemente sintomáticas (Strahle et al., 2011).

Toldo y colaboradores, en 2014, realizaron un estudio centrado en las características de la cefalea en la MC-1 en 33 pacientes y en 12 pacientes más con ectopia amigdalal (herniación <5mm) (Toldo et al., 2014).

Glenn y colaboradores, en 2015, estudiaron a 17 niños intervenidos de sección de filum terminale grueso o lipomatoso, los cuales demostraron un grado mayor de descenso de amígdalas cerebelosas. La RM postoperatoria no demostró cambios excepto en 1 caso (Glenn et al., 2015).

Ladner y colaboradores, en 2015 publicaron 2 artículos sobre los hallazgos en 119 niños sometidos a descompresión de FCP. Sus estudios se centraron en estudios morfométricos (78/119) de angulación posterior de odontoides (se detectó en 81%)(Ladner et

al., 2015a) y de medida de la línea pB-C2, que mide el grado de compresión ventral en el canal raquídeo.

Concluyeron que a mayor grado de obstrucción ventral inicial, mejores resultados de resolución de lairingomielia y desaparición de cefaleas tras la descompresión (Ladner et al., 2015b).

Probablemente, debido a la mayor dificultad de la anamnesis en niños, existan en éstos una menor detección de ciertos síntomas sutiles, como alteraciones visuales u otológicas leves y transitorias que no han relacionado con la sintomatología principal, que suele ser la cefalea. Aunque mucha de la sintomatología que presenta los adultos es superponible a la que refieren los niños mayores, sobre todo en la adolescencia, es llamativa la alta frecuencia de sintomatología ocular (78%) y otológica (74%) que recogen algunas series de adultos (Milhorat et al., 1999) y que no se recoge en la literatura de casos pediátricos.

5.3. Evolución de la MC-1

La evolución de la herniación amigdal ar suele ser de estabilidad del grado de herniación, aunque puedan aparecer nuevos signos clínicos, o la evolución a un mayor grado de herniación amigdal ar (Huang and Constantini, 1994)(Amin-Hanjani et al., 1995).

Por otro lado, la resolución espontánea de la herniación amigdal ar es rara. Aunque algunos casos se han descrito en adultos (Kyoshima and Bogdanov, 2003), muchos autores describen este fenómeno como típico de la infancia (Novegno et al., 2008)(Tokunaga et al., 2001)(Sudo et al., 1990)(Castillo and Wilson, 1995)(Avellino et al., 1996)(Avellino et al., 1999)(Sun et al., 2000)(Sun et al., 2001)(Rafia and Pascual-Castroviejo, 2001)(Jatavallabhula et al., 2006). Se han propuesto varias teorías para explicar la resolución espontánea de la MC-1. En el niño pequeño, el cerebelo suele llegar al 90% de su volumen final aproximadamente a los 2 años de vida, mientras que el crecimiento del cráneo continúa, permitiendo una ascensión de las amígdalas (Miller et al., 2008). De hecho, se ha demostrado que la posición tonsilar depende de la edad y que éstas ascienden a medida que el niño crece (Mikulis et al., 1992). Estas observaciones generan la hipótesis de que a medida que el cráneo crece, se expande para acomodarse al tamaño del cerebelo y las amígdalas recuperan su posición anatómica normal (Sun et al., 2000)(Jatavallabhula et al., 2006)(Mikulis et al., 1992). Se ha descrito un interesante caso de resolución espontánea y recurrencia de MC-1 con siringomielia (Sun et al., 2000) en un niño. La teoría de un crecimiento diferencial entre el compartimiento óseo y el cerebelo no puede aplicarse a este caso debido a la posterior recurrencia.

6. Diagnóstico

6.1. Neuroimagen

6.1.1. Técnicas iniciales: radiografía simple, mielografía y TC

El primer intento de definir un criterio diagnóstico de MC-1 fue llevada a cabo mediante mielografía con contraste en 1963 (Baker, 1963). El autor propuso que la posición normal de las amígdalas cerebelosas era por encima de la línea basion-opistion. Investigó 28 pacientes, 14 de los cuales presentaban una herniación entre 2 y 5 mm, a lo que llamó "forma leve de malformación de Chiari". Diez años después, Bloch definió la posición de amígdalas en sujetos normales y afectados de MC-1 y concluyó que la herniación amigdalar puede ser asintomática (Bloch et al., 1974). Con el tiempo, esta técnica se fue sustituyendo por la tomografía computerizada (TC), y su modalidad con inyección de contraste, la mielo-TC, ya que era menos dolorosa, el paciente requería menos tiempo de exposición a la radiación y se evitaban las reacciones adversas producidas por los medios de contraste (Schady et al., 1987)(Vega et al., 1990).

6.1.2. Resonancia magnética craneal

Herniación amigdalar

Desde la utilización de la resonancia magnética en el estudio de los pacientes con síntomas neurológicos se ha pasado de una definición anatomopatológica de la MC-1 a la posibilidad de un diagnóstico in vivo con implicaciones en el tratamiento.

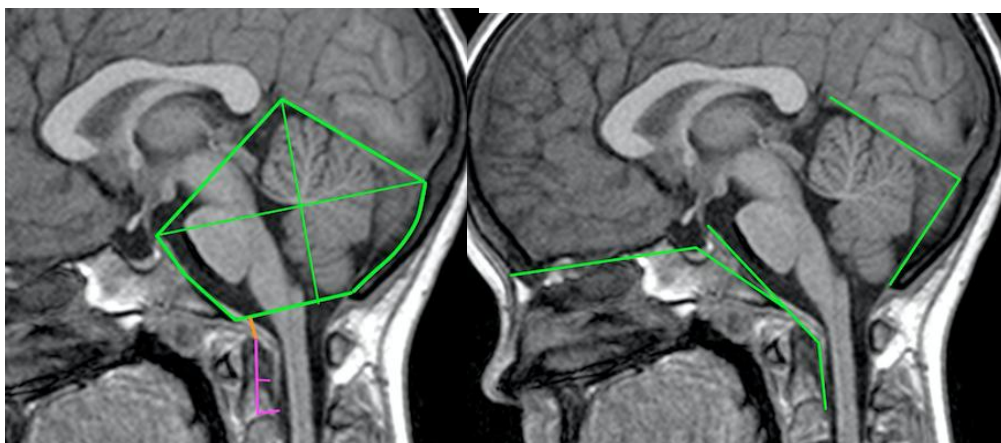
Aboulez y colaboradores en 1985 fueron de los primeros en intentar definir un grado de herniación tonsilar por RM que pudiera considerarse patológico y diagnóstico de MC-1. La distancia media de la punta amigdalar al plano del foramen magno fue de 2,9+/-3,4mm en 82 sujetos control y 10,3 mm+/-4,6 mm en 13 pacientes con MC-1. Sus resultados indicaron que 5 mm era el punto de corte más adecuado para realizar el diagnóstico, considerándose dudoso entre 3-5 mm (Aboulez et al., 1985). Inmediatamente después Barkovich y colaboradores (Barkovich et al., 1986) realizaron un estudio en 200 pacientes sanos (adultos y niños) y 25 afectados de MC-1 con la conclusión de un punto de corte en 3 mm. En su estudio algunos pacientes presentaron clínica de MC-1 con solo 3 mm de desplazamiento tonsilar y un paciente sano presentó un desplazamiento de 5 mm. Barkovich (Barkovich AJ, 1991) modificó posteriormente sus criterios diagnósticos en niños poniendo el punto de corte en 5 mm, debido a los cambios de tamaño relacionados con el desarrollo. El concepto de que la posición tonsilar podía ascender con la edad fue destacado posteriormente por Mikulis que propuso los siguientes puntos de corte: en la 1ª década de la vida: 6 mm, 2ª y 3ª década: 5 mm, de 4ª a 8ª décadas: 4 mm y 9ª década: 3 mm (Mikulis et al., 1992). Ninguno de estos estudios llegó a un consenso sobre el seguimiento que debía realizarse de pacientes asintomáticos con ectopia

tonsilar aunque sí coincidían en que cuanto mayor era el grado de ectopia mayor era la posibilidad de que presentaran síntomas. En un estudio retrospectivo de 68 pacientes adultos (Elster and Chen, 1992) todos presentaban síntomas a partir de 12 mm de herniación aunque un 30% de los pacientes con descenso tonsilar entre 5 y 10 mm eran asintomáticos. La forma de las amígdalas también debería tenerse en cuenta en el diagnóstico de este trastorno. Casi invariablemente, la parte inferior de las amígdalas pierde su forma redondeada y adopta una forma afilada o en cuña al introducirse en el canal cervical. Una ectopia marginal (3-6 mm) es probable que no tenga significación clínica si se acompaña de una forma redondeada de las amígdalas y no provoca compromiso de los espacios cisternales circundantes. Algunos radiólogos utilizan el nombre de ectopia tonsilar leve para referirse a estos casos y diferenciarlos de una verdadera MC-1 (Ball and Crone, 1995).

Morfometría de fosa posterior

A partir de los años 90 varios grupos empezaron a publicar medidas morfométricas de varios elementos de la fosa posterior, que incluía longitudes, ángulos, áreas y volumen de la FCP, dando soporte a la noción actual de que la mayoría de pacientes con MC-1 presentan una fosa posterior más pequeña, insuficiente para albergar el cerebelo (Vega et al., 1990)(Nishikawa et al., 1997)(Milhorat et al., 1999)(Aydin et al., 2005)(Trigylidas et al., 2008)(Noudel et al., 2009)(Milhorat et al., 2010)(Dufton et al., 2011)(Urbizu et al., 2014). En la figura 2 se han señalado las principales marcas anatómicas utilizadas para la medida del grado de herniación amigdalар y principales elementos que componen la fosa posterior.

Figura 2. Fosa craneal posterior en la MC-1. Imagen de RM sagital T1 y principales medidas utilizadas en varios estudios morfométricos



Neuroimagen de dinámica de flujo de LCR

Debido a que la MC-1 es frecuentemente asintomática, una de las mayores dificultades que pueden encontrarse en la práctica clínica consiste en atribuir o no cierta sintomatología a

este hallazgo en la RM craneal. Esto es especialmente difícil en el caso de las cefaleas y los mareos, ya que pueden ser debidos a otras causas, por ejemplo cefaleas primarias como migraña o cefalea tensional. Para intentar mejorar el valor predictivo se están aplicando técnicas de neuroimagen más fina como el estudio dinámico de flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) (Hofmann et al., 2000)(Hofkes et al., 2007)(Iskandar et al., 2004) a nivel de foramen magno.

La RM con contraste de fases permitió a partir de los años 90 realizar estudios cuantitativos y cualitativos del flujo de LCR. Los estudios iniciales describieron un movimiento pulsátil anormal de las amígdalas, que producían una obstrucción selectiva al paso del flujo de LCR desde la cavidad craneal a la columna (Terae et al., 1994)(Wolpert et al., 1994)(Pujol et al., 1995). Posteriormente pudo estudiarse cualitativamente el comportamiento del LCR (RM-cine) así como calcular el flujo y/o la velocidad media a nivel de foramen magno (Heiss et al., 1999)(Oldfield et al., 1994).

Las primeras demostraciones de la heterogeneidad espacial del flujo de LCR en foramen magno (Armonda et al., 1994)(Bhadelia et al., 1995) en cuatro compartimentos de fosa posterior y foramen magno se correlacionaron con las anomalías anatómicas como la herniación amigdalor o el apiñamiento de las estructuras de la fosa posterior. Sin embargo, las medidas eran la media de grandes áreas que comprendían cientos de voxels. La medida del flujo medio puede verse afectada si la obstrucción es importante pero no alterarse en caso de obstrucción más leve. Para evitar esto se han propuesto (Iskandar et al., 2004) medidas más finas como la de velocidad pico que refleja la velocidad máxima a nivel de foramen magno en un determinado voxel o pequeña región independientemente de la velocidad media. Esto permite detectar la presencia de “jets” de flujo, que son frecuentes en pacientes con MC-1 aunque la velocidad media no esté alterada.

Se ha encontrado (Hofkes et al., 2007)(Quigley et al., 2004)(Krueger et al., 2010) una correlación entre la MC-1 sintomática con el hallazgo de patrones anormales de flujo, como una disminución del flujo posterior a médula espinal o artefactos (“jets”) de flujo en foramen magno, pero la medida las velocidades pico no permite discriminar los pacientes con MC-1 sintomáticos de los asintomáticos (Krueger et al., 2010).

Se ha correlacionado la presencia de alteraciones de flujo y la cefalea de predominio occipital. En un estudio (McGirt et al., 2005) de 33 pacientes afectados de MC-1 con cefalea como única manifestación, se comprobó que los pacientes con cefaleas occipitales tenían un riesgo 10 veces mayor de presentar una obstrucción de LCR que los que la presentaban frontal o generalizada. Según un estudio de 30 pacientes con MC-1 (Bhadelia et al., 2011) los pacientes que refieren cefalea desencadenada por tos (30%) presentan diferencias significativas en las

características del flujo de LCR (sístole acortada y diástole alargada) en el estudio de cine con contraste de fases respecto a los que no la presentan.

La mayoría de estudios de flujo se han llevado a cabo en adultos. El primer estudio pediátrico lo llevó a cabo Ventureyra en 2003 con 24 pacientes estudiados pre y postoperatoriamente. Concluyó que todos los pacientes con MC-1 y siringomielia tenían flujo ausente en la unión craneocervical. Hubo una buena correlación entre el estudio de flujo y la clínica preoperatoriamente así como con la mejoría clínica post-cirugía (Ventureyra et al., 2003). Un año después, Iskandar (Iskandar et al., 2004) realizó medidas más finas en un grupo de 8 pacientes, demostrando un aumento de las velocidades pico en ciertas áreas, menos homogeneidad espacial de las velocidades y flujo bidireccional simultáneo en los pacientes con MC-1. Este comportamiento aberrante del flujo de LCR mejoró tras la cirugía. La interpretación de estas técnicas es más difícil en la edad pediátrica, ya que la velocidad de flujo pico varía según la edad tal como demostró un estudio (Iskandar and Haughton, 2005) que comparaba el estudio de flujo en RM craneal con contraste de fase de 10 niños y 10 adultos. Las velocidades en los niños fueron mayores, lo que demuestra que es necesario disponer de datos normalizados por edad para poder interpretar correctamente dichos estudios.

La mejoría o normalización de los patrones de flujo anormales tras la descompresión de la fosa posterior se ha demostrado en varios estudios (Iskandar et al., 2004)(Ventureyra et al., 2003)(Dolar et al., 2004)(McGirt et al., 2006). En un estudio de 130 pacientes adultos (McGirt et al., 2006) de los cuales un 81% presentaba un patrón de flujo anormal, los pacientes con estudio normal de flujo preoperatorio tenían un riesgo 4,8 veces mayor de experimentar recurrencia de los síntomas tras cirugía, independientemente del grado de herniación amigdalor o la presencia de siringomielia.

6.2. Estudios funcionales neurofisiológicos

Aunque el diagnóstico de la MC-1 se realiza mediante RM craneal. Existe una serie de exploraciones complementarias que son útiles para valorar la severidad clínica de la compresión sobre el tronco cerebral. Están especialmente indicadas en pacientes asintomáticos para detectar anomalías subclínicas (Moncho et al., 2017). Entre ellas encontramos:

- 1) Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATS): valora el grado de afectación de la vías auditiva a nivel de la protuberancia (Moncho et al., 2015)(Moncho et al., 2017).
- 2) Potenciales evocados somatosensoriales (PESS): valoran la funcionalidad, principalmente la amplitud y velocidad del impulso nervioso, de la vía sensitiva ascendente desde el nervio periférico hasta la corteza parietal. El nervio se estimula en la mano (PESS de EESS) y/o el

pie (PESS de EEII) y se colocan electrodos en la piel que recogen el paso del estímulo en distintos niveles. La información sobre la velocidad del impulso se obtiene midiendo las latencias, es decir, el tiempo que tarda en registrarse cada respuesta. De esta forma obtenemos información de si hay un retraso en la conducción del impulso nervioso y a qué nivel (Moncho et al., 2015)(Moncho et al., 2017).

- 3) Polisomnografía nocturna: esta es una prueba muy importante en la valoración de la afectación de los pares craneales bajos (principalmente IX y X) comprimidos a nivel del bulbo y que pueden provocar apneas obstructivas durante el sueño. También permite valorar la presencia de apneas centrales por afectación de los centros respiratorios bulbares (Ferré Masó et al., 2014).

7. Tratamiento

El tratamiento de la MC-1 es principalmente quirúrgico. La decisión de tratar quirúrgicamente a un paciente con MC-1 se toma a partir de la evaluación de la severidad y progresión de los síntomas, conjuntamente con la RM craneal y el flujo de LCR.

Recientemente se ha propuesto una herramienta llamada *Índice de Severidad de MC-1*, que aúna criterios clínicos y radiológicos, y que pretende identificar los factores clínicos preoperatorios que pronosticarán una mejor respuesta a cirugía, mediante medidas de mejora en la calidad de vida de los pacientes (Greenberg et al., 2015).

El tratamiento quirúrgico va dirigido a desbloquear de manera efectiva los espacios subaracnoideos del foramen magno y, sobre todo, de la cisterna magna. El tratamiento puede incluir, si es necesario, las anomalías óseas asociadas, así como complicaciones específicas de la MC-1 como la siringomielia y la hidrocefalia. Los objetivos del tratamiento quirúrgico han de ser mejorar o anular el gradiente de presión craneoespinal a nivel del foramen magno, restaurar la anatomía normal de los espacios subaracnoideos, eliminar la cavidad siringomiélica en caso que se haya producido y aliviar la compresión sobre el tronco encefálico (Sahuquillo and Poca, 1998). El tratamiento quirúrgico más aceptado es la descompresión de la fosa posterior o el foramen magno. Sin embargo, las variaciones en la técnica quirúrgica básica son considerables y motivo de controversias. En la forma tradicional, la descompresión es mediante un craniectomía suboccipital, con resección del foramen magno y las láminas cervicales de la primera y frecuentemente de la segunda vértebras cervicales. Tras la descompresión, la mayoría de autores son partidarios de abrir la duramadre y realizar una plastia dural. Las discrepancias en la técnica suelen incluir la medida de la craniectomía, el tipo

de plastia y el grado de manipulación de las estructuras neurales como, por ejemplo, el grado de resección del tejido herniado.

Los neurocirujanos de nuestro hospital desarrollaron a partir del año 1994 una técnica llamada “reconstrucción de fosa posterior”. Consiste en aumentar el volumen de la fosa posterior utilizando plastias de duramadre liofilizada homologada. La creación de una nueva cisterna magna capaz de restaurar, al menos parcialmente, la dinámica normal de LCR a nivel del foramen magno, provocar el ascenso de las amígdalas cerebelosas, evitar el hundimiento del cerebelo en la zona de craniectomía y conseguir el colapso de las cavidades siringomiélicas, y que dicha corrección anatómica se mantenga en el tiempo (Sahuquillo and Poca, 1998).

La detección de la hidrocefalia y su tratamiento precoz son fundamentales en el correcto manejo de la enfermedad. Algunos casos requerirán la implantación de un válvula de derivación ventriculoperitoneal. En caso de un índice de Evans $\leq 0,3$ se realizará una reconstrucción de fosa posterior que no requerirá la implantación de una derivación ventriculoperitoneal. Si el índice de Evans es mayor a 0,3 se realizará una monitorización de la presión intracraneal (PIC) y si es patológica se procederá a la colocación de una derivación ventriculoperitoneal previa a la reconstrucción de la fosa posterior, que suele realizarse a los 1-2 meses de la implantación de la válvula.

La siringomielia suele desaparecer o mejorar mucho de forma rápida si la cirugía es efectiva. En los casos, poco frecuentes, con persistencia de cavidades siringomiélicas tras cirugía, puede colocarse una derivación siringopleural o siringoperitoneal, siempre que no haya hidrocefalia.

En general, los pacientes toleran bien la técnica y el cuadro clínico revierte, sobre todo las cefaleas cervicales y los síntomas de breve duración por compresión directa del tronco encefálico. En cambio, la cirugía aporta poco a la mejoría funcional de los pacientes con déficits neurológicos de larga evolución y en los que predomina el síndrome siringomiélico (Sahuquillo and Poca, 1998)(Fernández et al., 2009). El objetivo en estos casos es parar la progresión de la enfermedad, por lo que la selección de pacientes quirúrgicos ha de realizarse pronto, antes de que existan déficits neurológicos importantes irreversibles.

En los casos asintomáticos, puede estudiarse la dinámica de LCR mediante técnicas de RM de contraste de fase, que evalúan la existencia de un compromiso significativo en la circulación del LCR a nivel del foramen magno, así como estudios neurofisiológicos para detectar compromiso neurológico subclínico.

CLÍNICA DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1 EN LA INFANCIA

ESTUDIO CLÍNICO DE LA MC-1 EN LA INFANCIA

1. Introducción

A pesar de que los niños afectados de MC-1 pueden presentar cualquier manifestación clínica descrita en adultos con MC-1, el conocimiento de las peculiaridades clínicas correspondientes al grupo de edad pediátrico son escasas. Esto es debido a que, a pesar de tratarse de una malformación congénita del desarrollo embrionario, el número de pacientes que presentan sintomatología en la infancia es mucho menor que en la edad adulta. Además, a edades tempranas, es mucho más difícil el diagnóstico de MC-1, ya que los pacientes no pueden referir en detalle la sintomatología y muchos aspectos de la exploración neurológica, como por ejemplo, la exploración de la sensibilidad, es mucho más difícil o imposible.

2. Objetivos

Los objetivos de nuestro estudio consisten en:

a) describir el cuadro clínico y evolución de la MC-1 (definida como el descenso de las amígdalas cerebelosas por debajo del foramen magno de 5 mm o mayor) y otros grados menores de ectopia amigdalárica (entre 3 y 4,9 mm), detectadas en la edad pediátrica (0-16 años).

b) revisar la información que aportan las pruebas complementarias realizadas en cada caso.

Toda la información obtenida se discutirá en el contexto de una revisión exhaustiva de la literatura previa centrada en los aspectos clínicos de la MC-1 en la infancia.

3. Material y métodos

Hemos realizado una revisión retrospectiva de los casos diagnosticados de MC-1 durante la edad pediátrica (0-16 años) en nuestro hospital desde el año 1999 hasta 2015. Los casos se han detectado en las bases de datos de neurología pediátrica desde 1999 a 2015 y de neuroradiología pediátrica de 2013 a 2015.

Criterios de inclusión: se han incluido pacientes sintomáticos y también asintomáticos, en los cuales se había detectado una herniación amigdalárica igual o mayor de 5 mm, que motivó

la derivación al servicio de neuropediatría y/o neurocirugía. También se han recogido detalles clínicos de los pacientes catalogados de ectopia amigdalara (descenso entre 3 y 4,9 mm).

Criterios de exclusión: se han excluido pacientes que presentaban una herniación probablemente secundaria a otro proceso, por ejemplo, craneosinostosis, lesiones neonatales que hayan requerido la colocación de una VDVP, afectos de médula anclada, o afectos de displasias esqueléticas o síndromes genéticos (por ejemplo, Noonan, Costello, Rubinstein-Taybi...) con dismorfias craneofaciales que pueden asociarse más frecuentemente a herniación amigdalara. También se han excluido pacientes afectos de dismorfia facial evidente o con malformaciones congénitas mayores, pacientes con déficit de hormona de crecimiento y/o retraso de crecimiento (<-3DS) y pacientes afectos de discapacidad intelectual, con o sin diagnóstico genético específico.

4. Resultados

Se detallan en la tabla 3. Un total de 69 pacientes (37V, 32M) que presentaban descenso amigdalara fueron revisados. Entre éstos, 55 (33V, 22M) presentaban una herniación amigdalara de 5 mm o más y fueron diagnosticados de MC-1 idiopática. Catorce pacientes (4V, 10M) presentaban un descenso entre 3 y 4,9 mm y fueron catalogados de ectopia amigdalara.

Tabla 3. Características de los pacientes incluidos en el estudio

Pacientes con herniación amigdalara	Número (% varones)	Edad al diagnóstico (media (rango))	Años de seguimiento (media (rango))	Sintomáticos por MC-1	Mm de herniación máxima (media (rango))	Reconstrucción de FCP
MC-1 idiopática	55 (60%)	V: 8,9 (1-16) M: 8,6 (2-15)	5 (0,5-14)	23/55 (42%) (19/55 (35%) al diagnóstico)	11 mm (5-27)	20/55 (36%)
Ectopia amigdalara	14 (28%)	10,1 (2-16)	3,7 (0,5-10)	3/14 (21%)	4,3 mm (3,3-4,9)	0

4.1. Malformación de Chiari tipo 1 idiopática

4.1.1. Manifestaciones clínicas

Un total de 55 pacientes (33V, 22M) cumplían criterios de MC-1 (herniación amigdalara media: 11 mm; rango: 5-27 mm), con una edad media al diagnóstico de 8,8 años (rango: 1-16).

Clínica al diagnóstico:

Las razones para realizar la RM craneal que llevó al diagnóstico fueron estudio de cefaleas en 19 casos, hallazgo incidental en el contexto de exploración de otras patologías o por síntomas/signos no claramente atribuibles a MC-1 en 22 casos, trastornos motrices en 4 casos, detección por estudio de familiares con MC-1 en 3 casos, escoliosis en 3 casos y otra sintomatología en los 4 casos restantes.

Entre los pacientes sintomáticos, la media de clínica hasta el diagnóstico fue de 1,6 años (rango: 1 semana-6 años).

Entre los 19 pacientes con cefaleas (14V, 5M; edad media 10,7 años (rango: 2,5-15), 8 presentaban localización occipitocervical (6V, 2M), 6 cumplían criterios de migraña (6V,0M) y 5 de cefaleas tensionales (2V,3M) según la clasificación de la International Headache Society (IHS-2) ("ICHD 2 International classification of headache disorders (second edition).," n.d.). La herniación media detectada en estos pacientes fue de 12 mm (rango: 7-27 mm).

En 22 pacientes se realizó un diagnóstico de MC-1 por hallazgo incidental (11V, 10M; edad media: 8,4 (rango: 2-16), la herniación media en estos pacientes fue de 11,5 mm (rango: 5-20). En 4 de ellos se detectó la MC-1 al realizar TC craneal por TCE, en 4 durante el estudio etiológico de epilepsia, en 3 durante estudios por endocrinología (pubertad precoz en 1 y talla baja en 2, no debida a déficit de GH), en 2 por trastorno de aprendizaje, en 2 durante estudios oncológicos (neuroblastoma cervical y linfoma frontal) y en 1 se detectó papiledema tras traumatismo ocular. Otras causas de realización fueron hemangioma capilar facial, otorrea crónica, macrocefalia, deformidad de Klippel-Feil-Sprengel y aparición de una mancha gris en campo visual derecho transitoria (con todos los estudios oftalmológicos y de campimetría normales). Una paciente presentó una clínica neurológica de paresias de extremidades que inicialmente se atribuyó a la MC-1, aunque un estudio más detallado determinó que además la paciente presenta una neuropatía sensible a presiones (tomacular), que es la responsable de sus paresias. No obstante, presenta una siringomielia leve en C2, y además, 7 años tras el diagnóstico ha iniciado una clínica de tinnitus, que sí se atribuye a su MC-1 (con 22 mm de herniación).

Cuatro pacientes (2V,2M) debutaron en forma de trastornos motores. Dos de ellos presentaron una impotencia funcional con debilidad y dolor intermitente de una extremidad (ESD, EID), un paciente presentó un deterioro progresivo de la función motriz de la mano derecha de varios años de evolución con mayor deterioro en el año previo al diagnóstico de la MCI. La última paciente presentó una parálisis facial periférica y 20 meses después otra contralateral, acompañadas de acúfenos en oído izquierdo. La herniación media de estos pacientes fue de 10,2 mm (rango: 5-18).

Los 3 casos detectados a raíz de estudio familiar de MC-1 fueron 2 hermanos gemelos dicigotos de 4 años y medio, cuya hermana mayor se había diagnosticado a los 8 años a raíz de un estudio por mareos. El otro caso fue la hermana gemela dicigota de 6 años de una paciente con déficit de GH en la que se detectó incidentalmente una MC-1 a los 5 años. La herniación media de estos pacientes fue de 8 mm (rango: 6-9). Estos pedigreos familiares se detallarán en la sección de bases genéticas de este estudio.

Tres pacientes (2V,1M) debutaron con escoliosis por MC-1 y siringomielia a los 4, 4,5 y 9 años. Presentaban una herniación media de 8,3 mm (rango: 5-10).

Una paciente debutó a los 10 años en forma de diplopia ocasional con esfuerzos físicos extenuantes, una paciente de 8 años presentó mareos y sensación de inestabilidad, una niña de 5 años presentaba una vejiga neurógena y un chico de 15 años debutó con pérdida de agudeza visual subaguda en ojo izquierdo por hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia obstructiva. Estos pacientes presentaban una herniación media de 12 mm (rango: 6-22).

Evolución clínica posterior:

El tiempo medio de seguimiento clínico de nuestros pacientes ha sido de 5 años (rango: 0-15). De los 55 pacientes, 11 de ellos tienen 1 solo estudio de RM.

-Evolución de las cefaleas:

Occipitales: entre los 8 pacientes con cefaleas occipitales, en 4 pacientes fueron empeorando progresivamente y apareció otra clínica relacionada con la MC-1, como vértigo, dolores en EEII y disatria, que requirió cirugía y tras ésta todos quedaron asintomáticos. En 2 pacientes empeoraron las cefaleas durante 3-6 meses y después desaparecieron y no han requerido cirugía. En 2 pacientes persistieron unos meses hasta desaparecer espontáneamente, aunque se intervinieron por presentar siringomielia y alteraciones en pruebas funcionales. En una de ellas esta desaparición de la clínica se correlacionó en el tiempo con un empeoramiento del descenso amigdalario de 14 mm a 22 mm y aparición de siringomielia en C2. Uno de los pacientes que debutó con cefaleas de localización occipital sufre un trastorno de espectro autista leve y el cuadro fue difícil de catalogar los primeros meses debido a la ausencia de lenguaje, el trastorno de conducta basal y las frecuentes estereotipias que presentaba. Esto motivó la consulta con varios profesionales por episodios recortados de irritabilidad y movimientos estereotipados a partir de los 2 años y medio. Finalmente, una anamnesis detallada y la observación de los vídeos aportados por la familia durante los episodios, mostraron episodios desencadenados por actividad física, con

cara de dolor y movimientos que consistían en tocarse la cabeza y la zona del cuello, muy distintas a las estereotipias habituales en los trastornos de espectro autista. Posteriormente, el paciente desarrolló lenguaje rudimentario y aprendió a señalarse la parte posterior de la cabeza y decir “pupa”.

Migrañas: Entre los 6 pacientes con cefaleas migrañosas, 3 (dos de ellos con historia familiar de migraña), tuvieron que ser intervenidos de MC-1 por otra clínica añadida, y las cefaleas siguieron su curso habitual paroxístico en todos los pacientes, tanto los intervenidos como los que siguen control clínico.

Tensionales: Entre los 5 pacientes con cefaleas de características tensionales, dos pacientes tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente por presentar otra afectación añadida y las cefaleas desaparecieron. En el resto las cefaleas mejoraron o desaparecieron durante el seguimiento.

- Evolución de las otras manifestaciones:

Entre los 22 pacientes con diagnóstico de MC-1 por hallazgo incidental, 1 ha presentado clínica ocasional de cefalea occipital y episodios de inestabilidad leve y 3 tuvieron que intervenir quirúrgicamente, por aparición de otros hallazgos (en dos de ellos siringomielia), aunque persistían asintomáticos.

Entre los 4 pacientes con debut de trastornos motrices, dos requirieron una reconstrucción de FCP y en otro remitió la sintomatología tras la colocación de una VDVP por hidrocefalia obstructiva y está pendiente de ampliación de FCP.

Ninguno de los 3 pacientes detectados en el estudio familiar ha requerido intervención y están asintomáticos.

Los 3 pacientes que debutaron con escoliosis requirieron intervención quirúrgica de descompresión de fosa posterior. En una paciente se detectó a los 4 años una levoescoliosis torácica de 12º, a raíz de un torticollis agudo derecho, y presentaba una siringomielia extensa de C5 a T10. Un año después de la cirugía mejoró mucho la escoliosis (tras la IQ se alineó completamente). A los 2 años de la intervención se objetivó una pérdida de espacio adquirido en la RM y reapareció la escoliosis (11º), con PESS de EESS alterados y aumento de la cavidad (C5-D4 mas globuloso). A los 10 años presenta una escoliosis en T2-T11 de 20º y T11-L3 de 10º, y una escápula izquierda alada y ascendida. Un paciente debutó a los 4 años y medio con MC-1 y siringomielia de C3 a T3, que requirió descompresión de FCP, que mejoró la siringomielia, y la escoliosis permaneció estable. A los 19 años presenta curvas escolioticas <25º no evolutivas (T7-T12: 21º y T12-L4: 21º) y sólo requiere ortesis nocturna. Un paciente de

otro centro había debutado con una escoliosis dextroconvexa a los 9 años y se diagnosticó de MC-1 y siringomielia, y se realizó cirugía de FCP en su centro de origen. A los 15 años acudió a nuestro centro por tetraparesia progresiva, detectándose signos de aislamiento de 4º ventrículo y siringomielia holomedular que evolucionó a atrofia medular difusa y que mejoró levemente tras artrodesis.

En total, 9/55 (16%) pacientes presentaron durante la evolución un empeoramiento franco de la clínica inicial o añadieron clínica distinta relacionada con la MC-1, lo que motivó la indicación de cirugía descompresiva. Por otra parte, ningún paciente con detección incidental presentó clínica nueva relacionada con la MC-1 durante el seguimiento que requiriera intervención quirúrgica y en los únicos 3 intervenidos quirúrgicamente fue debido a siringomielia o alteración de pruebas complementarias. Sólo un paciente con detección incidental en TC por TCE presentó posteriormente un episodio de cefalea occipital y 2 episodios de inestabilidad, pero actualmente está asintomático.

Sólo 2 pacientes presentaron una mejoría espontánea de la herniación amigdalor: un paciente presentaba una herniación de 8 mm a los 10 años y a los 14 años había disminuido a 4 mm. Otra paciente presentó una herniación de 9 mm a los 10 años y a los 15 años había disminuido hasta 5 mm. En ninguno de los 2 casos se asoció a una desaparición de la sintomatología, ya que el primer caso seguía con la misma sintomatología de cefaleas leves y hiperreflexia y dismetría leves izquierdas y el segundo caso seguía presentando cefaleas y mareos. No obstante, esta última paciente había presentado en el debut episodios de acúfenos y 2 paresias faciales que no se repitieron en los años siguientes.

En la tabla 4 se recogen las manifestaciones clínicas globales y principales hallazgos de la exploración neurológica de los pacientes con MC-1 idiopática de nuestro estudio.

Tabla 4. Características clínicas y de exploración de los 55 pacientes con MC-1 idiopática

Hidrocefalia	4 (7%)
Hipertensión intracraneal sin hidrocefalia, que haya requerido VDVP	3 (5%)
Siringomielia	15 (27%)
Escoliosis	6 (11%) (levoconvexa o doble curva: 4)
Cefaleas atribuidas a MC-1	11 (20%) Occipitales: 9 (8 al debut, 1 en evolución) Que aumentan con tos y maniobras de Valsalva: 6

	Tensionales que desaparecen tras cirugía: 2
Cervicalgia	3 (5%)
Mareos	2 (4%)
Alteraciones audición (incluye acúfenos)	3 (5%)
Inestabilidad/ataxia (incluye Romberg positivo)	3 (5%)
Nistagmus	2 (vertical: 1) (4%)
Alteraciones visuales	2 (pérdida de agudeza visual por atrofia óptica, diplopia episódica) (4%)
Fatiga	1 (2%)
Debilidad motora	6 (facial en un caso, 1 paraparesia, 1 tetraparesia, 3 monoparesias de extremidades) (11%)
Atrofia musculatura	3 (dos en hemilengua, uno en ESD) (5%)
Fasciculaciones	1 (hemilengua) (2%)
Hiperreflexia	6 (11%)
Alteraciones de la marcha	6 (11%)
Disfonía	1 (2%)
Disfagia (incluye atragantamientos frecuentes y disminución del reflejo nauseoso)	2 (4%)
Pérdida sensitiva	4 (7%)
Parestesias	EESS: 1 (2%)
Dolor en extremidades	3 (EESS: 2; EEII: 1) (5%)
Alteración del ritmo respiratorio durante el sueño	2 (4%)
Trastornos miccionales	1 (2%)

4.1.2. Exploraciones complementarias

RM craneal: todos los pacientes de nuestra serie tienen al menos realizada una RM craneal. Los informes radiológicos siempre informan del descenso amigdalario y la presencia de malformaciones óseas claras, como odontoides retrocurva (sin especificar el ángulo de retroflexión/retroversión del proceso odontoides), invaginación basilar, platibasia o fusión cervical o cervico-occipital. En la segunda parte de este trabajo se han realizado medidas morfométricas en todas las RM disponibles.

RM medular: Quince (8V,7M) de 55 pacientes (27%) presentaron siringomielia. De los 55 sólo 31 tenían estudio completo medular, por lo que podría estar presente en algún otro paciente y no haberse detectado, aunque ninguno presentaba escoliosis ni alteraciones sensitivas. En 7 pacientes la siringomielia era cervical (en 3 de ellos sólo leve en C2), en 6 cervicotorácica y en dos holomedular. En uno de los pacientes con localización cervical, el

aspecto era de mielomalacia centromedular. Doce de los 15 fueron intervenidos quirúrgicamente.

TC charnela con angiografía: La TC de charnela permite una mejor visualización anatómica ósea de la zona de charnela que puede ser importante tanto desde el punto de vista etiológico como para decisiones terapéuticas. Veinticuatro pacientes tenían un TC de charnela con angiografía y se encontraron alteraciones de charnela ósea en 14. La odontoides retrocurva fue el hallazgo más frecuente, en 13 pacientes. Dicha malformación fue la única referida en 6 de estos pacientes y en los 7 restantes se añadían otros hallazgos: 2 pacientes presentaban además lateralización odontoidea, uno a la derecha y otro a la izquierda. En 2 pacientes se informó además un clivus hipoplásico en uno y de una escama occipital corta en otro. Se detectó invaginación basilar en 3 pacientes (y en uno de ellos había también platibasia y una fusión de la parte anterior de C1 con la base del occipital). La paciente sin odontoides retrocurva era una paciente con un síndrome de Klippel-Feil con malformación de Sprengel.

Es interesante remarcar que en 2 pacientes se detectó una banda fibrosa gruesa que unía el occipital y C1 y que se resecó en la cirugía. Esta anomalía no fue detectada en las exploraciones de neuroimagen preoperatorias.

Tabla 5. Anomalías óseas de la charnela occipitocervical (en 14 pacientes)

Odontoides retrocurva	13
Impresión basilar	3 (otro paciente presenta una leve elevación de la odontoides pero no cumple criterios de impresión basilar)
Platibasia	1
Malformación de Klippel-Feil	1 (con malformación de Sprengel asociada)
Otras malformaciones de charnela occipitocervical	1 fusión de parte derecha de arco anterior C1 con base del occipital, 2 odontoides lateralizadas (también retrocurvas) (1 a derecha y otra a izquierda)

Siete pacientes mostraron alguna alteración vascular a nivel de la circulación posterior: Dos arterias cerebrales posteriores (ACP) de origen fetal (derecha e izquierda), una hipoplasia de arteria comunicante posterior (ACoP) izquierda, una hipoplasia de arteria vertebral derecha, una asimetría de arterias vertebrales, una PICA de gran calibre y la paciente con síndrome de Klippel-Feil mostraba una verticalización del segmento inicial de la arteria subclavia izquierda paralela a la salida de la arteria carótida común (ACC izquierda) para

dirigirse a su posición anatómica normal, justo después de la salida de la arteria vertebral, con una angulación pronunciada.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATS)

Este estudio se ha realizado en 32 de los 55 pacientes (58%). El resultado fue normal en 29 casos y anormal en 3 (9%). Los 3 resultados anormales se encontraban dentro de los 28 pacientes sintomáticos por MC-1 con PEATs (11%). Una paciente de 16 años con una herniación amigdalárica de 22 mm y muy leve siringomielia en C2, con la única clínica de tinnitus ocasionales, presentaba desde el oído izquierdo un potencial más lento en tronco (Intervalo I-V) que en lado derecho, aunque la morfología, amplitud y latencias se encontraban dentro de límites de normalidad. Un paciente de 15 años y herniación de 10 mm, sin siringomielia, presentó un registro también dentro de la normalidad en valores absolutos pero con latencias de las ondas III y V más prolongadas en el oído izquierdo, condicionando un mayor tiempo de conducción central a expensas del aumento del intervalo I-III. Esta alteración persistía tras la cirugía de descompresión de FCP. Por último, los PEATS de un paciente de 3 años portador de VDVP, con una herniación de 18 mm y en situación de disfunción valvular, mostraron una afectación bilateral, con alargamiento del tiempo de conducción, peor en el lado derecho. Además, la onda V desde lado izquierdo era de menor voltaje.

Potenciales evocados somatosensoriales (PESS)

A 31 pacientes de 55 (56%) se les había realizado PESS. Todos tenían estudio de EESS y EEII, excepto 7 pacientes cuya exploración se limitaba a EESS. El resultado fue completamente normal en 18 pacientes. De los 13 pacientes (42%) con alteraciones, 7 pacientes presentaban latencias alargadas (2 en EESS y EEII, 2 en EESS (1 bilateral y 1 izquierdo) y 3 en EEII (2 bilateral, 1 derecho), 4 pacientes presentaban disminución de la amplitud sin alteración de latencias (2 bilaterales, 1 en EID y otro en EEII) y 2 pacientes presentaban alteración tanto de amplitud como de latencias en las 4 extremidades. De los 13 pacientes con alteraciones, 11 fueron sometidos posteriormente a descompresión de FCP.

Polisomnografía (PSG) nocturna

A 30/55 pacientes (54%) se les había realizado al menos 1 PSG nocturna. En 9 pacientes la prueba fue completamente normal y en 2 se detectó una roncopatía simple. Entre los 19 pacientes restantes se detectaron alteraciones respiratorias en 12 pacientes, trastornos de la arquitectura o eficiencia del sueño en 10 pacientes, alteraciones en el trazado EEG en 5, parasomnias en 2 y movimientos anormales en otros 2.

Las alteraciones respiratorias consistieron en síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño (SAHOS) en 7 pacientes: éste era de grado leve-moderado en 6 pacientes y en otra paciente era grave. Un paciente presentaba una hipertrofia de cornetes con desviación del tabique nasal y 4 pacientes presentaban también un componente obstructivo periférico de hipertrofia adenoidea-amigdalina. Ninguno de ellos mostró paresias de cuerdas vocales u otras alteraciones sugestivas de disfunción neurológica en la exploración otorrinolaringológica (ORL). Tres de los pacientes con SAHOS fueron sometidos a descompresión de fosa posterior y todos presentaban otra clínica acompañante. En 2 de ellos (con SAHOS leve) mejoró claramente el ronquido y no tienen PSG de control. En otro paciente (con SAHOS grave) y componente de hipertrofia amigdalina, macroglosia y obesidad, persistía el SAHOS grave a los 6 meses tras cirugía, que mejoró mucho tras pérdida de peso y reeducación postural (dormir en decúbito lateral en lugar de en supino). En 3 pacientes se objetivó un síndrome de apneas-hipopneas centrales (SAHCS), y en dos una afectación mixta SAHOS/SAHCS. En estos 5 últimos pacientes el trastorno PSG se atribuyó directamente a la MC-1. Cuatro de estos pacientes tenían un control de PSG a los 6 meses de la intervención quirúrgica: en dos de ellos desaparecieron las apneas y en los otros dos mejoraron en número e intensidad. El paciente restante lleva una VDVP y está pendiente de intervención. En 2 pacientes se detectaron problemas de ventilación: uno de ellos presentaba hipercapnia nocturna con un valor medio de CO₂ de 50,5 mmHg (en NO-REM: 63,1 y en REM: 52,5) y permaneció con valores >50 mmHg durante el 59,9% del sueño. En otro paciente se detectó una tendencia a la hipercapnia pero sin cumplir criterios de hipoventilación, con una CO₂ basal de 43 y en sueño de 48,8 mmHg, con un 7,8% del tiempo presentando valores de CO₂>50 mmHg. Ambos pacientes han sido sometidos a intervención quirúrgica de descompresión de FCP, pero no se ha realizado control PSG.

Entre los trastornos de la arquitectura/eficiencia del sueño lo más frecuente fue una baja eficiencia de sueño a expensas de vigilia intrasueño y microdespertares, que se detectó en 5 pacientes. Otros 4 pacientes presentaron una disminución del % de sueño REM y un paciente presentó simultáneamente las 2 alteraciones comentadas.

Entre las alteraciones del EEG encontradas, 1 paciente era epiléptico y se detectaron anomalías focales relacionadas con su epilepsia rolándica. En 2 pacientes, uno de ellos afecto de TDAH, se detectaron anomalías epileptiformes focales (frontal derecho y temporal derecho), sin que hubieran presentado nunca crisis epilépticas. Dos pacientes presentaron anomalías no epileptiformes. Uno de ellos, afecto de una dilatación ventricular secundaria a la MC-1, y que requirió VDVP, presentaba en vigilia y sueño superficial signos de disfunción neuronal en ambas regiones temporales, de forma asíncrona y sin un claro predominio

hemisférico. El otro paciente presentaba signos de disfunción neuronal, de carácter inespecífico y probable origen en estructuras profundas, con mayor expresividad en regiones fronto-temporales de ambos hemisferios, en vigilia y sueño superficial, en un registro 1 año tras la cirugía de descompresión de FCP.

Dos pacientes presentaron parasomnias NO-REM. En un caso fue un despertar confusional en sueño profundo y en el otro una parasomnia consistente en una reacción de despertar anómalo desde sueño lento profundo (estado IV), caracterizada por la presencia de hipersincronía a 2 Hz, de elevada amplitud y mayor expresividad en regiones anteriores y medias, de 40 segundos de duración, que se acompañó de incorporación del paciente y lenguaje en la PSG realizada 1 año tras cirugía descompresiva, que objetivaba también una desaparición del SAHCS que presentaba previo a la intervención.

Dos pacientes presentaron movimientos periódicos de las piernas (MPP) frecuentes. Uno de ellos presentó un índice de MPP de 23,3 (índice con microdespertares de 14,4) y la otra paciente un índice de MPP de 6 (índice con microdespertares de 6). No constaba en la historia de ninguno de los pacientes si este índice de $MPP > 5$ /hora se acompañaba de otros criterios como historia familiar o presencia de molestias en las piernas en vigilia que permitieran catalogar el cuadro clínico de un síndrome de piernas inquietas.

4.2. Pacientes con ectopia amigdalor

4.2.1. Manifestaciones clínicas

Catorce pacientes (4V, 10M) presentaron ectopia amigdalor, con una media de descenso amigdalor de 4,3 mm (rango: 3,3 -4,9 mm). La edad media fue de 10,1 años (rango: 2-16). El motivo de la realización de la RM craneal fue cefalea en 10 pacientes. En 7 pacientes las características fueron típicas de cefalea primaria: cefaleas tensionales en 3 y migrañas en 4. Posteriormente todos ellos han presentado una evolución que ha permitido catalogarlos como afectos de cefaleas primarias, sin relación con la herniación amigdalor. En 3 pacientes las cefaleas estaban localizadas en región occipitocervical y en uno de ellos aparecían o empeoraban claramente con maniobras de Valsalva. El tiempo de clínica en cada caso hasta que fueron diagnosticados fue de 6 meses, 1 año y 16 meses). Una de estos pacientes presentó además, años después, mareos y vértigos. El motivo de realización de neuroimagen en los otros 4 pacientes fueron crisis epilépticas en 2 (uno con epilepsia focal temporal izquierda y el otro con crisis sintomáticas durante el tratamiento de una LAL-B), la aceleración de perímetro cefálico en los últimos 6 meses en un paciente de 2 años y por último, un estudio familiar, por ser hermana de una paciente con MC-1. Uno de los pacientes asintomáticos en que se detectó la ectopia de 4,3 mm a raíz de un estudio por epilepsia, presentaba una siringomielia D7-D9,

que se ha atribuido a la alteración de la circulación de LCR por la ectopia amigdal, aunque 1 año después del diagnóstico no presenta escoliosis ni otra clínica neurológica atribuible a la siringomielia y actualmente está pendiente de realizar una nueva neuroimagen y unos PESS.

El tiempo medio de seguimiento evolutivo de estos pacientes ha sido de 3 años y 8 meses (rango: 6 meses-10 años). De los 3 pacientes con clínica atribuible a la ectopia amigdal, a 2 de ellos se les ha realizado nuevas pruebas de imagen. En un caso, sigue igual en un control a los 2 años y las cefaleas han disminuido y el otro caso presenta varios controles de RM hasta los 20 años, en que la neuroimagen persiste igual pero la clínica ocasional de cefaleas y mareos persiste, aunque mucho más leve que en la adolescencia, cuando se realizó el diagnóstico.

4.2.2. Exploraciones complementarias

RM craneal: Los 3 pacientes sintomáticos por la herniación amigdal presentaban una media de ectopia de 4,3 mm (rango: 4,1-4,8) con discreta alteración de la circulación de LCR. La herniación del paciente con siringomielia era de 4,3 mm. Ningún paciente presentó ventriculomegalia. El paciente de 2 años con aceleración de perímetro cefálico a partir de los 18 meses, presentaba unos ventrículos en el límite alto de la normalidad (índice de Evans de 0,27). En uno de los pacientes con cefaleas occipitocervicales, se detectó una hipoplasia de la arteria vertebral izquierda.

RM medular: se realizó en 6 pacientes y sólo fue anormal en el paciente asintomático en estudio por epilepsia que presentó una siringomielia D7-D9, con una herniación de 4,3 mm.

TC de charnela: se realizó en 3 pacientes, y sólo mostró alteraciones en la paciente detectada por estudio familiar, que presentaba una fusión de cuerpos y arco posterior de C2-C3 en lado derecho, una herniación de 4,9 mm y una escama occipital corta y horizontalizada. Su hermana, afecta de MC-1 con siringomielia, no presentaba esta alteración de segmentación.

Potenciales evocados: A los 3 pacientes que presentaron clínica de cefaleas sugestivas de herniación amigdal se les realizaron potenciales evocados. Los PEATs fueron normales en todos los pacientes y los PESS fueron normales en uno y anormales en 2: uno presentó una respuesta cortical de bajo voltaje en los 2 hemisferios (potencial N20 en la región parietal contralateral de <1 microV) y el otro una latencia alargada desde pierna derecha, con resultados normales en el resto de extremidades. A parte de los 3 pacientes descritos, se realizaron PEATs a 3 pacientes y PESS a 2 pacientes, que fueron normales.

Polisomnografía nocturna: A los 3 pacientes que presentaron clínica de cefaleas sugestivas de compresión por la herniación amigdal se les realizó esta prueba. En 1 caso fue

normal, otro presentó una roncopatía simple y en el último se detectó una baja eficiencia de sueño con un despertar precoz y disminución del porcentaje de sueño REM. La prueba se realizó a 2 pacientes más y fue normal.

5. Discusión

5.1. MC-1 idiopática

5.1.1. Manifestaciones clínicas

La clínica principal descrita en series pediátricas se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Series clínicas de pacientes pediátricos con MC-1

Autores y año de publicación	Pacientes	Principales hallazgos clínicos
Dauser y col., 1988	7 casos en <12 años (todos quirúrgicos)	Todos sintomáticos y todos requirieron cirugía. Gran prevalencia de hidrosiringomielia asociada y síntomas motores
Dyste y col., 1988	16 casos en <20 años (media: 11 años) (todos quirúrgicos)	Todos sometidos a descompresión de FCP Debut más frecuente: déficit motor en 56%, dolor en 38% y pérdida sensitiva en 25%
Dure y col., 1989	11 casos <16 años (todos quirúrgicos)	Todos sometidos a descompresión de FCP. Debut como escoliosis en 4, apnea en 3, cervicalgia en 1, dolor de espalda en 1, tortícolis en 1 y disfunción motriz en 1. Siringomielia en 3
Isu y col., 1990	17 casos en <20 años (todos quirúrgicos y con siringomielia)	Todos intervenidos por siringomielia asociada a MC-1. Al debut: escoliosis en 65%, déficit sensitivo en 100%, escoliosis 85%, debilidad muscular (64%), atrofia muscular (35%) y paresia pc bajos (35%)
Nagib y col., 1994	16 casos (4-14 años) (10 casos: 4-6 años); (7V,9M)	Todos sintomáticos. En orden de frecuencia: escoliosis, déficits motores, déficits sensitivos y cefalea. Apneas del sueño sólo en <6 años
Wu y col., 1999	49 casos <18 años (29V,20M) (revisión de RMs)	Frecuencia estimada de MC-1: 0,9%. 57% asintomático, 50% presentaba anomalías de base de cráneo. Siringomielia en 14% (infraestimado porque la mayoría no tenían RM espinal). Incluye 5 pacientes con craneosinostosis
Genitori y col., 2000	53 casos <18 (32V,21M)	51% asintomáticos (eran los de menor edad (<2 años); 15V, 12 M). Todos permanecieron asintomáticos 1 año después. 26 pacientes sintomáticos (16V, 10M). 16 casos sin siringomielia: debut: 44% cervicalgia, 31% vértigo, cefalea 31%, parestesias 25% 10 casos con siringomielia: debut: 50% parestesias, 40% pérdida sensitiva, 40% dolor cervical, 40% vértigo, 30% escoliosis, cefalea 30%
Aparici y col., 2001	11 casos (2 con NF1)	81% asintomáticos. Evolución de la herniación en tiempo: estable en 6, progresión en 3, disminución en 1 y regresión espontánea en otro
Tokunaga y col., 2001	27 casos con escoliosis y siringomielia, sometidos a IQ	Tras IQ, 50% reducción de tamaño de la cavidad siringomiélica con elevación de amígdalas. Resolución completa en 11%
Pandey y col., 2001	47 casos <16 años sometidos a IQ (26 V,21M)	13/47 casos (28%) presentaron episodios bruscos de pérdida de tono. La media de descenso amigdalor de estos pacientes fue menor (8,8mm) que la de los pacientes sin estos episodios (13, 9mm). Los episodios desaparecieron tras cirugía en todos los pacientes
Greenlee y col., 2002	31 casos <6 años (13V,	Todos sintomáticos: alteración de función orofaríngea en 35% (69% en <3 años), escoliosis en

	18M)	23%, cefalea y dolor cervical en 23%. Exploración física normal solo en 13%. Alteración de ROTs en 68%, escoliosis en 26% y reflejo nauseoso anormal en 13%
Novegno y col., 2008	22 casos <16 años con clínica leve o ausente (8V, 14M)	Hallazgo incidental en 50%. Durante seguimiento 4/11 asintomáticos presentaron dolor cervical (2), cefalea (1) y siringomielia asintomática (1) 11 sintomáticos: inestabilidad de la marcha (1), vértigo (2), dolor cervical/occipital (8) Evolución: empeoramiento en 5/22: 3 requirieron IQ. Mejoría espontánea en 4/22: leve reducción de herniación en 3 y resolución en 1
Trigylidas y col. 2008	61 casos <19 años (32V,29M)	Sintomáticos en 55%. Sintomatología más frecuente: escoliosis (38%) y cefaleas (29%) y déficits motores/sensitivos (26%). Se realizó morfometría de FCP, que mostró un tamaño menor en MC-1
Aitken y col., 2009	51 casos <20 años (género no especificado) (revisión de RMs)	Frecuencia estimada de MC-1: 1%. 63% eran sintomáticos. Cefalea (55%; 6% cefalea occipital) y dolor cervical (12%). Siringomielia en 12%. Vértigo (8%), trastornos sensitivos (6%) y alteración coordinación o ataxia (6%). Cirugía en 15% Ectopia en 19 pacientes (frecuencia estimada: 0,4%): cefaleas en 74% de estos pacientes (severas en 16%; occipital en 11%). Ninguno con forma puntiforme de las amígdalas o compresión de espacios
Strahle y col., 2011	509 casos <18 años (249V,260M)	Estudio centrado en caracterizar siringomielia, que se detectó en 23% (86% en zona cervical). 68% asintomáticos al diagnóstico. IQ en 35% de casos. Las niñas tienden a ser más frecuentemente sintomáticas, presentar una siringomielia asociada y escoliosis. Siringomielia menos frecuente en primeros 5 años de vida
Toldo y col., 2014	33 casos <18 años MC-1 (20H,13M) y 12 casos con ectopia amigdalal (5H,7M)	Estudio centrado en caracterizar las cefaleas. Cefaleas en 73% de los pacientes. Sólo 27% de los casos tienen cefaleas atribuibles a MC-1, que cumplan criterios clínicos de la IHS (International Headache Society). Este tipo de cefalea acompañada de al menos 3 síntomas más atribuibles a MC-1 es altamente predictivo de una herniación importante (>10 mm)
Glenn y col., 2015	17 casos intervenidos de sección de filum terminale por MC-1	Niños con filum terminale grueso o lipomatoso demostraron un grado mayor de descenso de amígdalas cerebelosas. RM postoperatoria no demostró cambios excepto en 1 caso
Ladner y col, 2015 Ladner y col (b), 2015	119 casos <18 años con descompresión de FCP	Cefaleas en 57% (resolución completa tras cirugía en 54%). Estudio centrado en estudios morfométricos (78/119) de angulación posterior de odontoides (se detectó en 81%) y de medida de la línea pB-C2, que mide el grado de compresión ventral en el canal raquídeo. A mayor grado de obstrucción ventral, mejores resultados de resolución de siringomielia y desaparición de cefaleas

En nuestra serie (tabla 4), al igual que en la mayoría de series de la literatura, predominan las cefaleas como forma de debut clínico. Sin embargo, es de remarcar el gran número de pacientes que hemos detectado como hallazgo incidental. Esto es esperable ya que la RM craneal se utiliza cada vez más en la valoración de cualquier síntoma neurológico, así como para estudios de hipófisis en la valoración de talla baja u otras patologías endocrinológicas.

A continuación revisaremos en detalle las distintas presentaciones clínicas descritas en la MC-1, con especial atención a la edad pediátrica y en relación a los hallazgos de nuestra serie:

Cefaleas

Un 28-81% de los pacientes adultos (Pascual et al., 1992)(Milhorat et al., 1999)(Martins et al., 2010)(Bhadelia et al., 2011) presenta cefaleas con características bastante específicas de esta malformación como es la localización occipital-suboccipital y el empeoramiento con maniobras de Valsalva, esfuerzo físico, tos o cambios posturales y que mejora o desaparece con la craneotomía suboccipital. Concretamente la cefalea precipitada por tos se asocia frecuentemente a MC-1 en varios artículos (Bhadelia et al., 2011)(Ertsey and Jelencsik, 2000)(Chen et al., 2009). Sin embargo, muchos pacientes con este tipo de cefalea no mostrarán herniación amigdalor. De hecho, en un estudio de 83 pacientes con cefalea precipitada por tos se encontraron 2 pacientes con MC-1 (Chen et al., 2009). Según un estudio de 30 pacientes con MC-1 (Bhadelia et al., 2011) los pacientes que refieren este tipo de cefalea (30%) presentan diferencias significativas en las características del flujo de LCR (sístole acortada y diástole alargada) en el estudio de cine con contraste de fases respecto a los que no la presentan. Un estudio morfométrico de fosa posterior en pacientes con cefalea primaria precipitada por tos mostró medidas de fosa posterior más pequeñas que en los controles, y aunque ninguno de ellos mostraba herniación amigdalor, sí presentaron una posición más baja de las amígdalas cerebelosas (Chen et al., 2004).

En nuestra serie, el 42% de los pacientes que se estudiaron por cefaleas, presentaron una localización occipital muy sugestiva de MC-1, y el 75% de estos pacientes refería la tos o las maniobras de Valsalva como desencadenante o factor agravante. Esta frecuencia de dolor occipital es mayor que en la serie pediátrica de Aitken y colaboradores (6%)(Aitken et al., 2009), más parecida a la frecuencia de otras series (27-37%)(Wu et al., 1999)(Toldo et al., 2014). Estos datos sugieren que la cefalea suboccipital es más frecuente en la edad adulta, ya que el 81% de los 364 pacientes del estudio de Milhorat y colaboradores presentaba cefalea suboccipital, descrito como una sensación opresiva intensa en la parte posterior de la cabeza que irradiaba al vértex y detrás de los ojos y hacia cuello y hombros. Las cefaleas podían presentar una calidad pulsátil cuando eran intensas pero en general eran no pulsátiles. Una característica distintiva de las cefaleas era su tendencia a acentuarse con el ejercicio físico, las maniobras de Valsalva, la posición de la cabeza y los cambios bruscos de postura. Con pocas excepciones, las cefaleas por MC-1 podían ser clínicamente diferenciadas claramente de otras cefaleas primarias (Milhorat et al., 1999). Dicha serie presenta un predominio marcado de sexo femenino (275 mujeres y 89 hombres)(ratio hombres: mujeres: 1:3,1), que se repite en otras series de la literatura (Speer et al., 2000). Una explicación podría ser una consulta clínica mayor por parte del sexo femenino, el cual presenta más frecuentemente cefaleas, detectándose así más malformaciones asintomáticas o paucisintomáticas en casos de cefaleas

primarias. No obstante, una mayor incidencia de sexo femenino en los casos con agregación familiar apoya la hipótesis de que otros factores genéticos u hormonales juegan un papel en la expresividad de la enfermedad (Milhorat et al., 1999)(Speer et al., 2000)(Schanker et al., 2011). Es importante remarcar que la mayoría de series pediátricas con MC-1, a diferencia de las series de adultos, no muestran una preferencia por el sexo femenino, sino una ratio parecida o levemente a favor del sexo masculino (Pandey et al., 2001)(Toldo et al., 2014)(Ladner et al., 2015b). Este aspecto de género en relación a la MC-1 se tratará más adelante, en el apartado de estudio de bases genéticas en casos con agregación familiar, en el subapartado de expresividad variable.

La MC-1 se ha descrito asociada a otro tipo de cefaleas como la migraña crónica (al menos 15 días/mes durante 3 meses, no atribuible a abuso de analgésicos) (Kaplan and Oksuz, 2008a) que presentó una frecuencia del 11% en un grupo de 73 pacientes con MC-1, 3 veces mayor que en la población general. Comparado con controles afectos de migraña crónica sin MC-1, estos pacientes presentaban un inicio más temprano de la sintomatología, mayor frecuencia de cefaleas, mayor intensidad del dolor de base y mayor exacerbación con la actividad física. En nuestro grupo de pacientes, ninguno mostró características de migraña crónica y todos ellos cumplían criterios de migraña episódica y siguieron un curso paroxístico que parecía independiente de la MC-1, ya que persistió también en los pacientes que fueron sometidos a descompresión de FCP. Sin embargo, es interesante destacar el sesgo a favor de sexo masculino (6/6 (100%)) en nuestros pacientes con MC-1 y migraña, ya que la migraña es más frecuente en el sexo femenino. Este hallazgo podría indicar que una fosa posterior pequeña puede exacerbar la sintomatología migrañosa en pacientes de sexo masculino o que las cefaleas por MC-1 pueden presentarse como una fenocopia de migraña, principalmente en los varones.

Aunque ninguno de nuestros pacientes mostró una localización facial del dolor, la MC-1 puede producir cefaleas de localización facial parecidas al cluster (Seijo-Martinez et al., 2004)(Peñarrocha et al., 2001). Se ha descrito un paciente que presentaba dolor facial continuo sobre el que se producían exacerbaciones compatibles con neuralgia de trigémino y cluster (Peñarrocha et al., 2001) y una paciente con hemicránea paroxística y neuralgia trigeminal ipsilaterales (Monzillo et al., 2007). Existen más de 20 casos en la literatura de neuralgia de trigémino secundaria a MC-1, que suele afectar como mínimo a la 3ª rama (Papanastassiou et al., 2008)(Gnanalingham et al., 2005)(Chakraborty et al., 2003), aunque también se ha descrito circunscrito a la primera (Caranci et al., 2008). En estos casos se consigue la desaparición completa del dolor tras tratamiento quirúrgico en más de 2/3 de los pacientes. También se han descrito casos bilaterales (Than et al., 2010)(Vince et al., 2010) y en

niños (Ivañez and Moreno, 1999). Raramente, la MC-1 puede provocar una neuralgia glossofaríngea, con localizaci3n del dolor en zona faríngea y oído (Sieben et al., 1971)(Yglesias et al., 1996)(Kanpolat et al., 2001)(Aguiar et al., 2002)(Ruiz-Juretschke et al., 2012)(Li et al., 2012). También se ha descrito un caso en una paciente de 14 años con 6 años de evoluci3n de una cefalea unilateral suboccipital acompañada de adormecimiento ipsilateral de la lengua, que aparecía con los giros bruscos del cuello. Esta clínica es compatible con un síndrome cuello-lengua y se postula que en algunos casos este tipo de dolor puede estar causado por una herniaci3n amigdalar (Wong et al., 2008).

La frecuencia de MC-1 en varios grupos de pacientes pediátricos evaluados por cefalea a los que se realiz3 neuroimagen se encuentra entre 2,7 y 5,8% (Bass NE, Ruggieri PM, Cohen BH, Rothner AD, Zepp R, Patel N., 1995)(Lewis and Dorbad, 2000)(Schwedt et al., 2006). Como han mostrado nuestros pacientes, en muchos casos, s3lo la evoluci3n al cabo de los años podrá definir la causa última de la cefalea. Por ejemplo, en pacientes con cefaleas primarias, tensionales y/o migrañosas las cefaleas persistirán tras la descompresi3n de fosa posterior, aunque los otros síntomas debidos a la MC-1 puedan desaparecer o mejorar. Por otro lado, una desaparici3n clara de las cefaleas inmediatamente tras cirugía ir a favor de la MC-1 como causa directa de éstas, aunque cumplan criterios clínicos de cefaleas primarias. Un aspecto desconocido hasta el momento es la posible influencia de la MC-1 sobre la gravedad y frecuencia de las cefaleas primarias, pero hay aspectos importantes a tener en cuenta, como la alteraci3n de la dinámica de LCR o la mayor frecuencia de trastornos del sueño, que pueden empeorar la clínica de un paciente que sufra, por ejemplo, una migraña de base.

Un aspecto especialmente importante de las cefaleas sintomáticas, en este caso por MC-1, en niños preverbales o en pacientes con retraso psicomotor o trastorno del espectro autista (TEA) es la dificultad para su diagn3stico, como demuestra nuestro paciente afecto de TEA. Un estudio detect3 9 MC-1 entre 125 pacientes afectados de TEA (7%). Cinco de ellos eran sintomáticos, presentando principalmente cefaleas e irritabilidad y requirieron cirugía descompresiva que mejor3 claramente los síntomas (Jayarao et al., 2015). Es importante incluir las cefaleas en el diagn3stico diferencial en caso de llanto o irritabilidad persistentes de causa desconocida en pacientes muy j3venes y en niños con discapacidad intelectual y/o TEA. Se ha publicado el caso de un paciente en el que se diagnostic3 al año de vida una MC-1 por llanto persistente, que requiri3 cirugía. Dicho paciente presentaba episodios de llanto intenso inconsolable desde las 2 semanas de vida y que inicialmente fueron catalogados de c3licos del lactante, pero no desaparecieron en los primeros meses y ocurrían varias veces durante la noche. Dichos episodios desaparecieron de forma completa tras la cirugía (Listernick and Tomita, 1991).

Sólo existe un estudio que haya evaluado específicamente las características de las cefaleas en la MC-1 en una serie pediátrica (Toldo et al., 2014), clasificándolas según los criterios ICHD-II de la International Headache Society (IHS) (“ICHD 2 International classification of headache disorders (second edition).” n.d.). El 73% de los pacientes de dicho estudio presentaba cefaleas, pero sólo 27% de los casos presentó cefalea atribuible a MC-1 según criterios clínicos de la IHS. Este tipo de cefalea acompañada de al menos 3 síntomas más atribuibles a MC-1, es altamente predictiva de una herniación importante (>10 mm).

Tabla 7. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuible a MC-1 según la IHS (International Headache Society)

<p>ICHD-II</p> <p>7. Cefalea atribuida a trastornos intracraneales no vasculares</p> <p>7.7. Cefalea atribuida a MC-1</p> <p>Criterios diagnósticos:</p> <p>A. Cefalea caracterizada por al menos uno de los criterios siguientes y que cumpla el criterio D:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Precipitada por tos o maniobras de Valsalva 2. Duración de horas a días occipital o suboccipital 3. Asociada a síntomas o signos de disfunción del tronco encefálico, el cerebelo o la médula cervical <p>B. Herniación amigdalар definida por uno de los siguientes hallazgos en la RM craneal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Descenso de ≥ 5 mm de las amígdalas cerebelosas 2. Descenso de > 3 mm de las amígdalas cerebelosas más uno de los siguientes indicadores de compromiso de espacio en la unión craneocervical: <ol style="list-style-type: none"> a. Compresión de los espacios subaracnoideos posteriores y laterales del cerebelo b. Altura reducida del supraoccipucio c. Verticalización del tentorio d. “kinking” o acodamiento del bulbo raquídeo <p>C. Evidencia de disfunción de los elementos neurales de la fosa posterior, basada en al menos 2 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas y signos otoneurológicos (por ejemplo, mareo, desequilibrio, sensación de alteración en la presión intraoítica, hipoacusia o hiperacusia, vértigo, nistagmus vertical hacia abajo, oscilopsia) 2. Síntomas visuales transitorios: fopsias, visión borrosa, diplopia o déficits transitorios de campo visual 3. Demostración de signos clínicos relevantes localizadores de compromiso a nivel de tronco <p>D. La cefalea se resuelve en los primeros 3 meses tras la reconstrucción exitosa de la FCP</p>
<p>ICHD-III (2013)</p> <p>7.7. Cefalea atribuida a MC-1</p> <p>Descripción:</p> <p>Cefalea habitualmente occipital o suboccipital, de corta duración (normalmente menos de 5 minutos) y provocada por tos u otras maniobras de Valsalva</p> <p>Criterios diagnósticos:</p> <p>A. Cefalea que cumple el criterio C</p> <p>B. Demostración de MC-1</p> <p>C. Evidencia de causa demostrada al menos por 2 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a) cefalea que se ha desarrollado en relación temporal a la MC-1 b) cefalea que se resuelve en los 3 meses siguientes a cirugía

<p>2. Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) precipitada por tos u otras maniobras de Valsalva b) occipital o suboccipital c) duración menos de 5 minutos <p>3. La cefalea se asocia otros síntomas de disfunción de estructuras neurales a nivel de unión craneocervical</p> <p>D. No mejor explicada por otra entidad de la ICHD-3</p>
<p>Notas:</p> <p>1. El diagnóstico de MC-1 requiere un descenso de 5 mm o de 3 mm si se acompaña de compresión de los espacios subaracnoideos en la unión craneocervical, una disminución de la altura del supraoccipital, una verticalización del tentorio o un acodamiento (“kinking”) del bulbo</p> <p>2. Los pacientes con hipotensión intracraneal espontánea secundaria a una fuga de LCR pueden mostrar una herniación secundaria de las amígdalas cerebelosas. Por tanto, en todo paciente con cefalea y MC-1, debe excluirse una fuga de LCR</p>

Hipertensión intracraneal con/sin hidrocefalia

Un 7% de nuestros pacientes debutó en forma de hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva secundaria a la MC-1. También se ha descrito el debut en forma de signos y síntomas de hipertensión intracraneal (HTIC) con tamaño ventricular normal, planteándose el diagnóstico diferencial con la hipertensión intracraneal idiopática o pseudotumor cerebri. Esta situación se ha detectado en un 5% de nuestros casos. En la literatura se han descrito varios casos que han debutado con clínica de HTIC como papiledema, diplopía, cefaleas, vómitos y aumento de la presión del LCR (Bejjani, 2003)(Pardo Muñoz et al., 2002)(Vaphiades et al., 2002)(Choudhari et al., 2002)(Souirti et al., 2010)(Kurschel et al., 2007) tanto en adultos como en niños (Sgouros et al., 2006). La mayor parte de los casos ha respondido a la descompresión de fosa posterior, pero ocasionalmente puede requerirse la fenestración de la vaina de nervio óptico para preservar la visión en caso de no respuesta (Pardo Muñoz et al., 2002). En un estudio de 68 pacientes catalogados de hipertensión intracraneal idiopática se observó un desplazamiento inferior de las amígdalas cerebelosas en el 24% y se concluyó que podría tratarse de una forma secundaria de HTIC (Banik et al., 2006). La sintomatología por obstrucción de la circulación de LCR puede tener un carácter intermitente dependiente de la posición (Vrabec et al., 1989) y además se ha registrado una menor reducción de la presión intracraneal (PIC) tras el paso de supino a ortostatismo en los pacientes con MC-1 comparado con controles, indicando la obstrucción del paso del LCR al canal espinal.

Afectación de pares craneales bajos

Dentro de las manifestaciones más típicas de MC-1 se encuentra la afectación de los pares craneales bajos, principalmente IX y X pc, que producirá una sintomatología predominante de disfagia y disfunción de cuerdas vocales, y que frecuentemente deriva en patología respiratoria secundaria a esta disfunción, en forma de broncoaspiración.

Disfagia

La disfagia neurogénica resultante de la compresión del tronco encefálico y los pares craneales bajos es un síntoma potencialmente letal en pacientes con MC-1. La acalasia cricofaríngea, la dismotilidad faríngea y esofágica y la alteración sensitiva traqueofaríngea dificultan el proceso de alimentación y pueden llevar al fallo de medro en los niños y pérdida de peso en los adultos (Bode et al., 2001)(Elta et al., 1996)(Putnam et al., 1992)(Yarbrough et al., 2011)(Achiron and Kuritzky, 1990)(Pollack et al., 1992). Frecuentemente, el reflujo gastroesofágico (RGE), la regurgitación oral o nasal de comida y/o secreciones y la pérdida de los reflejos protectores orofaríngeos y traqueobronquiales predisponen a pneumonitis recurrentes por aspiración (Achiron and Kuritzky, 1990)(Gendell et al., 1978)(Papasozomenos and Roessmann, 1981)(Nathadwarawala et al., 1992).

En nuestra serie se detectó disfagia en un 4% de los casos. La disfagia ocurre aproximadamente en un 5-15% de los pacientes adultos (Milhorat et al., 1999)(Dyste et al., 1989), siendo muy variable en las series pediátricas, desde el 12% (Trigylidas et al., 2008) a alrededor del 35% (Isu et al., 1990)(Albert et al., 2010). Esta frecuencia puede aumentar hasta el 69-77% si se valoran niños por debajo de 3 años (Greenlee et al., 2002)(Albert et al., 2010). Algunas series pediátricas, sin embargo, hacen mención nula de esta sintomatología (Wu et al., 1999)(Novegno et al., 2008), ya sea por el escaso número de pacientes o porque al tratarse todas ellas de revisiones retrospectivas no se hacía mención a ella en la anamnesis o no se relacionó con la MC-1, ya que patología como el reflujo gastroesofágico o la bronquitis recurrente son muy frecuentes en la infancia.

Disfonía por parálisis de cuerdas vocales

Un paciente (2%) en nuestra serie presentó disfonía franca. La disfunción de las cuerdas vocales se ha descrito secundario a MC-1 en general en pacientes pediátricos (Greenlee et al., 2002), aunque también en adultos (Viswanatha, 2009).

Disfunción respiratoria

Como ya se ha mencionado, la mala función deglutoria y de función de las cuerdas vocales provoca una mala coordinación entre los aparatos digestivo y respiratorio que ocasiona frecuentemente broncoaspiraciones (Blevins et al., 1997)(Allsopp et al., 2000)(Chawla

et al., 2008). No obstante, pueden producirse trastornos respiratorios que no se acompañan de disfunción digestiva y están relacionados principalmente con el mal control de la función durante el sueño, debido a que es el momento en que la respiración depende únicamente de mecanismos automáticos.

Disfunción respiratoria relacionada con el sueño

Las familias de dos de nuestros pacientes refirieron haber observado un patrón respiratorio periódico mientras los pacientes dormían, lo cual motivó la realización de una PSG nocturna. Se objetivaron apneas centrales en ambos pacientes y en uno de ellos pudo registrarse el patrón rítmico descrito por la familia. En este paciente de 3 años se detectaron periodos de respiración irregular con eventos centrales de corta duración y sin repercusión en la saturación de oxígeno ni microdespertares.

La integridad anatómica y funcional de las vías nerviosas relacionadas con el control de la respiración y de los pares craneales bajos que controlan la función de la vía aérea superior es necesaria para la respiración. La disfunción de estos sistemas es mucho más patente durante el sueño, ya que desaparece el control respiratorio cortical voluntario. Ya en 1941, se publicó una serie de casos (List CF, 1941) de malformaciones de la unión craneocervical, describiéndose alteraciones respiratorias en fases tardías de la evolución clínica, y se postuló que los lugares de compresión provocaban parálisis supranuclear de los componentes del control ventilatorio. No se hacía referencia específica a trastornos respiratorios del sueño. En 1962, Rodman (RODMAN et al., 1962) describió 4 casos con hipoventilación alveolar por afectación de SNC, entre ellos un caso de un varón de 27 años con siringomielia cervicotorácica y episodios de apnea, que probablemente estaba afecto de una MC-1.

La disfunción respiratoria de origen central, incluyendo hipoventilación nocturna, como manifestación de la MC-2 fue reportada por Campbell en 1965 (CAMPBELL, 1965), publicándose años más tarde una correlación anatomopatológica con lesiones vasculares en el tegmento bulbar responsables de la muerte por disfunción respiratoria (Papazosomenos and Roessmann, 1981). A partir de los años 80 aparecieron más publicaciones de alteraciones respiratorias asociadas a MC-1 tanto en adultos como en niños y de características principalmente obstructivas, aunque también centrales y mixtas (Ruff et al., 1987)(Shiihara et al., 1995)(Keefover et al., 1995)(Botelho et al., 2005). Los pacientes con siringomielia o invaginación basilar presentan eventos centrales con más frecuencia y también los niños respecto a los adultos (Botelho et al., 2000).

Publicaciones recientes sugieren que la apnea-hipopnea de sueño puede estar presente en más de la mitad de los pacientes con MC-1 sintomática. En una serie de 16

pacientes adultos con MC-1 sintomática y siringomielia (Gagnadoux et al., 2006) se encontraron alteraciones respiratorias con el sueño en 12 de ellos, siendo el 48% de origen central. Esta alta frecuencia fue confirmada en una serie de 20 niños (15 con MC-1 y 5 con MCI-2) en la cual se detectó apnea del sueño en la PSG en un 60% (Dauvilliers et al., 2007), cuando la prevalencia de apnea del sueño en población infantil normal es de 1-3% (Montgomery-Downs et al., 2006). La etiología de la disfunción respiratoria puede producirse por compresión de los centros respiratorios a nivel del bulbo o por disfunción de los pares craneales IX y X responsables del control de las cuerdas vocales y la musculatura faríngea, lo que provocaría el colapso de la vía aérea durante el sueño. Los autores de la serie infantil (Dauvilliers et al., 2007) concluyeron que la parálisis de cuerda vocal era el factor predictivo más importante de trastornos respiratorios relacionados con el sueño. El debut clínico en la infancia en forma de apneas del sueño, sin otra sintomatología acompañante se ha descrito raramente (Murray et al., 2006)(Miralbés Terraza et al., 2008) predominando en este caso la bradipnea y las apneas de origen central.

Los pacientes afectados de MC-1 no sólo presentan alteraciones respiratorias con el sueño. Se ha descrito también una pobre respuesta ventilatoria al ejercicio (Miralbés Terraza et al., 2008). Un paciente de 25 años estudiado por este motivo (Haouzi et al., 2000) no mostró incremento de la frecuencia respiratoria inducida por el ejercicio, pero sí pudo aumentarla voluntariamente, demostrando una alteración del control automático de la respiración.

En el niño, la enuresis primaria o secundaria puede acompañar frecuentemente a las apneas de causa obstructiva, por ejemplo por hipertrofia adenoidea, (Brooks and Topol, 2003) aunque sólo se ha descrito un caso de enuresis secundaria (Brown et al., 2010) acompañando a apneas centrales causadas por MC-1 que desapareció con la descompresión de fosa posterior.

La descompresión de fosa posterior suele resolver o mejorar la sintomatología (Gosalakkal, 2008)(Spence et al., 2010)(Tran and Hukins, 2011)(Ferré Masó et al., 2014), tanto central como obstructiva, aunque los pacientes pueden presentar un empeoramiento transitorio de la función respiratoria en periodo postoperatorio inmediato, presumiblemente debido al edema (Dauvilliers et al., 2007).

Las apneas que generan microdespertares pueden provocar alteraciones secundarias como menor tiempo total de sueño, menor eficiencia de éste, hipersomnolencia diurna o insomnio (Botelho et al., 2000)(Gagnadoux et al., 2006)(Dauvilliers et al., 2007) y, principalmente en los niños, trastornos de comportamiento como irritabilidad y déficit de atención con hiperactividad (Youssef et al., 2011). La reaparición de la necesidad de siesta en un niño que ya había dejado de hacerla ha de hacernos sospechar una menor eficiencia del

sueño nocturno que ocasionalmente puede deberse a apneas por MC-1 (Aarts et al., 2011).

Movimientos periódicos de piernas durante el sueño

En pacientes con MC-1 y siringomielia o siringobulbia asociadas se ha descrito la presencia de este trastorno de movimiento con una prevalencia (hasta el 62%) mucho mayor que en la población general (alrededor del 5%) (Abroug et al., 1990)(Nogués et al., 2000). Este apartado se comentará en más detalle en la discusión de los hallazgos de la PSG nocturna.

Afectación del VIII pc y vías vestibulocerebelosas

En nuestro estudio, se han detectado alteraciones auditivas en un 5% de los casos y mareos en un 4%. Se ha descrito frecuentemente sintomatología tanto por afectación de la rama auditiva como vestibular. Varios estudios (Rydell and Pulec, 1971)(Kumar et al., 2002)(Hendrix et al., 1992) demuestran que la afectación auditiva en forma de hipoacusia puede ser unilateral o bilateral, a veces detectada sólo en la audiometría o los potenciales evocados de tronco. La hiperacusia es mucho más rara. Además es frecuente la presencia de tinnitus o sensación de presión en el oído. Se ha descrito muy raramente la hipoacusia neurosensorial como sintomatología única de debut (Heuer et al., 2008)(Johnson et al., 1994).

En cuanto a la disfunción vestibulocerebelosa, aparte de vértigo y mareo, los estudios realizados utilizando tests vestibulares (Kumar et al., 2002)(Bertrand et al., 1973)(Chait and Barber, 1979)(Spooner and Baloh, 1981)(Hendrix et al., 1992)(Weber and Cass, 1993) muestran frecuente presencia de nistagmo, siendo el tipo más frecuente el horizontal, seguido por el vertical hacia abajo.

Se han descrito muchos otros tipos de nistagmo asociado a MC-1 como vertical hacia arriba, en resorte, periódico alternante y posicional, así como disminución del nistagmus optoquinético. También puede apreciarse alteraciones de otros movimientos oculares como del seguimiento visual y dismetría sacádica, así como frecuentes alteraciones en las pruebas calóricas.

El tipo de nistagmo más específico de MC-1 es el vertical hacia abajo o *downbeat nystagmus* continuo (Faria et al., 1980)(Pérez-Garrigues et al., 1991). En 2 series de 17 y 24 pacientes estudiados por este tipo de nistagmo, la MC-1 fue la causa más frecuente: entre el 25 y el 50% de los casos (Baloh and Spooner, 1981)(Bronstein et al., 1987). De forma más rara este tipo de nistagmo se presenta de forma intermitente: en una serie de 50 pacientes con nistagmo vertical hacia abajo posicional ninguno presentó MC-1 (Bertholon et al., 2002), no obstante existen varios casos publicados (Yee et al., 1984)(Plaza Mayor et al., 2006) por MC-1 desencadenados por cambios de posición de cuello o Valsalva. Se ha descrito un caso

intermitente sin desencadenantes y reversible tras craneotomía suboccipital (Pedersen et al., 1980). La sintomatología también puede ser desencadenada por una punción lumbar (Barton and Sharpe, 1993). Un síntoma frecuente que acompaña al nistagmo por MC-1 es la oscilopsia, es decir, la percepción visual de que los objetos oscilan (Pedersen et al., 1980)(Spooner and Baloh, 1981)(Yee et al., 1984)(George and Page, 2006). Otra forma muy rara de nistagmo por MC-1 es el *see-saw* o en balancín (Zimmerman et al., 1986). La respuesta clínica a la descompresión quirúrgica de fosa posterior suele ser muy buena en las manifestaciones vestibulo-oculares (Liebenberg et al., 2005).

En nuestra serie, 2 pacientes presentaban nistagmo. En un caso se trataba de un nistagmo vertical hacia abajo, el tipo más frecuentemente asociado a MC-1, en un paciente de 15 años en el que se detectó la MC-1 (herniación de 10 mm) tras cefaleas y cuya única sintomatología consistía en mareos a al flexo-extensión del cuello. El otro caso era un nistagmo unilateral derecho en un paciente de 10 años con herniación de 9 mm que también presentaba afectación de segunda motoneurona a nivel de ESD y vía piramidal bilateral. El nistagmo unilateral no se ha descrito asociado a MC-1.

Sintomatología neuroftalmológica

La alteración de la motilidad ocular fue inicialmente descrita en pacientes con MC-2 y atribuida a la hidrocefalia (Lennerstrand and Gallo, 1990) hasta la descripción de este tipo de trastornos en pacientes con MC-1 sin hidrocefalia (Weintraub, 1990).

La afectación aislada de los pares craneales III y IV no ha sido descrita por MC-1 aunque sí la del VI, el cual presenta una posición más baja en el tronco encefálico, provocando un estrabismo paralítico (Miki et al., 1999)(George and Page, 2006)(Massey et al., 2011)(Pilon et al., 2007).

También se ha descrito como forma de debut la esotropía comitante, es decir, con desviación igual independientemente de hacia dónde se dirija la mirada (Kowal et al., 2006) (Imes and Quinn, 2001) y que puede desaparecer al descomprimir la fosa posterior (Defoort-Dhellemmes et al., 2002)(Biousse et al., 2000). 2/3 de los casos descritos presentaba también nistagmo (Hentschel et al., 2005).

De forma mucho más rara se ha descrito oftalmoplejía internuclear (Lewis et al., 1996)(Obuchowska and Mariak, 2009)(Nishizaki et al., 1985) por afectación del fascículo longitudinal medio que une los pares craneales III y VI, y el síndrome de retracción de Duane (Prats and Garaizar, 1994)(Yamanouchi et al., 1993). En un paciente con síndrome de Duane bilateral y MC-1 se ha encontrado una delección de novo de 2,2 Mb en 5p13.3-13.2 (Bayrakli et al., 2010).

Se ha descrito asociado a MC-1 una neuralgia trigeminal con síndrome de Horner ipsilateral, lo que se conoce con el nombre de neuralgia paratrigeminal de Raeder (Molina and Tarongí, 2002). El síndrome de Horner y otras alteraciones pupilares se han descrito asociadas a MC-1 (L. J. Stovner et al., 1993), que se comentarán en más detalle en el apartado de disfunción autonómica.

La afectación del II par craneal o nervio oftálmico en la MC-1 ocurre por atrofia secundaria a una hipertensión intracraneal asociada a la MC-1 y no diagnosticada. Este evento es raro, ya que el aumento de presión intracraneal suele acompañarse de cefaleas. Sin embargo, muchos pacientes no presentan cefaleas o las presentan leves durante un tiempo y no llegan a estudiarse o cuando se realiza el estudio ya presentan afectación visual que suele ser irreversible. Esta complicación es rara y puede ocurrir tanto en adultos (Maksymowicz and Raczyńska, 1997) como en niños (Pardo Muñoz et al., 2002)(Kurschel et al., 2007). Uno de nuestros pacientes debutó con una pérdida de agudeza visual monocular en situación de atrofia óptica de ese ojo y se detectó un papiledema contralateral. A pesar de haberse colocado una VDVP, el déficit visual del paciente persistía un año después.

Otra paciente presentaba episodios de diplopia horizontal intermitente con los esfuerzos físicos. Esta afectación puede ser por disfunción transitoria del VI pc por picos de HTIC en relación a maniobras de Valsalva. Esta clínica no ha sido publicada en relación a la MC-1 aunque sintomatología intermitente ha sido reportada en caso del VII pc inducida por movimientos rotacionales del cuello (Witt et al., 2011).

Afectación de otros pares craneales

V pc: A parte de la presentación en forma de neuralgia de trigémino ya comentada, el V pc puede debutar en forma de disfunción sensitiva sin dolor produciendo queratopatía neurotrófica y disminución de la sensibilidad termoalgésica de la hemicara (Dahdaleh and Menezes, 2008)

VII pc: se ha descrito la afectación del VII pc en forma de espasmo hemifacial, que suele aparecer como primer y único síntoma. La resolución tras cirugía descompresiva suele ser completa (Colpan and Sekerci, 2005)(Braca et al., 2005)(Mukerji et al., 2010) aunque puede quedar una afectación residual (Leal Filho et al., 1992). En una serie de 103 pacientes con espasmo hemifacial, un 5% presentó una MC-1 y dichos sujetos fueron más jóvenes que en los casos idiopáticos (Felício et al., 2007). También se han descrito casos de parálisis aguda del VII pc uni o bilateral, en general asociado a otra sintomatología, en general también afectación del VI pc (Pilon et al., 2007)(Massey et al., 2011). Una niña de 4 años presentó una rápida evolución de parálisis facial en pocas horas por siringomielia y siringobulbia, que se acompañó

de tortícolis, afectación del VI pc y de la vía piramidal (Massey et al., 2011). También se ha descrito sintomatología de paresia facial transitoria e inducible por movimientos del cuello, como el caso de una paciente de 14 años que presentaba paresia hemifacial derecha tras rotación hacia la izquierda (Witt et al., 2011). Una de nuestras pacientes presentó una paresia del VII pc y los 20 meses otra contralateral, acompañada de acúfenos, cefaleas y mareos. Esta afectación bilateral secuencial es muy rara y no ha sido descrita hasta el momento en MC-1.

XII pc: la afectación de este par craneal se ha descrito en la MC-1 asociada a otra sintomatología clínica como afectación de otros pares craneales o cefaleas (Dyste et al., 1989)(Morgan and Williams, 1992) y mucho más raramente de forma aislada (Combarros et al., 1998). Dos pacientes presentaron afectación del XII pc, uno en forma de atrofia de hemilengua y fasciculaciones, acompañado de cefaleas y disfagia y disfonía, y en el otro atrofia de hemilengua.

Escoliosis

En caso de siringomielia puede aparecer escoliosis. La relación entre MC-1 y siringomielia está bien establecida (Cahan and Bentson, 1982)(Wu et al., 1999). La MC-1 puede derivar en la formación de una cavidad siringomiélica como resultado de un flujo anormal de LCR a nivel del foramen magno. La onda pulsátil sistólica en el espacio subaracnoideo combinado con la obstrucción del foramen magno provocaría una propulsión forzada de LCR a través del canal central resultando en la formación de la cavidad siringomiélica (Gardner, 1965)(Armonda et al., 1994). Algunos autores (Levine, 2004) proponen que, ya que el líquido de la siringomielia difiere del LCR en cuanto a composición, podría ser el trauma mecánico compresivo el causante de daño al tejido medular y extravasación de filtrado plasmático hacia la cavidad siringomiélica.

La siringomielia puede encontrarse hasta en el 75% de algunas series de pacientes con MC-1 que han sido sometidos a cirugía descompresiva, pero debido a que los neurocirujanos tienden a indicar cirugía si existe siringomielia asociada, la prevalencia real de siringomielia en pacientes con MC-1 es mucho más baja. En una cohorte pediátrica de 509 pacientes menores de 18 años afectos de MC-1 detectada mediante revisión de RM craneales (Strahle et al., 2011), 23% pacientes presentaron siringomielia y en 86% se localizó en zona cervical. Los pacientes con siringomielia presentaron un mayor descenso medio amigdalor que los pacientes sin siringomielia (12,6 mm versus 9,5 mm), y presentaron más frecuentemente alteraciones en el flujo de LCR en foramen magno (52% de pacientes con pulsaciones anormales presentaron siringomielia en comparación con el 13% de los pacientes con pulsaciones normales). La siringomielia fue menos frecuente en los primeros 5 años de vida y

las niñas presentaron más clínica. Un reciente estudio (Strahle et al., 2015b) en pacientes pediátricos concluye que, aunque la siringomielia es un factor independiente asociado a escoliosis, la presencia de MC-1 sin siringomielia asociada no predispone a escoliosis por sí sola.

El mecanismo implicado para explicar la aparición de una escoliosis en caso de siringomielia parece ser la lesión de la segunda motoneurona por la cavidad siringomiélica en expansión en la zona de inervación de los músculos del tronco, que genera un desbalance muscular de los músculos paravertebrales (Isu et al., 1992)(Kuroki et al., 2015). En casos de escoliosis muy severa, de convexidad izquierda o con dobles curvas se aconseja realizar RM medular para descartar siringomielia (Kuroki et al., 2015).

La localización y tamaño de la siringomielia secundaria a MC-1 presenta características diferenciales respecto a la siringomielia idiopática. En un estudio en 271 pacientes <18 años, la siringomielia asociada a MC-1 presentó más frecuentemente una afectación de médula cervical (88%) respecto a las formas idiopáticas (43%) y una mayor amplitud ($7,8\pm 3,9$ mm vs $3,9\pm 1$ mm)(Strahle et al., 2015a).

A pesar de que la siringomielia suele ser una indicación de cirugía descompresiva de fosa posterior, una de nuestras pacientes ha decidido no someterse a la intervención por el momento, ya que se encuentra asintomática. La historia natural de la siringomielia no tratada en pacientes pediátricos es bastante incierta. En un estudio longitudinal de 17 pacientes pediátricos con siringomielia, 5 de ellos con MC-1, la mayoría eran asintomáticos o con síntomas mínimos. La siringomielia permaneció sin cambios durante el seguimiento en 7 casos (2 con MC-1) y disminuyó en 8 casos (1 de ellos con MC-1). Los 2 casos restantes (ambos afectados de MC-1) empeoraron y requirieron cirugía descompresiva de fosa posterior (Singhal et al., 2011).

Se ha sugerido que muchos casos de escoliosis idiopática podrían tener un origen etiológico relacionado con una alteración a nivel de charnela. Se han descrito varios casos de escoliosis familiar en el contexto de MC-1 con o sin siringomielia (Inoue et al., 2003).

Uno de nuestros casos presentó a los 4 años un cuadro de tortícolis agudo que puso de manifiesto una escoliosis secundaria a MC-1 y requirió cirugía descompresiva. Aunque es una forma rara de presentación, la tortícolis no ocular ha sido descrita como forma de presentación de MC-1 en la edad pediátrica, y frecuentemente en niños pequeños, alrededor de los 2 años (Dure et al., 1989)(Pellanda and Mojon, 2005) (Natarajan et al., 2005)(Alexiou and Prodromou, 2009). Es importante recordar que en el contexto de una MC-1, el tortícolis no sólo puede tener un origen mecánico compresivo a nivel de la unión occipito-cervical, sino que

puede deberse a una afectación de los pares craneales oculomotores y ser de origen ocular por desalineación de los ejes visuales (Massey et al., 2011).

Déficit motor

La presencia de una focalidad motora como debut aislado de MC-1 es muy rara aunque ha sido descrita, principalmente en niños, como pérdida de fuerza aislada de un pie (McMillan et al., 2011) (Laufer et al., 2008)(Ricke et al., 2008)(Dure et al., 1989) o mano en garra (Pettorini et al., 2010). En estos casos todos los pacientes presentaban una siringomielia holomedular. También se ha descrito en adultos una afectación de la mano compatible con déficit de segunda motoneurona, en contexto de siringomielia cervicotorácica y resolución parcial de los síntomas tras cirugía (George and Page, 2006). Una paciente de 19 años presentó una escápula alada y dificultad para la elevación del brazo por afectación de la función del músculo serrato anterior (Tubbs and Oakes, 2007).

También se ha descrito la presentación en forma de paraparesia flácida progresiva en una niña de 13 años (Mimura et al., 2004) con siringomielia masiva o de ataxia progresiva asociado a disfunción corticospinal en la exploración en una paciente de 14 años (Carlson and Muraszko, 2003).

La afectación motora puede ser progresiva, como el caso de un paciente de 11 años afecto de una disgenesia de clivus e invaginación basilar (Shah and Goel, 2010) o puede presentarse de forma aguda tras movimientos bruscos del cuello, por ejemplo, en forma de paraparesia aguda en un niño de 2 años tras flexión leve del cuello (Vlcek and Ito, 1987) y paraparesia (Callaway et al., 1996) o tetraparesia transitoria (Kurup H, Lawrence T, Hargreaves D, 2005) tras un golpe jugando al fútbol americano. Debido a ello, algunos autores proponen evitar los deportes de contacto en pacientes con MC-1 (Callaway et al., 1996).

En algunas series de pacientes se cita la debilidad de brazos y/o piernas como la razón principal para indicar la cirugía, en pacientes con otra sintomatología acompañante (Sgouros et al., 2006).

Una forma más rara de trastorno motor asociado a MC-1 son los movimientos en espejo congénitos. Este tipo de movimientos se ha descrito asociados a malformación de Klippel-Feil (Royal et al., 2002) pero también en MC-1 sin esta malformación (Krishnakumar and Jisha, 2007).

La monoparesia (2 ES, 1 EI), presente en 3 de nuestros casos, ha sido la forma más frecuente de afectación motriz de nuestros pacientes y sólo uno de ellos presentaba siringomielia. Uno de nuestros pacientes presentó una paraparesia espástica leve progresiva tras años de clínica de disfunción vesical y otro presentó una tetraparesia espástica.

Trastornos sensitivos

Se han descrito trastornos sensitivos en caso de siringomielia. La presentación clásica de la siringomielia secundaria a MC-1 consiste en debilidad de extremidades superiores que se inicia en los músculos intrínsecos de la mano y pérdida de sensibilidad termoalgésica en una distribución en capa, con conservación de la sensibilidad táctil y propioceptiva. Raramente, se ha descrito el debut en forma de afectación sensitiva y parestesias localizadas en la mano, ya sea de forma aislada (Ziadeh and Richardson, 2004) o con déficit motriz (Scelsa, 2000) en la misma localización, planteándose el diagnóstico diferencial con una neuropatía.

Se ha descrito la presentación en forma de artropatía neuropática de extremidad superior en caso de siringomielia por MC-1 (Yanik et al., 2004)(Jones and Wolf, 1998).

Disfunción autonómica

Entre nuestros pacientes, una niña de 5 años debutó a partir de los 3 años con una disfunción urinaria compatible con vejiga neurógena. Durante los 2 años siguientes se fue añadiendo un trastorno de la marcha en forma de paraparesia espástica que llevó al diagnóstico de MC-1.

En un estudio retrospectivo de 202 casos de adultos con MC-1 intervenidos (189 casos con impresión basilar) se detectó disfunción autonómica en >50% de los pacientes, principalmente disfunción eréctil y urinaria, aunque también se detectaron trastornos de sudoración (anhidrosis o hiperhidrosis), estreñimiento o síndrome de Horner (da Silva et al., 1992). En un estudio prospectivo sobre disfunción autonómica en MC-1, 15 pacientes fueron examinados en cuanto a grado de arritmia sinusal en las posiciones de decúbito supino y sentado, durante un test de respiración profunda y se les realizó una pupilometría electrónica tras aplicar un colirio ocular simpaticomimético. Los 5 pacientes con signos de afectación de tronco presentaron una marcada arritmia sinusal, más marcada en supino. Los signos clínicos sugerían una disfunción de los centros reflejos en el bulbo más que la de los pares craneales bajos. Los pacientes con MC-1 también presentaron más tendencia a la anisocoria que los controles sanos. Entre los 4 pacientes con siringomielia de dicho estudio, los 2 con cavitaciones más extensas presentaban una reacción pupilar parecida a un síndrome de Horner ipsilateral a la mano con mayor atrofia muscular, indicando una lesión de la vía simpaticomimética en T1 (L. J. Stovner et al., 1993).

Síncope y muerte súbita

Debido a que los centros de control respiratorio y cardiovascular se encuentran localizados en el tronco del encéfalo existe el riesgo que tras un traumatismo o movimiento

brusco y forzado del cuello pueda producirse un paro cardiorrespiratorio. Esto ha sido publicado en niños sin trauma previo (Martinot et al., 1993) o tras un trauma leve, como caída accidental (Quebada and Duhaime, 2005), así como en adultos tras un movimiento brusco del cuello (Alegre et al., 1994), por ejemplo, al ducharse, o sin un trauma o movimiento brusco pero en contexto de sintomatología sugestiva de MC-1 rápidamente progresiva (Fish et al., 1988). También se ha descrito relacionado con movimientos bruscos del cuello otra clínica como síncope (Rousseaux et al., 1983) o paraparesia (Vlcek and Ito, 1987)(Callaway et al., 1996). Un paciente de 51 años presentó un cuadro severo de disautonomía consistente en apneas durante la fase REM que se acompañaban de severa hipotensión, provocando síncope convulsivos (Cirignotta et al., 1991).

Un estudio reportó una alta frecuencia de episodios paroxísticos consistentes en pérdida brusca de tono o “drop attacks” en pacientes pediátricos con MC-1 que tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente (Pandey et al., 2001). Trece de los 47 pacientes (28%) presentaron episodios bruscos consistentes en pérdida de tono, postura en opistótonos y distintos grados de compromiso respiratorio, a los que se refirieron como crisis cerebelosas o “cerebellar fits”. Dichos episodios motivaron en 69% de ellos la realización de un EEG o un ECG o monitorización de Holter cardíaco, antes de llegar al diagnóstico de MC-1. Los pacientes que presentaron estos episodios tenían un menor grado de herniación amigdalárica (media: 8,8 mm) que los pacientes sin estos episodios (13,9 mm).

Alteraciones del ritmo cardíaco

En más de la mitad de los pacientes adultos del grupo de Milhorat (Milhorat et al., 1999) que presentaron clínica de palpitaciones o evidencia de bradicardia en la exploración física, el registro electrocardiográfico continuo demostró principalmente taquicardia paroxística atrial y menos frecuentemente alternancia de taquicardia y bradicardia.

Se ha descrito taquicardia ortostática en una paciente adulta con MC-1 (Pasupuleti and Vedre, 2005) que presentaba palpitaciones en supino que desaparecieron al realizar descompresión de fosa posterior.

La arritmia sinusal es más frecuente en los pacientes con MC-1 y es más pronunciada en supino (L. J. Stovner et al., 1993).

Síndrome de Horner

La afectación ocular por lesión de la vía simpática, que desciende por zona cervical hasta T1 se ha descrito asociada a MC-1, tanto en adultos (L. J. Stovner et al., 1993)(Kerrison et al., 2000) como en niños (Massimi et al., 2011a)(Kadom et al., 2015) y suele ser indicativa de la presencia de una siringomielia cervical.

Hemianhidrosis

Se ha descrito como forma de debut única en un paciente de 41 años afecto de MC-1 y una siringomelia cervicotorácica hasta nivel de T10 (Kumar and Verma, 2013).

Hipo intratable

Se han descrito pocos casos hasta el momento en adultos jóvenes, todos con siringomielia cervical y dos de ellos presentaban además siringobulbia (Loft and Ward, 1992)(Seki et al., 2004)(Amirjamshidi et al., 2007)(Vanamoorthy et al., 2008)(Shankar et al., 2014). La sintomatología respondió a la descompresión de fosa posterior.

Otras manifestaciones:

Hipoglucemia

Episodios severos de hipoglucemia se describieron en 3 niños afectados de MC-1 y uno con herniación amigdalina secundaria a un síndrome de craneosinostosis múltiple (Rekate et al., 1999). Los autores postularon como mecanismo un hiperinsulinismo por afectación del control autonómico del nervio vago. Este mismo mecanismo fue propuesto por los autores del caso de una niña de 8 años afectada de MC-1 (Tarani et al., 2010) que presentaba episodios de cefalea y síncope y en la ecografía abdominal se objetivó esteatosis.

Pubertad precoz

La pubertad precoz se ha descrito específicamente asociada a MC-1 en 8 casos, afectando por igual a varones y mujeres (Interlici et al., 2000)(Stagi et al., 2004)(Pucarelli et al., 2010), descubiertos en el contexto de un estudio de pubertad precoz central, sin otras alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario. Se trata de pocos casos por lo que no puede descartarse que se trate de un hallazgo incidental. Sin embargo, es interesante remarcar que la MC-2 puede presentarse frecuentemente en forma de pubertad precoz, aunque ésta parece relacionada con la hidrocefalia, ya que otras causas de hidrocefalia, así como lesiones de SNC que afectan al eje hipotálamo-hipofisario pueden provocar pubertad precoz (Trivin et al., 2006). Probablemente la pubertad precoz está infradetecteda en asociación a MC-1. Por ejemplo, en una serie pediátrica con 26 pacientes sintomáticos, 2 presentaban pubertad precoz (Genitori et al., 2000) y en nuestra serie se encontró en una de las pacientes asintomáticas. Si la pubertad precoz es la clínica que lleva a la detección de la MC-1 o es una consecuencia de ella sigue por determinar y se necesitan estudios más detallados que estudien este aspecto.

Ansiedad

Se han descrito algunos casos de ansiedad asociados a MC-1 (Chisholm et al., 1993)(Caykoylu et al., 2008). Los autores proponen que la compresión del tronco del encéfalo

provocaría una alteración de los núcleos serotoninérgicos del rafe, reguladores de las respuestas de ansiedad y del locus coeruleus, responsable del aporte noradrenérgico del córtex y por tanto un importante regulador de la ansiedad. No puede descartarse la ansiedad secundaria a sufrir una enfermedad como es la MC-1, además de los efectos de la falta crónica de sueño en caso de los trastornos respiratorios durante el sueño que presentan estos pacientes. Después de la cirugía de fosa posterior, aunque los síntomas no llegaron a remitir, los autores refirieron una discreta mejoría y una mejor respuesta terapéutica de la ansiedad. En un estudio realizado en el hospital Vall d'Hebron (Urbizu et al., 2013) se detectó trastorno de ansiedad en 38 de 360 pacientes (10.5%). Por el momento no existen suficientes estudios que puedan atribuir el trastorno por ansiedad a la MC-1, debido a la gran prevalencia de dicho trastorno en la población general.

Desencadenantes agudos de la clínica de MC-1

Se ha descrito clínica de MC-1 tras adenoamigdalectomía (Derkay et al., 1987)(Dong, 1987), probablemente por la postura en hiperextensión del cuello durante la intervención, en pacientes con MC-1 no diagnosticada.

El trauma craneal es una de los desencadenantes más frecuentemente relacionadas con el inicio de clínica en MC-1, incluso en niños muy pequeños, por debajo del año de vida (Spina et al., 2015). Entre nuestros pacientes, 4 fueron diagnosticados incidentalmente tras un traumatismo craneoencefálico (TCE) y posterior realización de una TC craneal, aunque sólo en uno de estos pacientes se desencadenó una clínica progresiva que requirió en cirugía.

El hecho de que algunos casos en gemelos monocigotos muestren una clara discordancia, con uno de los gemelos mucho más severamente afectado que el otro, ha despertado el interés en detectar factores ambientales que pudieran desencadenar la clínica o empeorar el fenotipo clínico. Dichos factores, en individuos genéticamente predispuestos, serían los responsables de la variabilidad en la expresividad (Nishikawa et al., 1997). Entre estos mecanismos se han propuesto el trauma obstétrico (Iwasaki et al., 2000) o la tos intensa en la infancia (Stovner et al., 1992). Éste último mecanismo también se ha propuesto para explicar la mayor asociación de fibrosis quística y MC-1 sintomática (Stern et al., 1988)(Needleman et al., 2000).

En mujeres, algunos casos han presentado un inicio o empeoramiento de sintomatología de MC-1 tras el parto, principalmente cefaleas (Stovner et al., 1992)(Szewka et al., 2006). Los pujos del parto, con intensas maniobras repetidas de Valsalva de forma continua durante un periodo de varias horas podría ser un factor precipitante de herniación amigdalara. Éste es un aspecto importante que no ha sido específicamente estudiado en grandes series

pero que podría jugar un papel importante en la mayor incidencia de MC-1 en mujeres en edad fértil. Es necesario un estudio que intente mostrar diferencias de prevalencia y gravedad en la MC-1 entre mujeres que han dado a luz y las que no, y de ser así, a continuación intentar mostrar diferencias entre partos vaginales y cesáreas, así como el papel modulador de la punción peridural, ya que se ha descrito debut de MC-1 tras cefalea postpunción (Hullander et al., 1992), lo que implica que la MC-1 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de la cefalea postpunción severa (Brown et al., 2013). Existe escasa literatura respecto al manejo clínico durante el embarazo y el parto de las mujeres afectas de MC-1 (Mueller and Oro', 2005)(Newhouse and Kuczkowski, 2007)(Bag et al., 2012)(St Louis et al., 2014)(Parfitt and Roth, 2015). Hasta ahora, series cortas de casos y casos aislados parecen apoyar la idea de que los síntomas de MC-1 no suelen empeorar de forma importante durante el embarazo y el parto (Chantigian et al., 2002)(Mueller and Oro', 2005)(Newhouse and Kuczkowski, 2007), aunque existen casos puntuales con empeoramiento durante el embarazo, que incluso han requerido cirugía, (Bag et al., 2012)(St Louis et al., 2014) y el parto (Parker et al., 2002). Dado que no se ha descrito hasta el momento ningún empeoramiento agudo grave y potencialmente letal durante el parto, por el momento no está indicada de entrada la cesárea en pacientes afectas de MC-1, debiendo valorarse caso a caso. Algunos autores abogan por evitar al máximo los esfuerzos voluntarios maternos durante el parto (Parker et al., 2002) y otros la cesárea electiva (Bag et al., 2012). Aunque a nivel de manejo anestésico, se ha usado sin problemas la anestesia epidural (Chantigian et al., 2002), algunos autores proponen evitar la manipulación espinal en pacientes con MC-1 y siringomielia (Agustí et al., 2004).

Paradójicamente, se ha descrito un caso de resolución espontánea de MC-1 con siringomielia, tras el parto (Muthukumar and Christopher, 2013).

Evolución de la MC-1

Tal y como hemos observado en la mayoría de nuestros pacientes, la evolución de la herniación amigdalor suele ser de estabilidad del grado de herniación a lo largo de los años, aunque puedan aparecer nuevos signos clínicos.

La evolución a un mayor grado de herniación amigdalor también es frecuente, y se ha observado en 3 pacientes, 2 de ellos en los primeros años de vida y en otra paciente a los 13 años.

En uno de nuestros pacientes, que debutó en forma de hidrocefalia obstructiva, pudimos observar la evolución longitudinal de la herniación amigdalor, ya que a los 10 meses presentaba una leve ectopia de 2 mm y a los 3 años una herniación de 18 mm, coincidiendo con disfunción valvular. Una vez recambiado el catéter de la VDVP, la herniación se encuentra

en 12 mm. Existen muy pocos casos documentados en que se disponga de una primera RM sin herniación amigdalor y pueda documentarse la aparición del descenso tonsilar, aunque parecen tener en común una RM normal en primer año de vida (6-8 meses) y la herniación aparece en el 2º año de vida (18-20 meses) (Huang and Constantini, 1994)(Amin-Hanjani et al., 1995). Otro paciente que se detectó al año de vida por megalencefalia (sin hidrocefalia), mostró un leve empeoramiento de la herniación, que pasó de 5 a 7 mm, a los 3 años de vida. Esto sugiere que los pacientes con detección precoz de la MC-1 en los 2 primeros años de vida pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento de su herniación que cuando aparece en edades posteriores, en que suele mantenerse estable. Si esto se corrobora en futuros estudios, la detección de MC-1 en edades precoces debería condicionar un seguimiento más estrecho de estos pacientes, ya que además, la clínica es mucho más difícil de evaluar. Otra paciente, de 13 años, presentó un mayor descenso, desde 9 mm (derecha) y 14 mm (izquierda) a 22 mm y siringomielia asociada en una RM de control realizada 8 meses después. Un aspecto interesante en este caso es hipotetizar si una asimetría significativa en la herniación podría ser indicativa de un mayor riesgo de progresión en los meses siguientes. Existe muy poca información detallada sobre la evolución de la herniación amigdalor asimétrica, aunque sí se ha realizado un estudio de prevalencia y correlación clínica. Tubbs y colaboradores correlacionaron el grado de herniación asimétrica con la clínica en 42 pacientes con asimetría y mostraron que existía una correlación entre clínica claramente lateralizada y el lado con mayor herniación en un 18% de los casos. La amígdala más frecuentemente herniada fue la derecha, en un 64%, y el 57% fueron varones. Un hallazgo interesante fue que el 95% de los pacientes con siringomielia tenían mayor herniación del lado derecho (Tubbs et al., 2002).

Otros estudios han encontrado una relación entre la asimetría de la herniación y su correlación con la dirección de la curva escoliótica. En pacientes adultos con siringomielia, la asimetría de herniación parece mucho más frecuente que la herniación simétrica (91% vs 9% respectivamente) y dicha asimetría parece determinar un cierto grado asimétrico de la siringomielia que determinaría la escoliosis hacia uno u otro lado (Zhu et al., 2013)(Deng et al., 2014). En el estudio de Tubbs y colaboradores, se encontró levoescoliosis en el 90% de los pacientes que mostraban una mayor herniación en la derecha (Tubbs et al., 2002).

Por otro lado, la resolución espontánea de la herniación amigdalor es rara. Aunque algunos casos se han descrito en adultos (Kyoshima and Bogdanov, 2003), muchos autores describen este fenómeno como típico de la infancia (Novegno et al., 2008)(Tokunaga et al., 2001)(Sudo et al., 1990)(Castillo and Wilson, 1995)(Avellino et al., 1996)(Avellino et al., 1999)(Sun et al., 2000)(Sun et al., 2001)(Rafia and Pascual-Castroviejo, 2001)(Jatavallabhula et al., 2006). En nuestra serie pediátrica, 2 pacientes (ambos de 10 años al diagnóstico), han

mostrado una menor herniación, pasando de 9 y 8 mm a 5 y 3 mm respectivamente en la RM de control 5 y 4 años después. Es interesante remarcar que en este periodo los pacientes pasaron de pre a postpuberales, con el crecimiento importante en talla que esto supone. No existen estudios sobre los cambios sobre la MC-1 que pueden determinar los cambios puberales, ni si el comportamiento varía entre los distintos géneros.

Se han propuesto varias teorías para explicar la resolución espontánea de la MC-1. En el niño pequeño, el cerebelo suele llegar al 90% de su volumen final aproximadamente a los 2 años de vida, mientras que el crecimiento del cráneo continúa, permitiendo una ascensión de las amígdalas (Miller et al., 2008). De hecho, se ha demostrado que la posición tonsilar depende de la edad y que éstas ascienden a medida que el niño crece (Mikulis et al., 1992). Estas observaciones generan la hipótesis de que a medida que el cráneo crece, se expande para acomodarse al tamaño del cerebelo y las amígdalas recuperan su posición anatómica normal (Sun et al., 2000)(Jatavallabhula et al., 2006)(Mikulis et al., 1992). Se ha descrito un interesante caso de resolución espontánea y recurrencia de MC-1 con siringomielia (Sun et al., 2000) en un niño. La teoría de un crecimiento diferencial entre el compartimiento óseo y el cerebelo no puede aplicarse a este caso debido a la posterior recurrencia.

5.1.2. Exploraciones complementarias

5.1.2.1. **Neuroimagen**

RM craneal

Los informes radiológicos de la MC-1 en la práctica clínico-radiológica habitual informan sobre un grado de herniación global, valorado a nivel de un corte sagital medio y que suele informar del mayor grado de herniación detectado. No suele especificarse el lado más frecuentemente herniado, a no ser que dicha diferencia sea muy significativa (normalmente más de 3 mm de diferencia). Sin embargo, como ya hemos comentado previamente, la asimetría de la herniación de las dos amígdalas es muy frecuente (Tubbs et al., 2002), con una diferencia media entre el grado de herniación de cada lado de 3,73 mm. La medición de ambas amígdalas por separado en cortes parasagiales permite detectar asimetrías, pero puede dar lugar a error en la valoración del descenso debido por una parte a una frecuente asimetría de los cortes entre los dos lados (ya que no se parte de una corte sagital perfectamente medio y se realizan los cortes hacia los lados) y por otra parte, a que los cortes paramedianos sagitales recolocan el plano inferior del foramen magno, el cual está elevado a medida que los cortes se desplazan a nivel lateral. Debido a ello, los cortes coronales son los óptimos para detectar la

asimetría, sin embargo, dichos cortes no se realizaban en muchos estudios estándar previos y no usan para evaluar de forma habitual el grado de herniación.

TC charnela con angiografía

La TC de charnela permite una mejor visualización anatómica ósea de la zona de charnela que puede ser importante tanto desde el punto de vista etiológico como para decisiones terapéuticas. Además permite el estudio vascular de la zona para detectar posibles variantes anatómicas que puedan dificultar la cirugía.

Para comprender el significado de las anomalías óseas de charnela asociadas a la MC-1 es primordial conocer el desarrollo embriológico de la zona.

Desarrollo embrionario de la base craneal y charnela occipitocervical

La base craneal se desarrolla mediante un proceso de osificación endocondral por la que se desarrolla primero un marco cartilaginoso que posteriormente pasará a osificarse. El posterior crecimiento sutural a nivel esenooccipital y esfenopetrosal resulta en el crecimiento del clivus y la base craneal. Los huesos faciales, por otro lado, y la mayoría de los huesos del cráneo se desarrolla mediante osificación intramembranosa, la cual carece de la fase cartilaginosa intermedia típica de la base craneal (Christ and Wilting, 1992)(Menezes, 2008). Cuarenta y dos somitas se forman al final de la 4ª semana de gestación. Hay 4 somitas occipitales, 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 8-10 sacrococcígeos. Cada somita de diferencia en dermatoma, miotoma y esclerotoma. Este último componente dará lugar a los cuerpos vertebrales, cuando sus células migran hacia la línea media y rodean la notocorda. En cada esclerotoma se desarrollará la fisura de Ebner, una zona con menor densidad celular y que acabará dando lugar a los discos intervertebrales. La zona superior e inferior de cada esclerotoma separado por la fisura se fusionará y darán lugar al cuerpo vertebral definitivo (Menezes, 2008)(Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008).

Los 4 primeros esclerotomas, sin embargo, se comportarán de forma muy distinta. Los 2 primeros esclerotomas occipitales formarán el basioccipucio. El tercer esclerotoma formará el hueso exoccipital, que incluye los tubérculos yugulares. El 4º esclerotoma formará el proatlas. El hipocentro del proatlas formará el tubérculo anterior del clivus, el centro formará la punta de la odontoides y el ligamiento apical. El arco neural del proatlas se dividirá en 2 partes, ventral y caudal. La parte ventral dará lugar al margen anterior del foramen magno y los cóndilos occipitales. La división caudal da lugar a las masas laterales del atlas (C1) y la parte

superior del arco posterior del atlas. Los ligamentos cruzado y alares son condensaciones de la parte lateral del proatlas (Menezes, 2008)(Schoenwolf GC,Bleyl SB,Brauer PR, Francis-West PH, 2008). El primer esclerotoma espinal forma el axis (o C2) y su parte superior forma la parte posteroinferior del arco de C1. Su centro se separa para unirse a la punta odontoides y formar toda la odontoides. La parte más inferior del axis se forma a partir del segundo esclerotoma cervical. Al nacimiento, la odontoides está separada del cuerpo del axis por una banda cartilaginosa que representa un disco vestigial, llamada sincondrosis neural central y está presente en la mayoría de niños menores de 4 años y desaparece hacia los 8 años de vida (Menezes, 2008)

Anomalías óseas

Síndrome de Klippel-Feil (KFS): este síndrome se definió inicialmente en 1912 como la asociación clínica de cuello corto, implantación baja de línea del pelo en parte posterior y disminución del rango de movimiento cervical. Dado que la tríada aparece en <50% de los casos y muchos pacientes demuestran malformaciones adicionales, algunos autores proponen utilizar este nombre ante la presencia de 2 o más vértebras cervicales no segmentadas (Tracy et al., 2004). El KFS está presente en 1/42000 individuos y predomina en el sexo femenino (57-70%). Parece implicar a genes relacionados con el desarrollo de los somitas. Se han descrito mutaciones en *GDF6* (Tassabehji et al., 2008, p. 6) y *GDF3* (Ye et al., 2010) en los casos de herencia AD y los genes *MEOX1* (Bayrakli et al., 2013) y *RIPPLY2* (Karaca et al., 2015) en formas recesivas.

La anomalía de Sprengel consiste en la elevación congénita de la escápula, que suele ser hipoplásica, y se ha encontrado en un 7-42% de los casos de KFS. Estos pacientes suelen mostrar una extensión mayor de los segmentos fusionados y afectar C6-C7 (Samartzis et al., 2007).

Anomalías vasculares

Encontramos varias anomalías del árbol vascular posterior en nuestros pacientes. La asociación de MC-1 con anomalías vasculares es un tema muy poco estudiado. Únicamente se ha publicado un caso clínico de una paciente de 34 años con MC-1 con una arteria trigeminal persistente y una basilar hipoplásica. La paciente presentó 2 días después de la descompresión de fosa posterior una disfunción de pares craneales y una hemiparesia derecha que motivó el diagnóstico de la anomalía vascular mediante angiografía (Oertel et al., 2006). Otro caso asociando anomalías vasculares y MC-1 ocurrió en el contexto de una enfermedad del tejido

conectivo, la enfermedad de Loeys-Dietz, que provoca tortuosidad y dilatación de las arterias intracraneales y puede acompañarse a una herniación amigdalárica secundaria (Rodríguez et al., 2009)(Suárez et al., 2011). Una alteración vascular que puede encontrarse en el contexto de la MC-1 es una estenosis de seno transversal uni o bilateral, que se ha atribuido a aumento de la presión intracraneal (Saindane et al., 2014). Nuestros hallazgos sugieren que las anomalías de desarrollo vascular asociadas a MC-1 están infravaloradas, probablemente porque no se detectan, y en caso de ser detectadas puede considerarse variantes anatómicas o no relacionadas con la patología. La asociación de anomalías vasculares con MC-1 podría aportar información desde el punto de vista etiopatogénico, ya que los vasos de la circulación cerebral posterior provienen del mesodermo y por tanto, la alteración mesodérmica responsable del infradesarrollo óseo también podría acompañarse de afectación del desarrollo de los vasos a ese nivel, dependiendo de la causa genética concreta. Por ejemplo, no sería esperable en caso de que la MC-1 se debiera a la afectación en el proceso de condrogénesis, aunque sí en otros procesos más precoces de diferenciación del mesodermo o en caso de afectación vascular primaria que secundariamente provocara un aporte embrionario insuficiente al mesodermo en desarrollo.

En el día 24 de vida embrionaria, la arteria carótida interna es la primera arteria encefálica en formarse y aporta todo el aporte necesario al cerebro primitivo. A medida que se desarrolla la zona occipital, el tronco encefálico y el cerebelo, el suministro por la carótida se vuelve insuficiente y provoca el desarrollo de la circulación cerebral posterior. En este estadio, la circulación posterior consiste en una red de vasos arteriales primitivos que se proyectan desde carótida distal y desde anastomosis carótido-vertebrales. Estas anastomosis regresan cuando la arteria basilar y las vertebrales se independizan de la carótida interna, pero su persistencia no es rara en adultos (por ejemplo, arteria trigeminal persistente). Otras variantes comunes del desarrollo embrionario incluyen la fenestración o duplicación, que ocurre principalmente en la arteria basilar, la hipoplasia, que suele ser típica de la arteria comunicante posterior, o la agenesia, típica de la arteria comunicante anterior (Menshawi et al., 2015).

Entre los hallazgos vasculares de nuestra cohorte encontramos varias hipoplasias: una hipoplasia de ACoP izquierda, una hipoplasia de arteria vertebral derecha y una asimetría de arterias vertebrales. Las hipoplasias de arterias cerebrales son las variantes más frecuentes encontradas en población normal, concretamente la ACoP. En un estudio de autopsias la alteración más frecuente (27%) fue una arteria hipoplásica, que típicamente fue la ACoP o la ACoA (Alpers et al., 1959). Estos hallazgos han sido corroborados por un estudio mediante angio RM (Gutiérrez et al., 2013).

Las arterias vertebrales tienen una embriogénesis peculiar y compleja que difiere de la de otros vasos, ya que ha de adaptarse a una anatomía regional segmentaria (somitas, esclerotomas), por tanto es propensa a variaciones anatómicas (Giuffrè and Sherkat, 2000). Aunque pueden encontrarse en individuos normales, las anomalías de arterias vertebrales parecen ser más frecuentes en pacientes con malformaciones de la unión cráneo cervical (Yamazaki et al., 2012). En una serie de 300 angiogramas de arterias vertebrales en pacientes sin afectación ósea de charnela se encontró una variante segmentaria C2 (que no pasa por foramen transverso de C1) sólo en 2 casos, aunque se detectó en 4 de 21 casos con alteraciones occipitocervicales, entre ellos un niño (Tokuda et al., 1985). En un paciente afecto de un disostosis espondilocostal por mutación en HES7, un gen de la vía Notch relacionado con la segmentación de somitas, se detectó una hipoplasia de arteria vertebral izquierda (Sparrow et al., 2010). Todos estos datos sugieren que las malformaciones óseas de charnela se asocian a alteraciones vasculares de la zona, principalmente afectando a las arterias vertebrales, y por tanto este concepto podría ser extensible a la MC-1, aunque este aspecto no haya sido estudiado específicamente hasta el momento.

Dentro de los accidentes vasculares cerebrales (AVCs) pediátricos asociados a arterias intracraneales hipoplásicas, la hipoplasia del sistema vertebrobasilar es de las más raras (3%) (Bojinova et al., 2000). Una revisión exhaustiva de 40 casos de infartos de territorio vertebrobasilar en niños, mostró una predominancia en el sexo masculino (77%) y asociación de malformaciones de charnela occipitocervical (2 de ellos afectados de KFS), en 4 casos de 18 con oclusión de basilar y vertebral, pero en ningún caso de oclusión basilar aislada (Fraser and Zimble, 1975)(Ross et al., 1987)(Hasan et al., 2002)(Rosman et al., 2003). La frecuencia de hipoplasia de arterias vertebrales encontradas en nuestros pacientes parece más frecuente que la presente en población pediátrica normal, aunque nosotros no podemos aportar una comparación con un grupo normal de niños, ya que la realización de angioTC es muy limitada en la edad pediátrica y no existen datos de este tipo de estudio en niños sanos.

El significado de estas anomalías vasculares asociadas a algunos pacientes con MC-1 no sólo puede aportar información sobre la etiología de la malformación, sino que podría tener implicaciones clínicas en algunos pacientes. Esto es debido a que la unión craneocervical es una región anatómicamente compleja con múltiples estructuras en un espacio estrecho, entre ellas los vasos. Se han descrito alteración del soporte arterial (arterias vertebrales, PICA) en esta región en relación a movimientos del cuello, que en algunos casos han acabado en infartos de la región (Ravindra et al., 2015). Debido al compromiso de espacio, los pacientes con MC-1 pueden presentar sintomatología relacionada con un menor aporte vascular transitorio y de hecho, algunos pacientes con MC-1 muestran episodios paroxísticos

relacionados con los movimientos del cuello. No se sabe si los pacientes con MC-1 que presentan anomalías de desarrollo vascular en la región están a mayor riesgo de presentar accidentes vasculares, transitorios o no, en relación a movimientos del cuello, aunque esto es teóricamente muy posible. De hecho se ha descrito la asociación de arterias vertebrales hipoplásicas, que frecuentemente se acompañan de una hipoplasia de la basilar, con un mayor riesgo de accidentes vasculares isquémicos, que suelen ser transitorios (Chaturvedi et al., 1999). También se han descrito síntomas de migraña vestibular (Chen et al., 2015) y de síndrome de Wallenberg paroxístico (Liu et al., 2015). Todos nuestros pacientes con hipoplasias arteriales, presentaron cefaleas occipitales en relación a maniobras de Valsalva o en asociación con movimientos forzados del cuello, pero no otra sintomatología neurológica en estos episodios. Sin embargo, en una de las pacientes aparecieron tinnitus y mareos cuando emperoró tras cirugía y se demostraron adherencias de la plastia y mayor compromiso de espacio. Más estudios son necesarios para entender el significado de las anomalías vasculares detectadas en este contexto.

También detectamos 2 ACP de origen fetal (derecha e izquierda). Esta es la alteración más frecuente de esta arteria. Se detecta en un 13-15% de la población por autopsia y por angioRM (Gutierrez et al., 2013)(Menshawi et al., 2015). La falta de grupo control valorado por angioTC nos impide determinar si este tipo de alteración es más frecuente en pacientes con MC-1 que en población general.

Una paciente de nuestro estudio con síndrome de Klippel-Feil (KFS) mostraba una salida de la arteria vertebral izquierda desde la subclavia en posición muy alta, lo que determinaba una verticalización del segmento inicial de la arteria subclavia izquierda paralela a la salida de la arteria carótida común (ACC) izquierda para dirigirse a su posición anatómica normal, justo después de la salida de la arteria vertebral con una angulación pronunciada. Esta anomalía determinó la técnica quirúrgica (Fontecha et al., 2014). Un curso anómalo de la arteria subclavia izquierda se ha descrito en otro caso de KFS con deformidad de Sprengel (Floemer et al., 2008). Algunos autores han propuesto que el síndrome de Klippel-Feil podría ser debido a una alteración del suministro vascular en la época embrionaria temprana (alrededor de la 6ª semana de gestación) desde la subclavia y/o arterias vertebrales. Esta situación se ha definido como secuencia de disrupción de soporte arterial desde subclavia, y también podría estar implicada en algunas disgenesias de tronco y en el síndrome de Poland (Bavinck and Weaver, 1986)(Brill et al., 1987). De hecho, existen pacientes que asocian estas 3 malformaciones (Issaivanan et al., 2002).

La presencia de anomalías vasculares intracraneales se ha descrito en algunos casos de síndrome de Klippel-Feil, como la agenesia u origen anormal de arteria carótida interna (Braga

et al., 2009)(Ruzic-Barsic et al., 2015), arteria vertebral anómala (Futane and Salunke, 2013) y disección de arteria vertebral (Hasan et al., 2002)(Dornbos et al., 2014) y arteria trigeminal persistente (Paksoy et al., 2004). El desarrollo del sistema vascular de la región es paralelo a la formación de los cuerpos vertebrales, que se forman de la unión de la parte inferior de un somita con la parte superior del somita consecutivo. En los días 21-29, 30 pares de arterias intersegmentarias salen de la aorta dorsal e irrigan sus somitas correspondientes. Entre los días 32-42 se desarrollan anastomosis entre ellas y cruzan los cuerpos vertebrales. Las anastomosis son el origen de las arterias vertebrales. Durante los días 37-42 de gestación, las primeras 6 arterias intersegmentarias regresan, y sólo persiste la 7ª. Toda la subclavia izquierda y una gran parte de la subclavia derecha derivan de esta 7ª arteria intersegmentaria.

Se han descrito AVCs en niños afectados de KFS, por disección de una arteria vertebral (Hasan et al., 2002) o por embolismos provenientes de la una arteria vertebral (Ross et al., 1987). Una posición en hiperextensión del cuello y rotación puede provocar disección de la arteria vertebral, y en uno de los pacientes se ha descrito tras una clase de natación.

5.1.2.2. **Potenciales evocados**

Los potenciales evocados se han usado en la valoración de pacientes con MC-1 en la fase de diagnóstico para objetivar la extensión y grado de la lesión compresiva sobre las estructuras neurales. Son especialmente útiles en casos asintomáticos u oligosintomáticos. También pueden ser útiles para identificar cambios que podrían indicar cirugía durante el seguimiento de estos pacientes. Hasta ahora, muy pocos estudios sobre la utilidad de los potenciales evocados en el manejo de la MC-1 han sido publicados, y la mayoría en relación a la monitorización intraoperatoria (Zamel et al., 2009)(Sala et al., 2011)(Chen et al., 2012)(Moncho et al., 2015)(Moncho et al., 2017). En un estudio reciente de 50 pacientes (44 sintomáticos) adultos con MC-1 de nuestro hospital (Moncho et al., 2015), 70% presentaba algún tipo de alteración en uno o más de 3 tipos de potenciales evocados (PEATs, PESS de EESS (nervio mediano) y PESS de EEII (nervio tibial posterior). El principal valor asistencial en adultos con MC-1 es en pacientes detectados incidentalmente y puede ayudar a establecer una evidencia objetiva de disfunciones subclínicas (Moncho et al., 2017). La nuestra es la primera serie pediátrica de MC-1 que describe resultados de potenciales evocados.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATS)

El resultado en nuestro grupo de pacientes pediátricos fue normal en casi todos los casos (91%). Entre los 3 pacientes con alteraciones, sólo uno presentó clínica de tinnitus pero los 3 requirieron intervención neuroquirúrgica (2 de ellos descompresión de FCP y uno

colocación de VDVP). La alteración de los PEATs en nuestra serie (9%) es menor que la publicada en algunas series de adultos, en que más del 50% muestra alteraciones (Moncho et al., 2015). Esto podría ser debido a que en muchos de nuestros pacientes el hallazgo de MC-1 fue incidental, a diferencia de muchas series de adultos, sobre todo en centros neuroquirúrgicos, que concentran más pacientes sintomáticos. Sin embargo, debido a que el porcentaje de pacientes sintomáticos por MC-1 y PEATs afectados (11%) sigue siendo más bajo que el publicado en pacientes adultos, no puede descartarse un factor fisiopatológico que diferenciara los casos adultos de los pediátricos, por ejemplo, el tiempo de evolución de la compresión, que pudiera explicar en parte esta diferencia.

Los PEATs fueron los potenciales más frecuentemente alterados en la serie de 50 adultos con MC-1 llevada a cabo en nuestro hospital (Moncho et al., 2015), con un 52% de pacientes mostrando alteraciones, la mayoría unilateralmente. Además, entre sus 6 pacientes asintomáticos, cinco presentaban alteraciones en alguno de los potenciales, siendo la alteración unilateral de los PEATs la más frecuente. Al igual que en nuestros pacientes, todas las alteraciones se detectaron a nivel retrococlear, ya que ningún paciente mostró latencias prolongadas de la onda I. Otros estudios de PEATs en MC-1 han publicado, sin embargo, la afectación más frecuente a nivel de periférico (cóclea o nervio coclear) y con menos frecuencia entre el nervio coclear y la unión pontobulbar (Henriques Filho and Pratesi, 2006)(Vidmer et al., 2011). Estas diferencias en la localización del nivel de disfunción se han atribuido a distintas técnicas y criterios de interpretación (Moncho et al., 2015). Aunque se ha demostrado una mejoría clara de la función tanto en PEATS (Anderson et al., 2003) como en los potenciales somatosensoriales (Chen et al., 2012) tras la cirugía en niños y adultos jóvenes, esto no ocurre en todos los casos, como demuestra uno de nuestros pacientes, en el que persiste la alteración de los PEATs dos años tras la cirugía. Parece haber una correlación entre el mayor nivel de herniación amigdalар y la mayor afectación de los PEATs, aunque en el estudio de Moncho y colaboradores no llegó a ser estadísticamente significativa, probablemente por falta de poder estadístico (Moncho et al., 2015). En un estudio más amplio del mismo grupo, 120 de 200 pacientes (60%) mostraron alteraciones en algún estudio de potenciales evocados, siendo lo más frecuente la afectación de ambos PEATS y PESS. En este estudio se detectó una asociación estadística entre la alteración de los PEATs y 3 factores: mayor edad, mayor grado de herniación amigdalар y disfunción de pc bajos (Moncho et al., 2017).

Potenciales evocados somatosensoriales

Los PESS mostraron más alteraciones que los PEATS en nuestra serie, presentando alteraciones en un 42% de los pacientes (41% de pacientes sintomáticos). El 85% de los

pacientes con PESS alterados fueron sometidos a cirugía. En el grupo de 200 pacientes adultos de nuestro hospital, 87 (43,5%) presentó alteraciones de los PESS. De forma parecida a los hallazgos de nuestra serie pediátrica, en que la mayoría de pacientes presentaba un aumento de las latencias, la alteración más frecuente en adultos fue un aumento del tiempo de conducción central.

De los 13 pacientes con PESS alterados, 9 tenían siringomielia en la RM medular, 3 tenían una RM medular normal y uno no tenía estudio medular. Entre todos los pacientes con siringomielia de nuestra serie, 4 tenían estudios de PESS normales.

Es interesante remarcar que, entre los 9 pacientes de nuestro estudio con PESS y MC-1 por hallazgo incidental, 4 de ellos mostraron alteraciones, de los cuales la mitad, afectos de siringomielia, fueron sometidos a cirugía. Esto sugiere que los PESS permiten detectar alteraciones en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos que pueden ser determinantes para indicar cirugía. Los resultados de nuestra serie sugieren que los PESS aportan más información que los PEATs en el manejo clínico del paciente pediátrico con MC-1.

5.1.2.3 Polisomnografía (PSG) nocturna

Alteraciones respiratorias

Al igual que en pacientes adultos, las alteraciones más frecuentes en nuestros pacientes consistieron en síndrome de apneas-hipopneas que fueron por orden de frecuencia: obstructivas durante el sueño (SAHOS), centrales (SAHCS) y mixtas. Aunque en todos los pacientes con afectación central la causa fue atribuida a la MC-1 y mejoraron claramente tras la intervención quirúrgica, el papel fisiopatológico de la MC-1 fue más difícil de evaluar en los pacientes con SAHOS, ya que en la infancia es muy frecuente el componente obstructivo periférico de hipertrofia adenoideo-amigdalina. De los 3 pacientes intervenidos, 2 no presentaban dicha hipertrofia, y mejoró el ronquido, aunque en el tercer paciente persistió la SAHOS grave, que sólo mejoró tras aplicar otras medidas terapéuticas, como la pérdida de peso y los cambios posturales. Los trastornos respiratorios durante el sueño provocan una fragmentación del sueño y una hipoxemia intermitente. La clasificación de la asociación americana de medicina del sueño (ICSD-2)(American Academy of Sleep Medicine, n.d.) divide los síndromes respiratorios en:

a) *Síndrome de apnea-hipopnea central durante el sueño (SAHCS)*: se caracteriza por un cese o disminución del esfuerzo transitorio de la respiración que puede originarse en el sistema nervioso central, o bien ser secundario a una disfunción muscular, y se define como la presencia en la polisomnografía (PSG) de 5 o más eventos respiratorios con la ausencia de

esfuerzo respiratorio de más de 10 segundos de duración, asociados a microdespertar y/o desaturación de oxígeno.

b) Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño (SAHOS): se caracteriza por una obstrucción total o parcial de la vía aérea superior y se define como la presencia en la PSG de 5 o más eventos respiratorios con la presencia de esfuerzo respiratorio de más de 10 segundos de duración asociados a microdespertar y/o desaturación de oxígeno.

c) Síndrome de hipoventilación-hipoxemia durante el sueño (SHS): El SHS se caracteriza por una saturación de oxígeno menor del 90% durante más de 5 min con un nadir del 85%, o bien una saturación de oxígeno menor del 90% durante el 30% del registro o una presión arterial de CO₂ (PaCO₂) >45% (Ferré Masó et al., 2014).

El mecanismo fisiopatológico de los trastornos respiratorios en los pacientes con MC-1 todavía no es bien conocido, aunque se cree debido a una disfunción troncoencefálica. En los eventos respiratorios centrales se supone que hay una disfunción por compresión de los centros respiratorios del tronco, una compresión de los pares craneales IX y X y/o una alteración de los nervios aferentes causada por la expansión de la siringomielia (Nogués et al., 1999).

Las alteraciones respiratorias obstructivas se creen debidas a una disfunción por compresión de los pares craneales (IX, X, XI y XII) que facilita el colapso de la vía aérea superior. Se ha descrito que en la siringomielia, frecuentemente asociada a MC-1, se puede alterar la función del tracto solitario y del núcleo ambiguo, y que dicha lesión puede cursar con disfagia y disfonía, lo que podría favorecer la presencia de apneas obstructivas (Nogués and Benarroch, 2008).

Un mecanismo adicional que también podría explicar la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño es la hipercapnia. En los sujetos normales, durante el sueño existe un incremento de la PaCO₂ de 2-4 mmHg. La hipercapnia es un potente vasodilatador que puede provocar un aumento significativo de la presión intracraneal y así exacerbar la compresión sobre de las estructuras neurales ubicadas en la fosa posterior y charnela cráneo-cervical (Jennum and Børgesen, 1989).

La realización de esta prueba es importante, ya que permite detectar clínica que puede pasar desapercibida y es potencialmente letal. Como ya se ha comentado en la discusión de la clínica de MC-1, las apneas del sueño son mucho más prevalentes en la MC-1 que en la población general, tanto en adultos como en niños (Dauvilliers et al., 2007)(Montgomery-Downs et al., 2006)(Ferré Masó et al., 2014). La etiología de la disfunción respiratoria puede producirse por compresión de los centros respiratorios a nivel del bulbo o por disfunción de los pares craneales IX y X responsables del control de las cuerdas vocales y la musculatura

faríngea, lo que condiciona el colapso de la vía aérea durante el sueño. Esto provocaría apneas obstructivas, que cursan con ruidos respiratorios y ronquido, por lo que es importante preguntar específicamente por este dato en la anamnesis. El debut clínico en la infancia en forma de apneas del sueño, sin otra sintomatología acompañante se ha descrito raramente (Murray et al., 2006)(Miralbés Terraza et al., 2008) predominando en este caso la bradipnea y las apneas de origen central.

En nuestra serie, se ha detectado hipoventilación en 2 pacientes (6,6%), aunque sólo uno cumplía criterios estrictos de síndrome de hipoventilación-hipoxemia durante el sueño (SHS). Ninguno de ellos presentaba apneas y ambos requirieron intervención quirúrgica, aunque ninguno de los dos tiene control PSG postquirúrgico. Existen datos escasos sobre la prevalencia y características de este tipo de alteración respiratoria durante el sueño en pacientes con MC-1. En una revisión de la literatura de 78 pacientes con información detallada de los hallazgos PSG, sólo 6 presentaron hipoventilación (7,7%) (St Louis et al., 2014)(Bachetti et al., 2006)(Dauvilliers et al., 2007)(Rabec et al., 1998)(Gladding and Whyte, 2005) (Tsara et al., 2005), y entre ellos sólo había un paciente pediátrico, de 14 años, con impresión basilar, que presentó una insuficiencia respiratoria subaguda. La PSG mostró un SAHCS grave e hipoventilación central y se realizó una resección de la apófisis odontoides. A pesar de ello, el paciente siguió requiriendo ventilación mecánica nocturna mediante traqueostomía. Una PSG 3 meses tras la IQ mostró una mejoría importante en la intensidad y duración de las apneas centrales, pero la hipoventilación persistía (Rabec et al., 1998). Se ha descrito persistencia del síndrome de hipoventilación en varios pacientes en que se ha realizado descompresión de FCP (Gladding and Whyte, 2005)(Tsara et al., 2005), lo que sugiere que este tipo de trastorno es menos reversible que las apneas centrales y requiere una monitorización PSG postcirugía, ya que los pacientes podrían requerir un soporte ventilatorio nocturno a largo plazo.

Otra anomalía respiratoria descrita en la MC-1, aunque en vigilia, Además, es una pobre respuesta ventilatoria al ejercicio (Miralbés Terraza et al., 2008). Un paciente de 25 años con MC-1 (Haouzi et al., 2000) no mostró incremento de la frecuencia respiratoria inducida por el ejercicio, pero sí pudo aumentarla voluntariamente, demostrando una alteración del control automático de la respiración. Parece evidente que existe una infraestimación de las alteraciones del control respiratorio en los pacientes con MC-1 debido a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de estudios.

Parasomnias

Dos pacientes presentaron parasomnias NO-REM, que son muy frecuentes en la infancia. La frecuencia del despertar confusional, que presentó uno de nuestros pacientes, tiene una prevalencia del 17,3% en niños de 3 a 13 años (Laberge et al., 2000). No se conoce si

estas parasomnias pueden presentarse más frecuentemente en la MC-1, aunque la frecuencia detectada en nuestra serie (2/30 (6,6%)) no favorece esta hipótesis. Hasta el momento, la única parasomnia claramente relacionada con la MC-1 es el trastorno de la conducta en sueño REM (TCSR), la cual también se presenta en enfermedades que afectan al tronco del encéfalo y enfermedades neurodegenerativas. No se ha detectado en ninguno de los pacientes de nuestra serie. Los pacientes afectados tanto de MC-1 como de MC-2 pueden presentar con mayor frecuencia TCSR, caracterizada por la pérdida de atonía muscular de la fase REM, con una desinhibición concomitante de los generadores de patrones motores mesencefálicos, lo que genera una hiperactivación motora con movimientos y vocalizaciones integradas en sueños vívidos. Aunque reportado raramente, el TCSR puede aparecer en malformaciones de la unión craneovertebral, y puede ser el primer signo de una MC-1 no diagnosticada (Lapierre and Montplaisir, 1992). Un estudio de 103 pacientes (Henriques-Filho and Pratesi, 2008) afectados de MC-1 y MC-2 mostró TCSR en un 19% de pacientes con MC-1, y la estimación en población general de este trastorno es menor al 0,5%. Debido a que una actividad motora exagerada, incluso con vocalizaciones (pseudo-TCSR), puede también presentarse durante el despertar de los eventos respiratorios, es necesario un registro PSG para diferenciar ambos (Iranzo and Santamaría, 2005).

Un estudio reciente en una paciente embarazada con apneas centrales mostró que, a pesar de no presentar un cuadro de TCSR, presentaba un aumento cuantitativo del tono muscular en sueño REM, medido en músculos de la barbilla, en comparación a controles pareados por edad (St Louis et al., 2014). Esto sugiere que existe un espectro de alteraciones del sueño REM más sutiles y que es importante conocer y buscar activamente ya que podrían indicar una cirugía más precoz y evitar la progresión hacia una clínica más grave.

Movimientos periódicos de piernas durante el sueño

Dos de nuestros pacientes (6,7%) presentaban movimientos periódicos de piernas (MPP) frecuentes. El síndrome de MPP se caracteriza por un movimiento repetitivo y estereotipado de dorsiflexión del dedo gordo del pie, acompañado de una flexión del tobillo, rodilla y cadera a intervalos de 5-90 segundos, con una duración de 0,5 a 5 segundos, que recurren periódicamente en sueño lento superficial y menos frecuentemente durante la vigilia. En pacientes con MC-1 y siringomielia o siringobulbia asociadas se ha descrito la presencia de este trastorno de movimiento con una prevalencia (hasta el 62%) mucho mayor que en la población general (alrededor del 5%) (Abroug et al., 1990)(Nogués et al., 2000).

Un único estudio ha relacionado el síndrome de piernas inquietas con la MC-1 (Kaplan and Oksuz, 2008b). Estos pacientes presentaban un índice muy alto de MPP, típico del síndrome, pero eran resistentes al tratamiento habitual (agonistas dopaminérgicos). El

síndrome de piernas inquietas es un trastorno sensitivo-motor crónico, caracterizado por una necesidad urgente de mover las piernas en situación de reposo. Se ha relacionado con una disfunción dopaminérgica a nivel postsináptico, que suele mejorar con fármacos agonistas dopaminérgicos. Suele presentar un índice de MPP superior a 5 (Allen et al., 2014).

Trastornos de la arquitectura del sueño

Un tercio de los pacientes presentó un trastorno de la arquitectura/eficiencia del sueño que consistía en una baja eficiencia a expensas de vigilia intrasueño con microdespertares y/o una disminución del % de sueño REM. Existen sólo dos estudios dirigidos a analizar las alteraciones en la estructura del sueño de los pacientes con MC-1. Un estudio de 11 pacientes adultos (Botelho et al., 2000) detectó una mayor fragmentación del sueño, con eficiencia menor al 90% en un 81% de los pacientes, reducción de sueño lento profundo en el 36% y del sueño REM en el 63%. En otro estudio de 46 pacientes con MC-1 y MC-2, entre ellos 20 niños (15 MC-1, 5 MC-2) (Dauvilliers et al., 2007) se detectó una disminución del tiempo total de sueño y una menor eficiencia, así como una disminución del sueño lento profundo y del REM.

La disminución del % de sueño REM en 5 de nuestros pacientes es un hallazgo interesante, teniendo en cuenta que la parasomnia típica de la MC-1, el TCSR, también afecta especialmente a la fase REM de sueño. Los circuitos centrales requeridos para generar sueño REM están en el tronco encefálico, principalmente en la protuberancia dorsolateral, aunque también juegan un papel modulador los núcleos de la base y la corteza anterior. Grandes lesiones de esta zona provocan una disminución considerable del sueño REM, mientras que lesiones más pequeñas pueden eliminar funciones particulares del sueño REM, como la atonía muscular, lo que daría lugar a un TCSR (Brown et al., 2012). De hecho, los pacientes con TCSR no suelen presentar alteraciones en la cantidad de sueño REM ni en la duración de los distintos periodos REM (Peever et al., 2014). Esto sugiere que dependiendo de la localización de la lesión dentro del área de control pontino del sueño REM podremos presentar TCSR o una disminución de la cantidad de sueño REM. Debido a que el TCSR presenta una clínica muy llamativa, ha sido fácil la detección de los casos relacionados a lesión secundaria a MC-1 (Lapierre and Montplaisir, 1992). Sin embargo, alteraciones más sutiles de la cantidad y arquitectura del sueño REM sólo serán detectables mediante estudios PSG prospectivos de pacientes con MC-1, en estudios con controles. Sin embargo, nuestros resultados preliminares retrospectivos, sugieren que la disminución del sueño REM puede ser secundaria a una MC-1 en varios pacientes. Es importante realizar estudios centrados en este aspecto ya que puede condicionar la actitud quirúrgica y además, el trastorno de la cantidad de sueño REM puede tener consecuencias en el funcionamiento cognitivo de los pacientes (Brown et al., 2012).

5.2. Ectopia amigdalar

5.2.1. Manifestaciones clínicas

Los pacientes de nuestro estudio con ectopia amigdalar entre 3 y 4,9 mm presentan un mayor porcentaje de pacientes asintomáticos y ninguno tuvo que ser sometido a intervención quirúrgica. Sólo 3/14 (21,4%) pacientes presentó clínica, que consistió únicamente en cefaleas occipitales, en comparación con 23/55 (42%) pacientes sintomáticos con MC-1.

5.2.2. Exploraciones complementarias

5.2.2.1. Neuroimagen

En una de las pacientes (herniación 4,7 mm, asintomática, hermana de paciente intervenida por MC-1) se detectó una malformación de charnela consistente en la fusión derecha de C2-C3. En uno de los pacientes (herniación de 4 mm y cefaleas occipitonasales), se detectó una hipoplasia de la arteria vertebral izquierda. Ya se ha comentado los hallazgos óseos y vasculares en la discusión de los pacientes con MC-1. Que estas alteraciones también estén presentes en algunos pacientes con ectopia amigdalar favorece el concepto de que se trata de un espectro del mismo trastorno.

En uno de los pacientes asintomáticos (herniación 4,4 mm), se detectó una siringomielia en D7-D8, lo que motiva un seguimiento clínico más estrecho de este paciente, aunque siga asintomático. La detección de siringomielia a nivel torácico o lumbar sólo es posible si se realiza específicamente un estudio RM medular. La existencia de este paciente apoya la realización de RM medular en todos los pacientes con herniación amigdalar, aunque sea menor de 5 mm.

Una de las pacientes presentaba un quiste retrocerebeloso además de la MC-1. Se han publicado varios casos de quistes aracnoideos retrocerebelosos que pueden provocar una herniación de amígdalas cerebelosas (Martínez-Lage et al., 2007)(Galarza et al., 2010a)(Marín et al., 2010) o siringomielia (Banna, 1988). En algunos casos, el quiste será el único responsable directo de la herniación y por tanto, la apertura de la FCP y excisión del quiste provocará la regresión de la herniación y/o siringomielia (Arunkumar et al., 1998)(Bauer et al., 2005)(Martínez-Lage et al., 2007). No obstante, en otros casos, puede asociarse una FCP pequeña a la presencia de un quiste, que puede jugar mayor o menor papel en el compromiso de volumen dentro de la FCP. Éste parece ser el caso de nuestra paciente, que asocia un quiste aracnoideo a un FCP pequeña.

5.2.2.2. Potenciales evocados

Los PEATs fueron normales en todos los pacientes. Los PESS fueron anormales en 2 de los 3 pacientes sintomáticos, ninguno de los cuales presentaba siringomielia. Al igual que en el caso de los pacientes pediátricos con MC-1, los PESS son más sensibles que los PEATs en la detección de anomalías subclínicas en pacientes pediátricos. Como ya se ha comentado, esto no parece así en el caso de los adultos, en que los PEATs están más frecuentemente afectados que los PESS, principalmente en pacientes asintomáticos (Moncho et al., 2015)(Moncho et al., 2017).

5.2.2.3. Polisomnografía nocturna

Las PSG no mostraron eventos respiratorios en los 3 pacientes sintomáticos en que se realizó la prueba. Uno de ellos (4,7 mm de herniación, hipoplasia de arteria vertebral izquierda) mostró una baja eficiencia de sueño y disminución de sueño REM.

6. Conclusiones

La clínica de la MC-1 es muy variada y requiere un alto nivel de sospecha por parte del clínico, sobre todo en niños menores de 3 años, en los que la anamnesis de la sintomatología es casi imposible. El proceso diagnóstico también viene dificultado porque mucha de la sintomatología por MC-1, por ejemplo, reflujo gastroesofágico o apneas obstructivas es frecuente e inespecífica en niños pequeños. Las causas de dichos síntomas son muy diversas, y la mayoría de ellas suelen ser mucho más frecuentes que la MC-1.

El hallazgo incidental de la MC-1 es muy frecuente en la edad pediátrica, con aproximadamente la mitad de casos en nuestra serie.

La cefalea occipital es la forma de debut clínico más frecuente en la MC-1 en edad pediátrica.

El grupo de pacientes con herniación en rango de ectopia amigdalor (3-4,9 mm) puede presentar clínica y afectación de PESS típicas de pacientes con MC-1, lo que sugiere que algunos de estos pacientes se encuentran en la zona más leve de un espectro clínico continuo (ESPECTRO CHIARI). El hallazgo en uno de los pacientes asintomáticos de una siringomielia torácica apoya este concepto y sugiere incluir al menos un estudio de RM de médula espinal en todos los pacientes con una herniación mayor de 3 mm.

La MC-1 puede asociarse a alteraciones de charnela ósea y anomalías vasculares de la circulación posterior que pueden tener una base común fisiopatológica con la MC-1. Es

adecuado realizar estudios dirigidos de anatomía ósea y vascular en los pacientes con MC-1 para poder determinar la frecuencia, morfología y consecuencias funcionales de estas malformaciones asociadas, así como para disminuir los riesgos de la cirugía.

La realización de potenciales evocados en niños afectados de MC-1 es útil en la valoración clínica. Al igual que en los adultos, el valor principal de estas pruebas en niños será en pacientes asintomáticos con detección incidental de la MC-1 y para hacer un seguimiento personalizado en pacientes oligosintomáticos. La principal diferencia en cuanto a los hallazgos de estas pruebas en adultos es que los niños muy raramente presentan afectación de PEATs.

En cuanto a los hallazgos de la polisomnografía, aparte de las alteraciones respiratorias ya descritas previamente en MC-1, hemos detectado anomalías en la arquitectura del sueño, principalmente del sueño REM, que por fisiopatología podrían ser atribuidas a la MC-1. Sin embargo, se requieren nuevos estudios que repliquen estos hallazgos y un análisis más detallado de los movimientos anormales y patrones de sueño de los pacientes con MC-1.

**ESTUDIO DE NEUROIMAGEN: MORFOMETRÍA DE LA MC-1 EN LA
INFANCIA**

ESTUDIO MORFOMÉTRICO DE LA MC-1 EN LA INFANCIA

1. Introducción

Los estudios de morfometría de fosa craneal posterior (FCP) en la infancia son escasos y especialmente difíciles por varios motivos, entre ellos, la variación de los distintos valores morfométricos a medida que el niño crece, la ausencia de información sobre valores normales con los que poder realizar una comparación y la menor prevalencia del diagnóstico de este trastorno en la infancia, que aunque se considera una malformación congénita, no suele presentar clínica hasta más allá de la segunda década de la vida.

2. Objetivos

Realizar un conjunto de medidas morfométricas de FCP en pacientes <16 años con diagnóstico de MC-1 idiopático y ectopia amigdalara, y en controles pareados por edad y género, y comparar medidas en ambos grupos con el fin de detectar una diferencias en una o varias medidas de la FCP entre casos y controles.

Explorar la utilidad de un nuevo parámetro de medición no utilizado hasta el momento en estudios previos.

Realizar medidas morfométricas de casos familiares e identificar aspectos anatómicos heredables.

3. Material y métodos

3.1. Características de la muestra reclutada de casos y controles

Elección de casos: Entre los pacientes revisados en el estudio clínico, se ha realizado revisión de neuroimagen en aquellos que presentaban al menos una RM craneal accesible desde el PACS (digital Picture Archiving and Communication System) de nuestro hospital, con secuencia sagital potenciada en T1, preoperatoria, de suficiente calidad técnica para distinguir contornos óseos y con ausencia o mínimos artefactos de movimiento.

Grupo con MC-1 idiopática: dentro de los 55 casos diagnosticados de MC-1 durante la edad pediátrica (0-16 años) en nuestro hospital desde el año 1999 hasta la actualidad, e incluidos en el estudio clínico se ha podido realizar estudio morfométrico de FCP en 40 pacientes.

Grupo con ectopia amigdalara (descenso entre 3 y 4,9 mm): se han realizado medidas morfométricas en 12/14 pacientes del estudio clínico.

Elección de controles: Se han elegido 52 controles detectados en la base de datos de neuroradiología pediátrica, con informe morfológico de RM craneal normal y ausencia de descenso amigdalario, pareados por edad y género. Los motivos para la realización de las RM craneales en dichos controles fueron revisados y se excluyeron pacientes a riesgo de presentar una causa secundaria de herniación amigdalario. Entre los factores de exclusión se encuentran el déficit de hormona de crecimiento, dismorfias craneales y/o faciales, talla baja <3DS y la discapacidad intelectual. Veinte controles fueron estudiados por cefaleas, y todos ellos eran controlados en la consulta de neuropediatría y catalogados de cefaleas primarias (17 migrañas y 3 cefaleas tensionales). Entre los otros motivos de consulta se encuentran causas diversas como epilepsia focal no lesional, diplopía de causa ocular, estudio de familiares sanos en contexto de riesgo de cáncer o estudios por de epistaxis o colesteatoma.

Estudio de casos familiares: A los familiares de primer o segundo grado afectados de MC-1 o ectopia amigdalario con RM craneal accesible se les realizó un estudio morfométrico de FCP, que incluye todas las medidas utilizadas en el estudio de neuroimagen de casos-controles. Los resultados de dichas medidas se analizarán en la 3ª parte de esta tesis sobre base genética de la MC-1, junto con el pedigree y presentación clínica familiar.

3.2. Análisis morfométrico de FCP

Protocolo de RM craneal

Las RM craneales se han obtenido en una resonancia de 1,5 Tesla o 3 Tesla y todos los pacientes revisados presentaban una secuencia sagital T1 spin-eco, con adquisiciones TR (repetition time) entre 450 y 600 ms y TE (echo time) entre 12 y 20 ms. El grosor de corte se encontraba entre 1 y 5 mm: 11 estudios tenían un grosor de 5 mm, 14 casos un grosor de 4 mm y el resto de 1 mm. Debido a que los límites estructurales óseos se visualizaban mejor con un grosor ligeramente mayor, todos los estudios de 1 mm se compactaron en cortes de 3 mm para poder realizar las medidas de una forma más consistente.

Los análisis de casos y controles se obtuvieron del PACS (digital picture archiving and communication system) y se analizaron mediante el programa OsiriX v.5.6 64-bit Pixmeo SARL Bernex-Switzerland en un ordenador MacBook Pro con pantalla LED Thunderbolt 27" y una resolución de 3 KB. Apple Inc., Cupertino. California. EEUU.

Metodología morfométrica

Se ha realizado el análisis en un plano sagital medio, determinado por la mejor visualización del acueducto de Silvio.

Se han realizado las siguientes medidas, que incluyen parámetros lineales, de superficie y angulares:

1- Medidas lineales (figura 3)

a) Grado de **herniación amigdal** a nivel del plano sagital medio. Se ha medido el descenso en mm de las amígdalas cerebelosas por debajo del plano del foramen magno, el cual se ha representado mediante la línea de McRae, que une basión y opistión. Se ha realizado una línea perpendicular a la línea de McRae que une la parte más distal de las amígdalas. En controles con posición amigdal por encima del foramen magno se han utilizado valores negativos.

b) Grado de **impresión basilar**: medida de la línea perpendicular entre foramen magno y punta de la odontoides.

c) Medidas delimitantes de FCP:

*Longitud del **clivus**: medida desde las apófisis clinoides posteriores hasta la parte más inferior del clivus. En niños con sincondrosis esfeno-basioccipital identificable se han medido por separado la zona de clivus correspondiente a **basiesfenoides** y la correspondiente a **basioccipital**.

*Longitud del **foramen magno (FM)**: entre basión y opistión.

*Longitud del **tentorio**: entre protuberancia occipital interna y parte más superior del tentorio (inmediatamente posterior a vena de Galeno).

*Longitud **tentorio-silla turca**: desde parte superior de tentorio a apófisis clinoides posteriores.

***Altura de FCP**: determinada por línea perpendicular a foramen magno hasta parte superior del tentorio.

*Longitud **anteroposterior (AP) de la FCP**: determinada por línea que une protuberancia occipital interna con apófisis clinoides posteriores.

*Longitud **pons-FM**: desde parte superior de pons (en zona anterior de su unión con mesencéfalo) hasta foramen magno.

*Longitud **cuerpo calloso-FM**: desde zona inferior de esplenio de cuerpo calloso hasta foramen magno.

2- Contornos (figura 3)

***Supraoccipital**: en cuanto a la medida del supraoccipital, se ha decidido no realizar una medida lineal, sino un contorno que siga la superficie, ya que las diferencias anatómicas de curvatura pueden ser muy notables entre individuos.

3- Medidas angulares (figura 4), para valorar el grado de displasia de la base del cráneo. Éstas incluyen:

- a) ángulo **tentorial**: ángulo formado por el tentorio y el supraoccipucio.
- b) ángulo **basal**: ángulo entre una línea que une basión con el centro de la silla turca y otra línea que une centro de silla turca con nasión.
- c) ángulo de **Wackenheim**: ángulo entre una línea a lo largo del clivus y otra línea que sigue el aspecto posterior de la apófisis odontoides.
- d) ángulo de **retroversión odontoidea**: ángulo formado entre una línea que sigue la base de C2 en la intersección con línea que pasa por la punta odontoidea.
- e) ángulo de **retroflexión odontoidea**: ángulo formado entre una línea que sigue la sincondrosis odontoidea en la intersección con línea que pasa por la punta odontoidea.

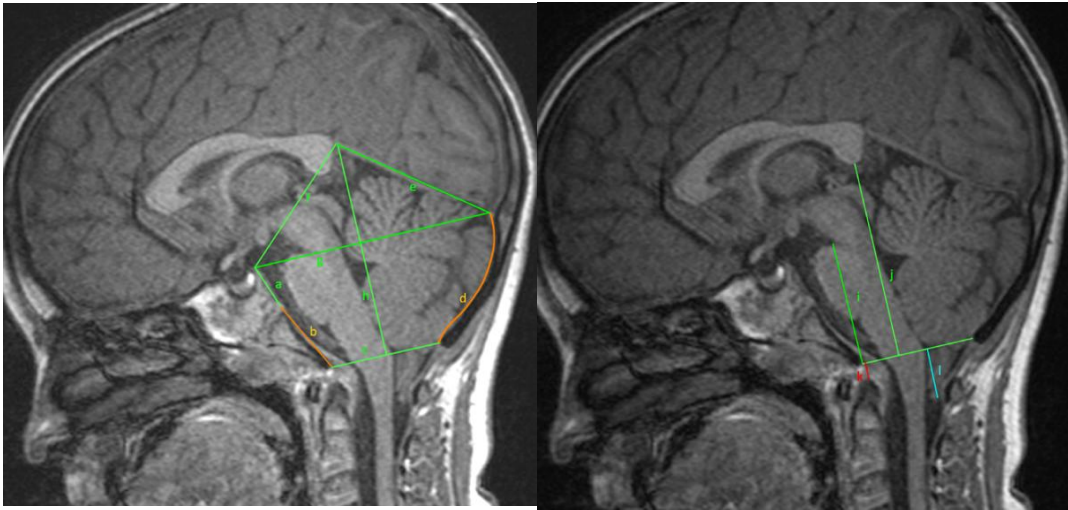
4- Áreas (figura 5):

- a) **Fosa craneal posterior (FCP) ósea**: delimitada por 4 puntos: apófisis clinoides posteriores, basión, opistión y protuberancia occipital interna.
- b) **Fosa ósea occipital**: en casos con sincondrosis identificable se ha medido el área comprendida entre la zona media de la sincondrosis, basión, opistión y protuberancia occipital interna, con el fin de delimitar el área determinada por los límites del hueso occipital.

La mayoría de dichas medidas se han replicado en varios estudios previos morfométricos de pacientes adultos y/o pediátricos. En nuestro estudio, debido a que la sincondrosis eseno-occipital es visible en los pacientes <16 años, hemos añadido, a parte de la medición del clivus completo, la parte correspondiente a basiesfenoides y a basioccipital, considerando la separación en la zona media de la sincondrosis eseno-occipital.

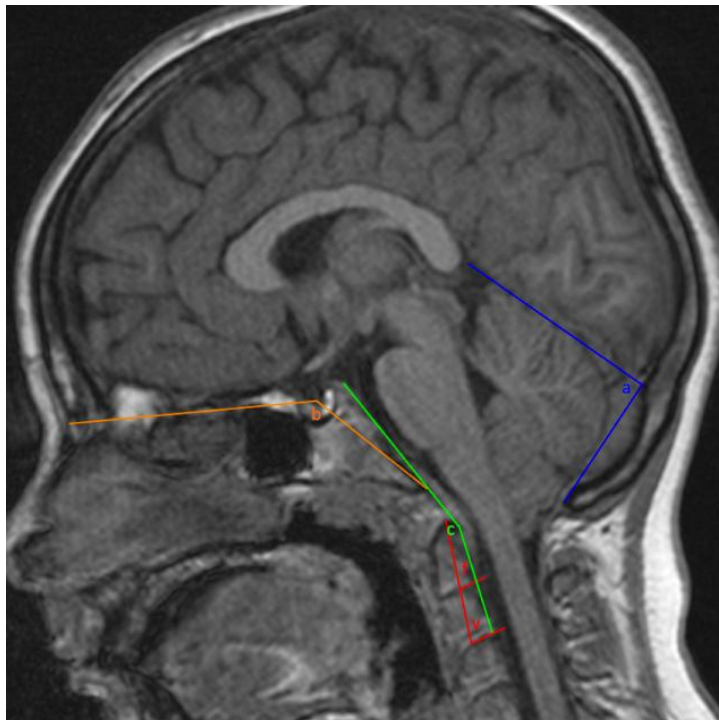
El área de fosa ósea occipital es una medición que no se ha realizado hasta ahora en otros estudios morfométricos ni en adultos ni en niños. Se trata una nueva medida diseñada para este estudio, con el objetivo de valorar su utilidad y reproductibilidad. Para su valoración se se ha utilizado la misma técnica que en la medición de la FCP ósea, pero eliminando el contorno del esfenoides, el cual presenta un origen embriológico distinto al del hueso occipital.

Figura 3. Parámetros morfométricos lineales y contornos de fosa posterior valorados en el estudio



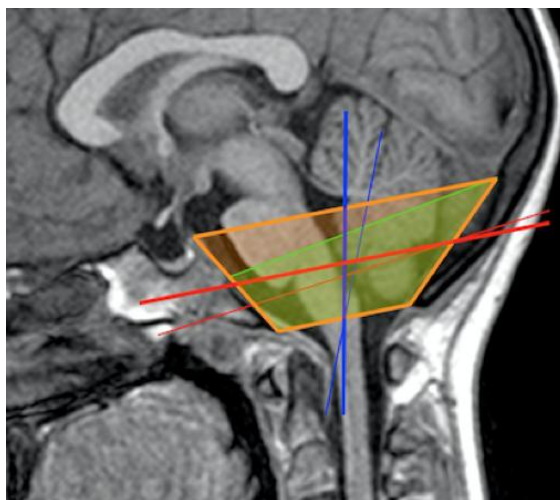
(a) Longitud basiesfenoidal (b) Longitud basioccipital (a+b) Longitud clivus (c) Longitud foramen magno (línea de McRae) (d) Longitud de contorno occipital (e) Longitud tentorio (f) Distancia tentorio-silla turca (g) Distancia antero-posterior de la FCP (h) Altura de la FCP (i) Distancia protuberancia-foramen magno (j) Distancia cuerpo calloso-foramen magno (k) Medida de impresión basilar (l) Herniación amigdalal

Figura 4. Parámetros morfométricos angulares valorados en el estudio



(a) Ángulo tentorial (b) Ángulo basal (c) Ángulo de Wackenheim (f) Retroflexión odontoidea (v) Retroversión odontoidea

Figura 5. Áreas valoradas en el estudio morfométrico



Área de fosa craneal posterior ósea (delimitada en naranja) y fosa ósea occipital (superficie verde)

Una única observadora obtuvo las 20 medidas morfométricas de forma sistemática en un plano sagital medio ponderado en T1 (determinado por la mejor visualización del acueducto de Silvio). La observadora, con formación en neurología pediátrica y 10 años de experiencia previa en la evaluación de neuroimagen pediátrica, fue entrenada por un radiólogo pediátrico para la identificación de los límites anatómicos más adecuados de la FCP y para evaluar adecuadamente posibles artefactos y límites dudosos en la evaluación de 10 casos. Posteriormente se procedió a un proceso de autoaprendizaje en 20 casos más en los que se realizó una repetición de las medidas y se detectaron las medidas claramente discordantes (definidas por consenso con el radiólogo como >3 mm en las medidas lineales y de contornos, $>10^\circ$ en medidas angulares y >2 cm² en las áreas). Estas medidas volvieron a consultarse de nuevo con el radiólogo pediátrico, que decidió qué medida, dentro de la discordancia, era la más adecuada y se detectaron posibles errores en la técnica de medición. Acabada esta etapa de aprendizaje de la técnica, con el fin de valorar la concordancia introbiservador, se realizaron 3 repeticiones de todas medidas de forma ciega en 5 casos y 5 controles escogidos al azar para medir la concordancia intraobservador. Las 3 medidas de cada caso o control fueron tomadas en 3 días distintos, con una semana de separación entre cada una de ellas.

Tras determinar una correcta concordancia intraobservador se procedió a la realización de todas las medidas especificadas previamente.

3.3. Análisis estadístico

La información demográfica ha sido expresada en mediana y rango intercuartil (percentil 25-75). Las medidas morfométricas se expresan en media y desviación standard.

Para determinar la concordancia intraobservador se ha realizado la determinación del coeficiente de correlación intraclase (*intraclass correlation coefficient*, (ICC)), basado en el modelo de análisis de la varianza de medidas repetidas (Fleiss, 1986). Se han calculado tanto el acuerdo absoluto (*absolute agreement*, ICC_A) como la consistencia (*consistency of agreement*, ICC_C) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (ICC 95%). Se ha considerado $ICC < 0,3$: mala, $ICC 0,31-0,5$: mediocre, $0,51-0,7$: moderada, $ICC 0,71-0,9$: buena e $ICC > 0,9$: excelente.

Se han valorado las medidas morfométricas que influyen el diagnóstico (control, MC-1, o ectopia amigdalara (ECT)) mediante una regresión logística univariable multinomial (Tabla 9).

Las medidas morfométricas con ($p < 0,1$) y los datos demográficos (género y edad) se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariable multinomial considerando el diagnóstico (control, MC-1, ECT) como variable independiente. Se siguió un procedimiento de selección por pasos mediante inclusión secuencial ($p = 0,05$) complementada con exclusión secuencial ($P = 0,1$) (método *forward stepwise*).

Para la medida del tamaño del efecto se ha utilizado el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (95%OR). Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa estadístico Stata, versión 13.1 (StataCorp LP).

4. Resultados

Se detectó una excelente concordancia intraobservador ($ICC > 0,9$, $p < 0,05$) en todas las medidas en la valoración de los 10 casos piloto (5 casos, 5 controles). Los ICC, expresados en forma de valor absoluto (*average*) con el intervalo de confianza del 95% correspondiente para todas las medidas se especifican en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados del análisis de la correlación de coeficientes intraclase (ICC)

Variable	ICC _A	95% IC	ICC _C	95% IC
Herniación amigdalár	0,999	0,997-0,9998	0,999	0,998-0,999
Clivus	0,994	0,982-0,998	0,993	0,980-0,998
Basiesfenoides	0,953	0,866-0,987	0,952	0,858-0,986
Basioccipital	0,994	0,984-0,998	0,994	0,982-0,998
Foramen magno	0,994	0,983-0,998	0,995	0,985-0,998
Supraoccipital	0,995	0,985-0,998	0,994	0,983-0,998
Tentorio	0,993	0,981-0,998	0,993	0,980-0,998
Distancia tentorio-silla	0,974	0,917-0,993	0,980	0,942-0,995
Distancia A-P de FCP	0,991	0,974-0,997	0,991	0,972-0,997
Altura de FCP	0,990	0,971-0,997	0,989	0,969-0,997
Distancia protuberancia-FM	0,997	0,990-0,999	0,997	0,990-0,999
Distancia cuerpo calloso-FM	0,981	0,946-0,995	0,982	0,947-0,995
Ángulo tentorial	0,994	0,983-0,998	0,994	0,982-0,998
Ángulo basal	0,992	0,977-0,998	0,992	0,977-0,998
Ángulo de Wackenheim	0,982	0,949-0,995	0,984	0,952-0,996
Impresión basilar	0,992	0,976-0,998	0,993	0,978-0,998
Retroversión odontoidea	0,957	0,879-0,989	0,956	0,872-0,988
Retroflexión odontoidea	0,987	0,964-0,997	0,987	0,963-0,997
Área ósea de FCP	0,993	0,980-0,998	0,993	0,978-0,998
Área ósea occipital	0,994	0,985-0,999	0,995	0,984-0,998

A-P: antero-posterior, FCP: fosa craneal posterior, FM: foramen magno

La tabla 9 muestra los valores medios de las medidas de FCP con su respectiva desviación standard en el grupo control y en los grupos afectados con MC-1 y ectopia amigdalár. Se han determinado también los valores correspondientes a un grupo denominado espectro Chiari (que agrupa los afectos de MC-1 y ectopia).

Tabla 9. Medidas morfométricas de FCP en pacientes y controles. Media y desviación standard (DS) se indican para las medidas más representativas

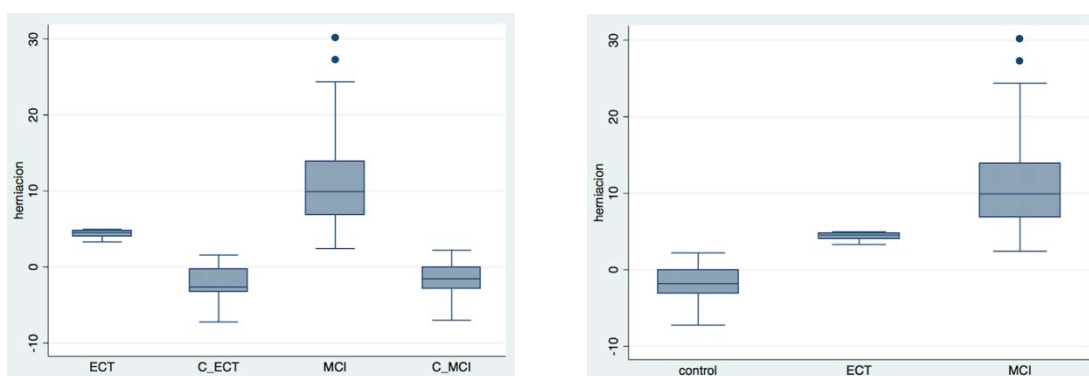
Variable	MC-1 (N=40)	Ectopia amigdalár (N=12)	Espectro Chiari (MC-1+ ectopia)	Controles
Herniación amigdalár (mm)	11,71 + 6,34	4,39 + 0,5	10,02 + 6,36	-1,5 + 2,33
Clivus (mm)	38,52 + 3,87	39,65 + 5,49	38,78 + 4,26	40,4 + 5,08
Basiesfenoides (mm)	15,02 + 2,1	15,08 + 1,61	15,04 + 1,98	15,08 + 2,54
Basioccipital (mm)	23,62 + 3,06	24,51 + 4,47	23,83 + 3,42	25,44 + 3,28
Foramen magno (mm)	35,41 + 2,2	33,86 + 2,5	35,05 + 2,34	35,17 + 2,63
Supraoccipital	38,23 + 4,93	40,58 + 4,39	38,77 + 4,87	41,16 + 4,3
Tentorio (mm)	51,15 + 5,4	50,22 + 4,7	50,94 + 5,24	51 + 4,17
Distancia tentorio-silla (mm)	53,16 + 5,32	53,69 + 3,83	53,28 + 4,98	53,43 + 4,02

Distancia A-P de FCP (mm)	82,41 + 4,43	84,42 + 3,9	82,87 + 4,36	83,19 + 5,37
Altura de FCP (mm)	60,23 + 5,27	58,57 + 4,27	59,84 + 5,06	62,38 + 3,54
Distancia protuberancia-FM (mm)	36,88 + 3,85	37,62 + 4,04	37,05 + 3,87	39,87 + 3,7
Distancia cuerpo calloso-FM (mm)	57,99 + 3,92	57,63 + 3,38	57,9 + 3,77	61,23 + 3,85
Ángulo tentorial (°)	88,41 + 6,65	83,99 + 7,2	87,37 + 6,97	88,39 + 6,5
Ángulo basal (°)	129,62 + 7,28	131,23 + 4,47	129,99 + 6,73	127,61 + 4,96
Ángulo de Wackenheim (°)	154,35 + 13,1	154,93 + 12,24	154,49 + 12,79	154,99 + 8,53
Impresión basilar (mm)	-5,4 + 1,79	-5,68 + 1,18	-5,47 + 1,66	-5,72 + 1,48
Retroversión odontoidea (°)	76,67 + 6,19	78,41 + 3,28	77,07 + 5,67	77,33 + 4,38
Retroflexión odontoidea (°)	80,57 + 5,77	81,14 + 5,14	80,7 + 5,59	81,88 + 4,54
Área ósea de FCP (cm ²)	17,17 + 2,15	17,46 + 2,61	17,24 + 2,24	18,9 + 2,56
Área ósea occipital (cm ²)	11,79 + 1,78	11,74 + 1,9	11,78 + 1,79	13,34 + 1,86

A-P: antero-posterior FCP: Fosa Craneal Posterior FM: foramen magno

Los controles pareados por sexo y edad, tanto del grupo de ectopia amigdalar como de MC-1, se agruparon en 1 único grupo control, una vez descartadas diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en características demográficas como en datos morfométricos radiológicos (figura 6).

Figura 6. Boxplot mostrando medidas de herniación en controles y grupos con ectopia amigdalar y MC-1. En el primer cuadro se observa que no hay diferencias entre los 2 grupos control, por lo que se han agrupado como grupo de controles único, tal como muestra el segundo cuadro. Las otras medidas mostraron un comportamiento similar (datos no mostrados).



C_ECT: controles de pacientes con ectopia amigdalar C_MCI: controles de pacientes con MC-1

El análisis logístico multinominal univariado mostró diferencias significativas respecto a controles en varias medidas de la FCP (Tabla 10 y figura 7).

Las diferencias entre individuos con MC-1 y controles fueron significativas en las siguientes mediciones: basioccipital (OR: p=0,014), supraoccipital (p=0,004), altura de

FCP(p=0,025), distancia protuberancia-FM (p=0,001), distancia callosum-FM (p<0,001), área ósea FCP (p=0,002) y área ósea occipital (p<0,001).

Las diferencias entre individuos con ectopia amigdalor y controles fueron significativas en relación a las siguientes medidas: altura de FCP (p=0,009), distancia cuerpo calloso-FM (p=0,006), área ósea occipital (p=0,01).

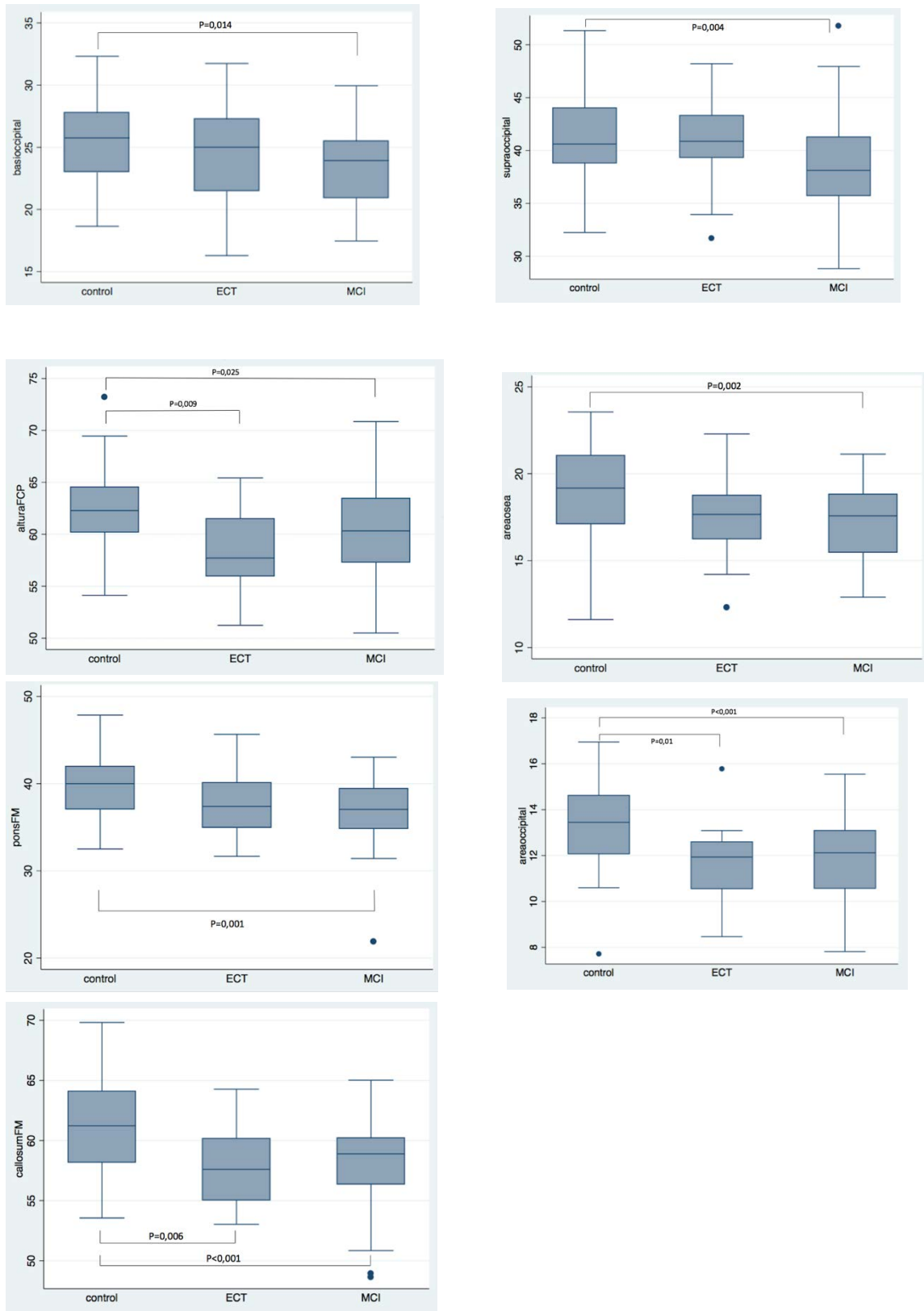
Tabla 10. Diferencias expresadas como Odds Ratio (OR) e IC (95%) en las distintas medidas de FCP entre pacientes y controles

Variable	OR MC-1 (n=40) vs controles	95% IC	p	OR Ectopia amigdalor vs controles (n=12)	95% IC	p
Clivus	0,917	0,84-1,01	0,064	0,967	0,84-1,11	0,62
Basiesfenoides	0,988	0,82-1,19	0,9	0,999	0,76-1,32	0,998
Basioccipital	0,847	0,74-0,97	0,014*	0,919	0,76-1,11	0,38
Foramen magno	1,04	0,88-1,23	0,64	0,791	0,6-1,05	0,1
Supraoccipital	0,865	0,78-0,96	0,004**	0,972	0,84-1,12	0,68
Tentorio	1,006	0,92-1,1	0,6	0,965	0,84-1,10	0,6
Distancia tentorio-silla	0,986	0,899-1,08	0,77	1,013	0,88-1,17	0,85
Distancia A-P de FCP	0,967	0,89-1,05	0,44	1,05	0,92-1,2	0,43
Altura de FCP	0,889	0,80-0,99	0,025*	0,816	0,70-0,95	0,009**
Distancia protuberancia-FM	0,799	0,7-0,9	0,001**	0,843	0,71-1,01	0,06
Distancia cuerpo calloso-FM	0,793	0,7-0,9	<0,001***	0,77	0,65-0,93	0,006**
Ángulo tentorial	1	0,94-1,06	0,98	0,956	0,92-1,01	0,06
Ángulo basal	1,062	0,98-1,14	1,14	1,11	0,99-1,24	0,06
Ángulo de Wackenheimer	0,994	0,96-1,03	0,77	0,999	0,94-1,06	0,98
Impresión basilar	1,14	0,87-1,49	0,33	1,017	0,68-1,51	0,93
Retroversión odontoidea	0,974	0,89-1,05	0,53	1,04	0,92-1,18	0,5
Retroflexión odontoidea	0,95	0,87-1,03	0,22	0,971	0,86-1,1	0,64
Área ósea de FCP	0,741	0,61-0,89	0,002**	0,778	0,59-1,01	0,07
Área ósea occipital	0,626	0,48-0,81	<0,001***	0,616	0,43-0,89	0,01*

A-P: antero-posterior FCP: Fosa Craneal Posterior FM: foramen magno

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Figura 7. Boxplot mostrando medidas de FCP con diferencias significativas respecto a controles



El análisis multivariado multinomial (ver tabla 11), seleccionó como factor independiente asociado al diagnóstico, una menor medida de cuerpo calloso-foramen magno (OR=0,77, 95% IC=0,65-0,93, p=0,006) para ectopia amigdalara (ECT); OR=0,79, 95% IC=0,7-0,9, p<0,001 para MC-1).

Un modelo alternativo, excluyendo esta variable del análisis, señaló como factores independientes predictivos una menor área de fosa ósea occipital (OR=0,42, 95% IC=0,25-0,69, p=0,001) para ECT; OR=0,45; 95% IC=0,31-0,66; p<0,001 para MC-1) y una mayor edad (OR=1,29, 95% IC=1,05-1,59, p=0,014 para ECT; OR=1,24, 95% IC=1,06-1,45, p=0,006 para MC-1).

Tabla 11. Modelo multivariado multinomial

diagnosis	RRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
control	(base outcome)					
ECT						
callosumFM	.7744213	.0714147	-2.77	0.006	.6463714	.9278386
_cons	918394.5	4966499	2.54	0.011	22.90322	3.68e+10
MCI						
callosumFM	.7935178	.0523796	-3.50	0.000	.6972192	.9031169
_cons	730015.5	2870323	3.43	0.001	328.4898	1.62e+09

Excluyendo callosumFM de las variables, modelo alternativo

diagnosis	RRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
control	(base outcome)					
ECT						
areaoccipital	.4191713	.107219	-3.40	0.001	.253901	.69202
age_y	1.293875	.1359442	2.45	0.014	1.053073	1.589739
_cons	1150.005	3012.725	2.69	0.007	6.772748	195269.6
MCI						
areaoccipital	.451856	.0876344	-4.10	0.000	.3089692	.6608225
age_y	1.239586	.0974118	2.73	0.006	1.062639	1.445998
_cons	2365.148	4778.301	3.85	0.000	45.10019	124033.2

*RRR es la OR

5. Discusión

La base del diagnóstico de MC-1 actualmente es la RM craneal. No obstante, desde la descripción anatomopatológica de la malformación hasta la valoración actual mediante RM ha habido una evolución en las técnicas utilizadas y en los criterios usados en el diagnóstico de MC-1.

5.1. Estudios de neuroimagen de FCP

Era pre-RM craneal

Hacia 1970, antes de que surgiera la técnica de RM, algunos autores (Baker, 1963)(Bloch et al., 1974)(Sackett et al., 1977) intentaron determinar mediante mielografías con contraste cual era la posición normal de las amígdalas cerebelosas y a partir de qué punto podía considerarse patológico. Aunque coincidieron en situar su posición patológica bajo la línea de McRae (que une el opistion y el basion), el hecho que observaran que estaban por debajo de dicha línea en otras enfermedades del SNC y que se hallara en individuos sanos de forma incidental, impidió la definición de un criterio claro para el diagnóstico de MC-1 (Bejjani, 2001). La técnica de mielografía fue incluso utilizada en casos pediátricos (Giménez-Roldán et al., 1978). También algunos estudios usaron la radiografía lateral de cráneo para hacer las primeras medidas morfométricas de componentes óseos en la MC-1 (Schady et al., 1987)(Vega et al., 1990).

Con el tiempo, esta técnica se fue sustituyendo por la tomografía computerizada (TC), (y su modalidad con inyección de contraste, la mielo-TC) ya que era menos dolorosa, el paciente requería menos tiempo de exposición a la radiación y se evitaban las reacciones adversas producidas por los medios de contraste (Schady et al., 1987)(Vega et al., 1990).

Estudio mediante RM craneal

Debido a que la TC no permite una visualización adecuada de los tejidos blandos, y en la mielo-TC se requiere inyección de contraste, en los últimos años estas técnicas se han sustituido por la RM craneal en la valoración de la MC-1.

Con el uso de la RM se ha seguido intentando definir un criterio de diagnóstico radiológico basado en el grado de descenso amigdalario. A partir de 1985 se realizaron varios estudios que midieron la posición de las amígdalas cerebelosas en población control y en población con MC-1, aunque cada autor propuso un punto de corte distinto para establecer el descenso patológico (Aboulezz et al., 1985)(Barkovich et al., 1986)(Ishikawa et al., 1988) (tabla 6). Se llegaron a proponer distintos puntos de corte en función de si el descenso se presentaba

en una o dos amígdalas (Elster and Chen, 1992), e incluso se propusieron distintos puntos de corte en función de la edad del paciente (Mikulis et al., 1992). Estos autores publicaron que la posición normal de las amígdalas cerebelosas en la 1ª década era por encima de 6 mm de descenso, variando de forma progresiva el límite y siendo de 5 mm en la 2-3ª década, de 4 mm en la 4-8ª década y de 3 mm por encima de la 9ª década.

Actualmente, el criterio más aceptado de diagnóstico radiológico de MC-1 requiere un descenso amigdalar como mínimo de >3 mm, independientemente de la sintomatología. De todas formas, el criterio de diagnóstico de MC-1 basado únicamente en el descenso amigdalar (DA) ha sido puesto en duda por varios autores, ya que no hay una correlación lineal entre el grado de DA y la gravedad de los síntomas que presentan los pacientes. Es frecuente encontrar casos asintomáticos con más de 5 mm de herniación amigdalar (Trigylidas et al., 2008)(Meadows et al., 2000) y existen pacientes que presentan síntomas superponibles a los de MC-1 que, aunque no presentan una herniación amigdalar mayor a 3 mm, presentan una fosa posterior pequeña que condiciona una compresión de los espacios de LCR y /o siringomielia. Debido a la ausencia de herniación, estos pacientes no pueden clasificarse como MC-1 y se les ha atribuido el nombre de malformación de Chiari tipo 0 (MC-0) (Iskandar et al., 1998), situación también descrita en población pediátrica (R S Tubbs et al., 2001).

Tabla 12. Criterios radiológicos basados en el descenso amigdalar sugeridos para el diagnóstico de la MC-1 a lo largo de los años

Referencia	Controles		MC-1	
	Nº	Posición respecto a línea de McRae	Nº	Posición respecto a línea de McRae
Aboulezz et al. 1985	82	De -20mm a 2,8 mm	11	De 5,2 a 17,7 mm Puede ser normal hasta 3 mm de DA; MC-1 si >5 mm
Barkovich et al. 1986	200	De -8 mm a 5 mm	25	De 3 mm a 29 mm MC-1 si >3 mm
Ishikawa et al. 1988	50	Siempre por encima de foramen magno	6	En controles, las amígdalas cerebelosas por encima del foramen magno
Elster y Chen, 1992	-	-	68	>5 mm cuando solo hay descenso de una amígdala y >3 mm si descienden ambas
Mikulis et al., 1992	-	-	220	El descenso amigdalar normal varía con la edad: desde <6 mm en 1ª década a <3 mm en 9ª década

Iskandar et al., 1998	-	-	5 sin DA	Establece concepto de MC-0: malformación de Chiari sin herniación amigdalar
Milhorat et al., 1999	50	-	364	32 (9%) con < 5 mm pero compresión de espacios de LCR. Resto >5mm. Cuestiona el límite patológico en 5 mm cuando existe compresión de espacios de LCR
Tubbs et al., 2001	50	-	6 sin DA	Confirma conclusión de Iskandar sobre MC-0
Meadows et al., 2000	Estudio retrospectivo de 22.591 RM donde 0.77% presentaban > 5 mm de descenso. 14% eran asintomáticos. Concluye que el diagnóstico basado en el DA es limitado			

5.2. Morfometría de FCP

El primer estudio de las medidas morfométricas de la FCP en pacientes con MC-1 fue realizado en 1987 por Schady en 32 pacientes mediante radiografía lateral de cráneo, detectando un clivus más corto (diferencia sólo significativa en varones) y ángulos basales mayores en pacientes con MC-1 que en controles (Schady et al., 1987).

En 1990 Vega estudió a 42 pacientes adultos mediante radiografía lateral de cráneo y medida de área mediante tomografía computerizada (TC). Apreció que las variables más discriminativas entre pacientes y controles eran el área de fosa posterior y la longitud del clivus, que eran significativamente menores en los pacientes con MC-1. El volumen de fosa posterior estaba disminuido en la MC-1 (de manera significativa sólo en varones) (Vega et al., 1990).

Stovner en 1993 confirmó estos hallazgos en 33 pacientes adultos estudiados mediante radiografía lateral de cráneo y sugirió que un posible mecanismo fisiopatológico sería el cierre prematuro de las sincondrosis alrededor del foramen magno (L J Stovner et al., 1993).

Badie en 1995 fue el primero en utilizar la RM craneal en 20 pacientes adultos con MC-1 para medir de la relación entre el área de fosa posterior y el área supratentorial, que fue significativamente menor en pacientes con MC-1. Esta medida no se correlacionó con el grado de herniación pero sí con la edad de presentación, es decir, pacientes más jóvenes presentaban fosas posteriores más pequeñas y además tendían a responder mejor a la descompresión suboccipital (Badie et al., 1995).

Nishikawa en 1997 estudió de forma exhaustiva una gran cantidad de medidas de FCP mediante TC (sagital y anteroposterior) y RM craneal en 30 pacientes adultos, lo que le permitió estimar el ratio de volumen, es decir, la relación entre el volumen de las estructuras neurales (contenido) y el volumen de la fosa posterior (continente), que fue significativamente mayor en los pacientes con MC-1. Otras medidas con diferencia significativa en este estudio fueron el menor tamaño de exoccipital y supraoccipital y el tentorio verticalizado. Esta última alteración se cree debida a un desplazamiento hacia arriba del contenido de la FCP (Nishikawa et al., 1997).

Milhorat en 1999 realizó morfometría de 50 pacientes pertenecientes a un grupo de 364 pacientes sintomáticos, que presentaron medidas significativamente menores que los controles de tamaño de supraoccipital, clivus y mayor ángulo tentorial, así como menor volumen de FCP, medido mediante el método de Cavalieri (Milhorat et al., 1999).

Christophe en 1999 realizó medidas en una cohorte de 19 niños con MC-1, tanto sintomáticos como asintomáticos, encontrando una relación entre vermis y fosa posterior mayor que en los controles. En relación a las series previas de adultos, en niños se encontró un mayor solapamiento de pacientes con y sin clínica entre 3 y 16 mm y menor incidencia de siringomielia (Christophe and Dan, 1999).

Karagöz en 2002 confirmó en un grupo de 22 pacientes adultos los hallazgos de estudios previos consistentes en medidas menores de basioccipital y exoccipital así como un tentorio verticalizado. Los pacientes con MC-1 mostraron también una tendencia a la platibasia, mediante la medidas de los ángulos basal (formado por suelo de la fosa craneal anterior, dorsum sellae y basión), de Boogaard (entre tuberculum sellae, basión y opistión) y el de nasió-basió-opistión. En este estudio la línea de Twining (que conecta el tuberculum sellae y la protuberancia occipital interna) en pacientes con MC-1 fue significativamente más larga (Karagöz et al., 2002), hallazgo que no encontró el grupo de Schady (Schady et al., 1987) en su estudio mediante radiografías laterales de cráneo. Este aumento del diámetro anteroposterior de la fosa posterior se atribuyó a un remodelado compensatorio de la FCP. En cuanto al hallazgo del tentorio verticalizado los autores midieron 2 ángulos: el de tentorio-línea de Twining, que había sido ya utilizado por Nishikawa (Nishikawa et al., 1997) y el tentorio-supraoccipucio, usado por Milhorat (Milhorat et al., 1999); encontraron diferencias significativas en el primero pero no en el segundo. Al igual que en el estudio de Milhorat (Milhorat et al., 1999), la ausencia de cisterna magna fue un hallazgo persistente en todos los pacientes con MC-1.

Tubbs en 2001 realizó un análisis morfométrico en 6 pacientes pediátricos con siringomielia sin herniación amigdalara cuya clínica respondió a la descompresión de la FCP, lo

que los autores denominaron malformación de Chiari tipo 0 (MC-0). Las medidas fueron dirigidas principalmente a determinar la posición del tronco encefálico en relación al foramen magno. Los pacientes con MC-0 mostraron una posición del óbex (punto en que el IV ventrículo se estrecha para formar el canal central de la médula espinal) más baja, aumento del ángulo entre el suelo del IV ventrículo y el clivus y un aumento del diámetro A-P del foramen magno (R S Tubbs et al., 2001).

En base a la observación de que la MC-1 se ha asociado al déficit de GH, en 2003 Tubbs realizó un estudio de morfometría en pacientes con déficit de GH. Aunque el estudio morfométrico no mostró diferencias significativas en el volumen de la FCP entre un grupo de 30 niños con déficit de hormona de crecimiento (10 con MC-1 y 20 sin MC-1) y 50 controles, los hallazgos de un basioccipital más corto, un foramen magno más largo y mayor ángulo tentorial sugieren un infradesarrollo de las estructuras óseas de la FCP en pacientes con déficit de GH, presenten o no MC-1 (Tubbs et al., 2003c).

En 2005, Aydin realizó morfometría en una cohorte retrospectiva de 60 pacientes, con los mismos hallazgos que estudios previos. Encontró, además, una disminución del diámetro lateral del foramen magno pero un aumento significativo del diámetro anteroposterior en pacientes con MC-1. Al igual que en estudios previos el 100% de los pacientes presentaba una compresión de los espacios de LCR posteriores y laterales al cerebelo (Aydin et al., 2005).

Ese mismo año Sekula realizó medidas de FCP en pacientes sintomáticos con malformación de Chiari tipo 0 (MC-0) (R S Tubbs et al., 2001). Encontraron diferencias significativas en longitud de clivus, basiesfenoides, basioccipital y aumento del ángulo del tentorio, hallazgos muy similares al de la morfometría de pacientes con MC-1 (Sekula et al., 2005). Sekula estudió a 22 adultos con signos y síntomas sugestivos de malformación de Chiari tipo 1 pero sin descenso amigdalario $> 3-5$ mm y lo comparó a una cohorte de 25 pacientes con neuralgias craneales. La sintomatología, a la que ellos se refieren como chiari-like consistía en cefalea (73%), cervicalgia (41%), disfagia (50%), ausencia o disminución del reflejo nauseoso (50%), parestesias o hiperestesia de extremidades inferiores (55%), mareo (59%), dolor o presión retroorbitaria (41%) y tinnitus (41%). Se encontró una variación estadísticamente significativa de las siguientes medidas: disminución de la longitud del clivus, el basioccipucio y el basiesfenoides y un aumento del ángulo del tentorio (Sekula et al., 2005). La práctica clínica habitual en el manejo del espectro Chiari en el momento actual no contempla una descompresión de fosa posterior en un paciente que no presente descenso amigdalario. No obstante se han descrito casos de resolución de sintomatología grave, como siringomelia con déficit motriz, tras la descompresión craneovertebral en pacientes con MC-0 (Iskandar et al., 1998)(Isik et al., 2011). Es probable que la utilización en la práctica clínica de ciertas medidas

de fosa posterior como la longitud del basioccipital puedan ser muy útiles sobre todo en los casos de posible MC-0.

Tras la observación de que algunos pacientes portadores de válvula de derivación ventriculoperitoneal (V-P) por hidrocefalia neonatal posteriormente presentaron MC-1 sintomático, el grupo de Osuagwu realizó morfometría de FCP en 9 pacientes con estas características, cuyo TC previo al drenaje no mostraba hallazgos de MC-1 y hallaron menor volumen de FCP y longitud de clivus. Postularon que la derivación V-P producía cambios precoces en la dinámica de LCR con repercusión posterior en el crecimiento óseo de fosa posterior (Osuagwu et al., 2006). Esta hipótesis ya había sido postulada previamente (Hoffman and Tucker, 1976) atribuyéndose los cambios a una presunta sinostosis prematura a nivel craneal, lo que los autores llamaron desproporción cefalocraneal.

En 2006 Sgouros calculó el volumen de la FCP de 42 niños con MC-1 que requirieron cirugía. Encontró diferencias significativas entre los controles y los pacientes con MC-1 y siringomielia, pero no con la MC-1 aislada (Sgouros et al., 2006). Estas diferencias fueron más prominentes en los primeros 10 años de vida, que es la edad a partir de la que no hay cambios muy significativos en el crecimiento del cráneo y muy poco crecimiento de la base craneal (Sgouros et al., 2007). La presencia de un volumen normal de FCP en algunos pacientes con MC-1 no justifica el desarrollo de la herniación amigdalara, por lo que los autores postularon que una hipertensión venosa localizada y una geometría alterada de la fosa posterior posterior podría iniciar la migración amigdalara, que se perpetuaría por el movimiento del LCR y la impactación posterior. Según estos autores, la cirugía descompresora del foramen magno consigue desimpactar las amígdalas, las cuales ascienden a su localización inicial. Para apoyar esta hipótesis, este mismo grupo estudió la geometría de la toda base craneal de 30 niños (Sgouros et al., 2007) afectados de MC-1 (53% de ellos con siringomielia). Halló diferencias significativas en varios ángulos y distancias de toda la base craneal, incluido un menor tamaño de la fosa anterior, no sólo de la posterior. Además los pacientes con siringomielia presentaban valores más alterados que los pacientes con MC-1 aislada.

En 2007, Tubbs y colaboradores realizaron un estudio volumétrico en pacientes con MC-1 y lipomielomeningocele. Siete de 54 (13 %) pacientes con lipomielomeningocele presentaron una MC-1 concomitante y sólo dos fueron sintomáticos (siringomielia cervicotorácica y cefaleas occipitales) y requirieron descompresión de fosa posterior. Las medidas de fosa posterior estuvieron dentro de límites normales, sugiriendo que otros procesos estaban involucrados en la herniación amigdalara de estos pacientes (R. Shane Tubbs et al., 2007).

Dando soporte a los hallazgos de Sgouros, un estudio de Tubbs en una familia con 6 miembros afectados de MC-1 (uno de ellos con siringomielia) a lo largo de 4 generaciones y patrón de herencia autosómico dominante, mostró un volumen de fosa posterior normal, medido mediante el método de Cavalieri y todos ellos resolvieron sus síntomas con la descompresión de fosa posterior (Tubbs et al., 2008).

En 2008 Trigylidas demostró un menor volumen de la FCP en 61 niños con MC-1, tanto sintomáticos (55%) como asintomáticos. En pacientes entre 0 y 9 años, la ratio entre el volumen de FCP y el volumen intracraneal fue parecida entre sintomáticos y asintomáticos a diferencia de los pacientes a partir de 10 años (Trigylidas et al., 2008).

Tubbs, en 2009, realizó medidas de la unión craneocervical en 2 pacientes con siringobulbia identificados entre una cohorte de 189 pacientes intervenidos de MC-1 (Tubbs et al., 2009). Basado en un estudio previo del mismo grupo (Tubbs et al., 2003b) en que mayores grados de inclinación de la odontoides se correlacionaron con mayor incidencia de siringomielia, principalmente holomedular, los autores buscaron alguna peculiaridad anatómica que explicara por qué algunos pacientes presentan siringobulbia y otros no. Las medidas, entre ellas el ángulo odontoideo, no difirieron en estos pacientes del resto de pacientes con MC-1.

Furtado y colaboradores (Furtado et al., 2009)(Furtado et al., 2010) realizaron un estudio morfométrico en 21 pacientes pediátricos confirmando hallazgos anteriores. Como novedad, utilizaron una medida del área del foramen magno sin hallar diferencias significativas con los controles, aunque presentaban un mayor diámetro anteroposterior, hallazgo ya descrito por Tubbs (R S Tubbs et al., 2001). Las distintas edades a las que se fusionan los huesos de la base craneal puede jugar un papel en la forma del foramen magno en la MC-1: la fusión de la sincondrosis supraoccipital con la sincondrosis lateral occipital ocurre a los 4 años. La osificación entre el esfenoides y el basioccipital se inicia a los 12-13 años en niñas y a los 13-14 en varones pero no se fusionan completamente hasta los 16-20 años (Shapiro and Robinson, 1976). Fuerzas de distorsión, como las que ejerce el cerebro en desarrollo, que actúan sobre la osificación endocranal, especialmente en clivus y supraoccipucio, podría derivar a una elongación de la base craneal (Shapiro and Robinson, 1976)(Menezes, 2008).

Nouzel, en 2009, estudió la morfometría de FCP de 17 pacientes adultos con MC-1 sintomática, y detectó que la medida afectada más significativamente fue la longitud del basioccipucio. Al igual que en estudios previos el diámetro anteroposterior del foramen magno era más largo en MC-1 que en controles aunque no estadísticamente significativo y el 100% de los pacientes presentaba compresión de la cisterna magna. Los autores propusieron concretamente a la hipoplasia basioccipital como mecanismo principal en la mayoría de los

casos de MC-1, que puede ser debida tanto a una insuficiencia temprana del mesodermo paraxial por fallo de inducción de la notocorda o por una prematura sinostosis de la sincondrosis esfenoccipital, la cual debido a que permanece abierta hasta los 16-20 años presenta mucho tiempo de riesgo a un cierre prematuro. Según esta hipótesis, el tipo, momento y duración del defecto inicial determinarían la severidad y el tiempo de debut clínico. El resultado final sería la compresión de la cisterna magna, con descenso amigdalario o no (Noudel, 2009). Según estos autores el papel que puede jugar el cierre prematuro de la sincondrosis esfenoccipital debería ser estudiada en casos de MC-1 no solo por RM craneal sino por TC con cortes sagitales para identificar la sinostosis.

Milhorat propone que la morfometría de FCP varía según causa de la herniación de amígdalas cerebelosas. En su estudio de morfometría craneal estratificado según etiología de 752 pacientes adultos (entre 15 y 69 años)(Milhorat et al., 2010) observó que el volumen de FCP estaba disminuido en la MC-1 clásica, en la MC-2 y en casos de craneosinostosis, siendo normal en el resto de casos. En cuanto a las medidas del foramen magno es interesante el hallazgo del aumento de tamaño de éste en caso de MC-2 y síndrome de médula anclada y la disminución (constricción transversal) en la MC-1 clásica y por craneosinostosis. En el resto de etiologías el foramen magno fue normal. En el caso de la MC-1 clásica estos hallazgos morfométricos parecen consistentes con un cierre prematuro de las sincondrosis basioccipital-exoccipital y la exo-supraoccipital, la función de las cuales es permitir la expansión lateral del foramen magno con el crecimiento somático. La estenosis focal de las suturas basales con una expansión compensadora en sentido superior podría explicar la forma cónica de la fosa posterior.

En 2011 Dufton, en un estudio de 81 pacientes adultos y 107 controles, correlacionó un mayor grado de herniación amigdalario con un clivus más corto, un diámetro anteroposterior del foramen magno (línea de McRae) más grande y un ángulo de Boogaard (entre el plano del clivus y la línea de McRae) más obtuso (Dufton et al., 2011). Estos resultados contrastan con los del estudio de Noudel en que no encontró correlación entre dichos parámetros y el grado de herniación amigdalario, no obstante en dicho estudio, Noudel no analizó toda su muestra (incluyendo los controles) (n=47) para las correlaciones, escogiendo sólo los pacientes (n=17). Debido al pequeño tamaño de la muestra y el sesgo de selección de pacientes con descenso amigdalario de al menos 5 mm, la falta de correlación fue probablemente un sesgo estadístico.

Dagtekin (Dagtekin et al., 2011) en 2011 estudió 15 adultos con MC-1 comparando con 25 controles y 30 calaveras hallando un basioccipital y supraoccipital significativamente más cortos y un diámetro A-P del foramen magno más grande.

Urbizu y colaboradores (Urbizu et al., 2014) realizaron un estudio en 100 pacientes adultos y 50 controles. Encontraron las mayores diferencias en valores que medían la altura de la FCP. También detectaron diferencias significativas en la longitud del clivus y en el área de la FCP, aunque no en la longitud del supraoccipital.

En la tablas 13 y 14 se resumen los estudios de morfometría de FCP realizados en población adulta y pediátrica hasta el momento.

Tabla 13. Estudios morfométricos de MC-1 realizados hasta ahora en adultos

Autores y año de publicación	Pacientes casos/controles	Varones/ mujeres	Varones/ mujeres controles	Origen de la población	Tipo de estudio radiográfico
Schady y col., 1987	32	-	-	Inglaterra	Radiografía lateral+TC
Vega et al., 1990	42/46	-	-	España	Radiografía lateral+TC
Stovner et al., 1993	33	-	-	-	Radiografía lateral
Badie et al., 1995	20	-	-	-	RM
Nishikawa et al., 1997	30/50	-	-	Japón	RM
Milhorat et al., 1999	50/50	13/37	17/33	EEUU	RM
Karagoz et al., 2002	22/21	10/12	11/10	Turquía	RM
Sekula et al., 2005	22 MC-0/25	8/14	9/16	EEUU	RM
Aydin et al., 2005	60/30	24/36	15/15	Turquía	RM
Noudel et al., 2009	17/30	7/10	12/18	Francia	RM
Milhorat et al., 2009	280/75	78/202	20/55	EEUU	RM
Khan et al., 2010	60/50	20/40	-	Pakistan	RM
Milhorat et al. 2010	388/80	111/277	25/55	EEUU	RM
Dagtekin et al., 2011	15/25	6/9	10/15	Turquía	RM
Dufton et al., 2011	81/107	60/21	63/44	Canadá	RM
Urbizu et al., 2014	100/50	38/62	19/31	España	RM

Tabla 14. Estudios de neuroimagen en pacientes pediátricos con MC-1

Autores y año de publicación del estudio	Casos/controles	Tipo de estudio	Principales hallazgos
(Christophe and Dan, 1999)	19 casos sintomáticos y asintomáticos	Medida de vermis/fosa posterior	Relación entre vermis y fosa posterior mayor que controles. Mayor solapamiento de pacientes con y sin clínica entre 3 y 16 mm y menor incidencia de siringomielia comparado con adultos
(R S Tubbs et al., 2001)	6 casos con siringomielia sin herniación amigdalal, que	Morfometría de FCP	Definen el concepto de MC-0. Los pacientes con MC-0 presentan una

	mejoraron tras descompresión de fosa posterior		posición del óbex más baja, un aumento del ángulo entre el suelo del IV ventrículo y el clivus y un aumento del diámetro AP del foramen magno
(Tubbs et al., 2003c)	10 casos con déficit de GH (20 controles con déficit de GH no afectados de MC-1 y 50 controles sanos)	Morfometría de FCP	No diferencias significativas en el volumen de la fosa posterior entre déficit de GH y controles. Basioccipucio más corto, un foramen magno más largo y mayor ángulo tentorial sugieren un infradesarrollo de las estructuras óseas de la fosa posterior en pacientes con déficit de GH, presentan o no MC-1
(Sgouros et al., 2006)	42 casos con MC-1 que requirieron cirugía	Volumen de FCP	Encontró diferencias significativas entre los controles y los pacientes con MC-1 y siringomielia pero no con la MC-1 aislada. Diferencias más prominentes en los primeros 10 años de vida
(Sgouros et al., 2007)	30 casos con MC-1 (53% con siringomielia)	Morfometría de toda la base craneal (FCP y también anterior)	Diferencias significativas en varios ángulos y distancias de la base craneal, no sólo de FCP sino también de la anterior. Pacientes con siringomielia presentaban valores más alterados
(Trigylidas et al., 2008)	61 casos con MC-1, tanto sintomáticos como asintomáticos (45%)	Morfometría de FCP	En pacientes entre 0 y 9 años, la ratio entre el volumen de fosa posterior y el volumen intracraneal fue parecida entre sintomáticos y asintomáticos a diferencia de los pacientes a partir de 10 años
(Furtado et al., 2009)(Furtado et al., 2010)	21 casos	Morfometría de FCP. Nueva medida: área del foramen magno	Área del foramen magno sin diferencias significativas con los controles, aunque presentaban un mayor diámetro anteroposterior
(Markunas et al., 2012)	5 familias con miembros afectados de MC-1 y de MC-0 (siringomielia). Agregación familiar en 5%. Entre estos: Gemelos de 12 con MC-1-siringomielia y 13 años con MC-0 Madre de 40 años con MC-0 y una hija de 12 con MC-1 y siringomielia	Gemelos 12 a (MC-1-siringomielia) /13 a (MC-0): ángulo tentorial 75/72°, foramen magno AP: 32/35 mm, espacio prepontino 2/1 mm Madre (MC-0)/hija (MC-1-siringomielia): ángulo tentorial 80/85°, foramen magno AP 39/40 mm, espacio prepontino 1,5/2 mm	Medidas de FCP no mostraron diferencias significativas entre grupo de MC-1 y MC-0 (excepto descenso del óbex en MC-1). Concluyen que MC-0 y MC-1 son parte de un espectro del mismo trastorno
(Smith et al., 2015)	Caso-control. 253 MC-1 <18 (controles 1:1 pareado por edad y sexo)	Medida de posición de amígdalas cerebelosas en relación a cono medular	3,4% de MC-1 tenían cono medular bajo (4,4% de los controles). No asociación significativa entre MC-1 y nivel bajo de cono medular ni médula anclada.

Presente estudio	52 casos (40 MC-1 y 12 con ectopia amigdalor (3-4,9 mm de herniación)) y 52 controles pareados por edad y sexo	Morfometría con múltiples medidas e información clínica. Incluye casos familiares con medidas en 2 o más miembros/familia. Nueva medida: área ósea occipital	Diferencias significativas en medidas de altura de FCP y área ósea occipital tanto en MC-1 como en ectopia. Diferencias significativas en medidas de basioccipital, supraoccipital y área ósea de FCP en MC-1.
------------------	--	--	--

AP: antero-posterior, FCP: fosa craneal posterior

De forma similar a los hallazgos de estudios previos, los hallazgos de nuestra morfometría de FCP están en consonancia con la hipótesis de una hipoplasia de FCP como causa de la MC-1 y también el concepto de que la ectopia amigdalor consiste en el extremo leve del llamado espectro Chiari.

Dado que la sincondrosis esfenoccipital ha sido visible en todos los pacientes, ha podido estudiarse por separado las anomalías de los 2 componentes del clivus, el basioccipital y el basiesfenoides.

Los datos de nuestro estudio han detectado diferencias significativas en varias medidas de altura de FCP y en área ósea occipital tanto en MC-1 como en ectopia. Las diferencias detectadas en longitud basioccipital, supraoccipital y área ósea de FCP sólo han sido significativas en MC-1, pero no en ectopia. Ello es debido probablemente al bajo número de casos analizados (12) y al menor grado de herniación que puede superponerse en cierto grado a valores normales, lo cual que disminuye la potencia estadística.

La nueva medida valorada en nuestro estudio, el área ósea occipital, ha mostrado ser útil ya que ha mostrado diferencias significativas respecto a controles, tanto en MC-1 como en ectopia. Además ha demostrado que presenta el mayor tamaño de efecto de todas las medidas utilizadas (OR: 0,626 en MC-1 y OR: 0,616 en ectopia).

En nuestro estudio no fue posible medir el volumen de FCP, a pesar de que potencialmente sea el método que define de forma más fiable las dimensiones de la FCP. Al ser un estudio retrospectivo, no todas las RM fueron obtenidas con el mismo grosor y distancia entre cortes, por lo que no fue posible usar el método de estimación volumétrica de Cavalieri.

5.2.1. Valoración morfológica odontoidea

La odontoides retrocurva se define como una odontoides dirigida hacia atrás. Presenta un ángulo agudo entre la base de la odontoides y una línea que une el centro de la base con la punta odontoidea. En contexto de pacientes con MC-1 parece especialmente frecuente en la

edad pediátrica, ya que se ha estimado una frecuencia de más del 80% en 2 estudios pediátricos (Tubbs et al., 2003b)(Ladner et al., 2015a), con una prevalencia en controles del 10% (Tubbs et al., 2003b). En una amplia series de adultos se detectó una frecuencia del 26,4% (Milhorat et al., 1999), aunque la metodología radiológica y los criterios diagnósticos eran distintos entre los estudios. En un reciente análisis cualitativo (Moore and Moore, 2014), se detectó una retroflexión subjetiva en 80% de los casos de MC-1 complicadas (equivalente a MC-1,5) y en 44% de los casos no complicados.

Los informes radiológicos de nuestro hospital suelen especificar la presencia de una odontoides retrocurva si el aspecto morfológico así lo sugiere, sin embargo, no aportan detalles ni mediciones sobre la inclinación.

En nuestro estudio, no hemos hallado diferencias significativas entre los ángulos de retroversión o retroflexión odontoidea entre casos y controles, lo que significa que esta alteración no juega un papel principal en la etiología de la mayoría de casos de MC-1 clásica. Sin embargo, en el siguiente apartado de este trabajo, sobre casos familiares, podrá observarse que puede hallarse en algunos individuos e incluso presentar una agregación familiar.

5.3. Estudios de dinámica de flujo de LCR

A pesar de que ésta es una modalidad que no hemos podido reevaluar en nuestro estudio, creemos adecuado exponer su utilidad dentro de la valoración de la malformación. Debido a la gran frecuencia pacientes asintomáticos dentro de la MC-1, una de las mayores dificultades que puede encontrarse en la práctica clínica consiste en atribuir o no cierta sintomatología a este hallazgo en la RM craneal. Esto es especialmente difícil en el caso de las cefaleas y los mareos, ya que pueden ser debidos a otras causas, por ejemplo cefaleas primarias como migraña o cefalea tensional. Para intentar mejorar el valor predictivo se están aplicando técnicas de neuroimagen más fina como el estudio dinámico de flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) (Hofmann et al., 2000)(Hofkes et al., 2007)(Iskandar et al., 2004) tanto en sagital como en transversa a nivel de foramen magno.

La RM con contraste de fases permitió a partir de los años 90 realizar estudios cuantitativos y cualitativos del flujo de LCR. Los estudios iniciales describieron un movimiento pulsátil anormal de las amígdalas, que producían una obstrucción selectiva al paso del flujo de LCR desde la cavidad craneal a la columna (Terae et al., 1994)(Wolpert et al., 1994)(Pujol et al., 1995). Posteriormente pudo estudiarse cualitativamente el comportamiento del LCR (RM-cine) así como calcular el flujo y/o la velocidad media a nivel de foramen magno (Heiss et al., 1999)(Oldfield et al., 1994).

Las primeras demostraciones de la heterogeneidad espacial del flujo de LCR en foramen magno (Armonda et al., 1994)(Bhadelia et al., 1995) en cuatro compartimentos de fosa posterior y foramen magno se correlacionaron con las anomalías anatómicas como la herniación amigdalor o el apiñamiento de las estructuras de la fosa posterior. Sin embargo, las medidas era la media de grandes áreas que comprendían cientos de voxels. La medida del flujo medio puede verse afectada si la obstrucción es importante pero no alterarse en caso de obstrucción más leve. Para evitar esto se han propuesto (Iskandar et al., 2004) medidas más finas como la de velocidad pico que refleja la velocidad máxima a nivel de foramen magno en un determinado voxel o pequeña región independientemente de la velocidad media. Esto permite detectar la presencia de “jets” de flujo, que son frecuentes en pacientes con MC-1 aunque la velocidad media no esté alterada.

Se ha encontrado (Hofkes et al., 2007)(Quigley et al., 2004)(Krueger et al., 2010) una correlación entre la MC-1 sintomática con el hallazgo de patrones anormales de flujo, tales como la disminución del flujo posterior a médula espinal o artefactos (“jets”) de flujo en foramen magno, pero la medida de las velocidades pico no permite discriminar los pacientes con MC-1 sintomáticos de los asintomáticos (Krueger et al., 2010).

Se ha correlacionado la presencia de alteraciones de flujo y la cefalea de predominio occipital. En un estudio (McGirt et al., 2005) de 33 pacientes afectados de MC-1 con cefalea como única manifestación, se comprobó que los pacientes con cefaleas occipitales tenían un riesgo 10 veces mayor de presentar una obstrucción de LCR que los que la presentaban frontal o generalizada. Según un estudio de 30 pacientes con MC-1 (Bhadelia et al., 2011) los pacientes que refieren cefalea desencadenada por tos (30%) presentan diferencias significativas en las características del flujo de LCR (sístole acortada y diástole alargada) en el estudio de cine con contraste de fases respecto a los que no la presentan.

La mayoría de estudios de flujo se han llevado a cabo en adultos. El primer estudio pediátrico lo llevó a cabo Ventureyra en 2003 con 24 pacientes estudiados pre y postoperatoriamente. Concluyó que todos los pacientes con MC-1 y siringomielia tenían flujo ausente en la unión craneocervical. Hubo una buena correlación entre el estudio de flujo y la clínica preoperatoriamente así como con la mejoría clínica post-cirugía (Ventureyra et al., 2003). Un año después Iskandar (Iskandar et al., 2004) realizó medidas más finas en un grupo de 8 pacientes, demostrando un aumento de las velocidades pico en ciertas áreas, menos homogeneidad espacial de las velocidades y flujo bidireccional simultáneo en los pacientes con MC-1. Este comportamiento aberrante del flujo de LCR mejoró tras la cirugía. La interpretación de estas técnicas es más difícil en la edad pediátrica, ya que la velocidad de flujo pico varía según la edad tal como demostró un estudio (Iskandar and Haughton, 2005) que

comparaba el estudio de flujo en RM craneal con contraste de fase de 10 niños y 10 adultos. Las velocidades en los niños fueron mayores, lo que demuestra que es necesario disponer de datos normalizados por edad para poder interpretar correctamente dichos estudios.

La mejoría o normalización de los patrones de flujo anormales tras la descompresión de la fosa posterior se ha demostrado en varios estudios (Iskandar et al., 2004)(Ventureyra et al., 2003)(Dolar et al., 2004)(McGirt et al., 2006). En un estudio de 130 pacientes adultos (McGirt et al., 2006), de los cuales un 81% presentaba un patrón de flujo anormal, los pacientes con estudio normal de flujo preoperatorio tenían un riesgo 4,8 veces mayor de experimentar recurrencia de los síntomas tras cirugía, independientemente del grado de herniación amigdalor o la presencia de siringomielia.

6. Conclusiones

Existen diferencias significativas entre afectos de MC-1 y controles en varias medidas de FCP, que determinan principalmente la altura de la FCP y el tamaño del hueso occipital. Algunas de dichas medidas, también son significativamente menores en pacientes con ectopia amigdalor.

Una nueva medida valorada en este estudio, el área ósea occipital, ha mostrado diferencias significativas respecto a controles tanto en MC-1 como en ectopia amigdalor. Dicha medida ha mostrado el mayor tamaño de efecto.

Existe un grupo de medidas morfométricas de FCP sencillas y muy fácilmente reproducibles tanto a nivel intra como interobservador, que aportan una mayor información sobre la etiología de la herniación.

Aunque actualmente no se utilizan estas medidas de forma habitual en la práctica clínica, su introducción como parte del informe radiológico podría llegar a ser muy útil para el manejo clínico del paciente, así como para la valoración de familiares a riesgo (ver desarrollo de esta conclusión en el siguiente apartado de estudio genético).

Para poder introducir el uso de estas medidas en la práctica clínica neuropediátrica es necesario un estudio amplio en controles de las medidas más útiles que permita una comparación fiable respecto a valores en población normal pediátrica.

BASES GENÉTICAS DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

BASES GENÉTICAS DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

1. Introducción

La existencia de casos en familiares de pacientes con MC-1 apoya una base genética de la enfermedad. Aunque existen pocos estudios, se ha detectado MC-1 en familiares de 1^{er} y 2^o grado de pacientes afectos de MC-1 entre el 12% (Milhorat et al., 1999) y el 21% (Speer et al., 2000). Es muy probable que la agregación familiar esté muy infravalorada, ya que sólo se detectan los casos sintomáticos y no se realizan estudios de neuroimagen de rutina que incluyan morfometría a familiares.

A pesar de la existencia de algunos datos apoyando un origen genético de la malformación de Chiari tipo 1, se conoce muy poco sobre las bases genéticas de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la teoría fisiopatogénica de la MC-1 más aceptada de la insuficiencia de desarrollo mesodérmico como principal causante (Marin-Padilla, 1966)(Marin-Padilla, 1979)(Marin-Padilla and Marin-Padilla, 1981), los genes candidatos en los estudios de MC-1 son aquellos implicados en el desarrollo del hueso occipital o aquellos cuya mutación causa síndromes genéticos que se asocian a MC-1 y/o juegan un papel en el crecimiento del mesodermo paraxial y su diferenciación, y que suelen producir anomalías de los huesos de la base del cráneo o charnela occipito-cervical. Para determinar cuales son estos genes, es necesario conocer en profundidad las vías moleculares implicadas en el desarrollo embrionario de la base craneal y la columna cervical.

Desarrollo del hueso occipital. Embriología

El hueso occipital presenta 2 orígenes embrionarios distintos:

- a) el cartílago paracordal proveniente de las células de la cresta neural, localizadas a los 2 lados de la extremidad cefálica de la notocorda, y que formarán parte del centro del hueso basioccipital.
- b) los cuerpos de los esclerotomas occipitales (provenientes de los 4 primeros somitas originados a partir del mesodermo paraxial en la tercera semana de gestación). Éstos se fusionan y dan lugar a la estructura precursora de la mayor parte del hueso occipital (formada por las partes laterales del hueso basioccipital y todo el hueso supraoccipital y el exoccipital)(Müller and O'Rahilly, 1994)(Müller and O'Rahilly, 2003). Posteriormente se produce el proceso de osificación y finalmente el del cierre de las distintas sincondrosis. Con

todo ello, la formación completa del hueso occipital no acaba hasta los 18 años de edad aproximadamente, cuando se cierra la última sincondrosis.

La formación del mesodermo paraxial se produce durante la gastrulación, en que se forman las tres capas germinales primarias (ectodermo, mesodermo y endodermo). La gastrulación se inicia hacia el día 17 de vida del embrión, cuando éste está formado por 2 capas de células, el epiblasto y el hipoblasto. En este momento se forma la línea primitiva, una banda gruesa de células que migran hacia el centro en la superficie dorsal del epiblasto. Esta línea acaba ocupando un 80% aproximadamente de la longitud del embrión. En su parte anterior se acumulan células formando el nodo primitivo, que permitirá que parte de las células se invaginen a través de él para llegar al blastocele. Como resultado de esta migración en dirección craneal a través del nodo primitivo, se forman la placa precordial y el proceso notocordal. La mayoría de las células que migran forman la 3ª capa germinal, el mesodermo, y se multiplican a los dos lados de la línea primitiva, diferenciándose en mesodermo paraxial, intermedio y lateral (Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008)(Kaplan et al., 2005).

Desarrollo del hueso occipital. Genes implicados

Toda esta proliferación, migración y diferenciación está estrechamente regulada. El reclutamiento de las células hacia el surco primitivo, que dará lugar al mesodermo paraxial depende de la vía de señalización de las proteínas morfogénicas del hueso (BMP)(Miura et al., 2006) y la migración de las células desde el surco primitivo, de la vía de señalización de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF)(Ciruna et al., 1997)(Sun et al., 1999). Para la especificación de la identidad del mesodermo paraxial es necesaria la expresión de *TBX6*, el cual está regulado por la vía de FGF (Ciruna and Rossant, 2001)(Chapman et al., 2003). Otro gen importante en la regulación del desarrollo mesodérmico es el *WNT3*, desde su papel promotor de neurulación (Yoshikawa et al., 1997)(Alexander et al., 2009). El mesodermo de la parte posterior del embrión se mantiene en estado indiferenciado mientras que la parte anterior se va segmentando en bloques celulares que formarán los somitas. Éstos se forman en parejas de forma secuencial y rítmica (cada 4-5 horas en humanos), con el primer par situado en la zona más ventral. Los primeros 4 pares de somitas (formados el día 21 de desarrollo) darán lugar al hueso occipital, mientras que el resto formará la columna vertebral, con cada somita dando lugar a una vértebra (Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008). Para que la segmentación del mesodermo paraxial se produzca correctamente existe un mecanismo de señalización oscilatorio, caracterizado por una actividad transcripcional cíclica que se manifiesta en forma de oleadas de expresión génica a través del mesodermo, acoplado a un gradiente de expresión (Dequéant and Pourquié, 2008).

Gradientes de expresión: En el mesodermo paraxial existen distintos gradientes de expresión en las vías de señalización del ácido retinoico, FGF y WNT/beta-catenina que, en función de su combinación, favorecen o no la diferenciación celular. Las vías de señalización FGF y WNT/beta-catenin forman un gradiente de expresión postero-anterior que mantiene el estado indiferenciado de la zona posterior, mientras que la vía del ácido retinoico activa la diferenciación anterior. Cuando una célula entra a formar parte del mesodermo paraxial desde la región posterior embrionaria tiene una expresión elevada de *WNT3A*, *FGF8* y su receptor *FGF1R* y del enzima CYP26A1 (que degrada el ácido retinoico) y por tanto se encuentra en estado indiferenciado. A medida que dicha célula migra, la expresión de dichos genes disminuye y la expresión del enzima RALDH2 (que sintetiza ácido retinoico) aumenta y se produce la diferenciación (Aulehla and Pourquié, 2010).

Reloj molecular: es el mecanismo que controla el tiempo de formación de los somitas y depende principalmente por las vías de *FGF* y *WNT*, las cuales generan pulsos periódicos de actividad transcripcional. Dicho reloj regula la expresión de otros genes como *SNAI1*, *MSGN1*, *TBX6*, *NKD1* y *NKD2* (William et al., 2007)(Wittler et al., 2007)(Aulehla and Pourquié, 2010). Además, tiene influencia sobre el control temporal de la diferenciación celular, activando genes como *MESP2*, perteneciente a la vía de señalización Notch, el cual determina la posición de los límites del somita. La vía de señalización NOTCH también presenta una actividad periódica (Aulehla and Pourquié, 2010) y mutaciones en algunos de sus miembros se ha descrito en patología humana de segmentación vertebral y alteraciones costales, como la disostosis espondilocostal (*DLL3*, *MESP2*, *HES7*) y la disostosis espondilotorácica (*MESP2*) (Giampietro et al., 2013).

El sistema de gradientes de las vías de señalización de WNT, FGF y ácido retinoico, en coordinación con los genes *HOX* y a través de los genes *CDX*, controla también en la especificación de la identidad axial de los futuros somitas (Aulehla and Pourquié, 2010).

De forma simultánea a la formación de las 4 primeras parejas de somitas, se produce un cambio en la modalidad de nutrición de los tejidos embrionarios. Al final de la segunda semana, el embrión obtiene los nutrientes por difusión a través del trofoblasto, a partir de la sangre materna. A partir de la 3ª semana de gestación se produce un rápido desarrollo que requiere un sistema de nutrición más eficiente, por lo que se empieza a desarrollar la vasculatura y las células sanguíneas (Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008). Los factores de crecimiento vascular endotelial (*VEGF*) y sus receptores son los principales involucrados en su formación (Demir et al., 2007), y a su vez son regulados por *NOTCH* (Funahashi et al., 2010), *FGF2*, *BMP4*, *TGFB1* y la vía del ácido retinoico (Goldie et al., 2008).

El desarrollo final del occipital se inicia cuando los somitas se diferencian en esclerotomas y se convierten en cartílago. Las principales vías de señalización que inducen la formación de los esclerotomas son Sonic Hedgehog (*SHH*) y Noggin (*NOG*), provenientes de la notocorda y de la placa del suelo, y que son necesarias para la expresión de genes como *PAX1*, *NKX3.1* y *NKX3.2* (Monsoro-Burq, 2005). *SHH* participa en el origen de células esclerotómicas que se diferencian a condrocitos en respuesta a varias *BMPs* (Olsen et al., 2000).

A pesar de que la mayoría de casos de MC-1 se especule que son poligénicos, algunos casos familiares de herencia dominante sugieren la posibilidad de que algunos casos puedan ser monogénicos. Éste es el caso del gen *GDF6* (Markunas et al., 2013), con una mutación de cambio de sentido encontrada en 2 familias afectas de un fenotipo mixto MC-1/MC-0. Dicha mutación había sido detectada en pacientes afectos de síndrome de Klippel-Feil (KFS), lo cual sugiere que ciertas mutaciones en *GDF6* pueden producir un espectro de alteraciones del desarrollo de la columna vertebral y/o charnela occipitocervical que varía desde un fenotipo grave de KFS hasta un paciente sin herniación amigdalara y que presenta una alteración de la dinámica de la circulación de LCR, con siringomielia (MC-0).

2. Objetivos

El objetivo de nuestro estudio es ampliar el conocimiento sobre la agregación familiar en la MC-1, desde modos de herencia hasta nivel de concordancia clínica en familiares afectos.

Valorar si existen hallazgos comunes en la morfometría de FCP entre miembros afectos de la misma familia así como entre familias.

3. Material y métodos

Entre los pacientes pediátricos (0-16 años) detectados en nuestro hospital desde 1999 hasta la actualidad se ha recogido información clínica detallada de familias con al menos 2 miembros afectos de MC-1/MC-0. La información recogida incluye datos demográficos, como género, edad, sintomatología al debut y durante la evolución, así como de pruebas complementarias (neuroimagen, polisomnografía nocturna, potenciales evocados auditivos y somatosensitivos y/o array-CGH)

Se han considerado familiares afectos aquellos miembros de la familia de un paciente con MC-1 o MC-1,5, con parentesco de primer o segundo grado, los cuales presentaban MC-1, ectopia amigdalara (descenso entre 3 y 4,9 mm) o MC-0 (siringomielia y/o síntomas de compresión de tronco y ausencia de cisterna magna).

Posteriormente se han realizado medidas morfométricas de FCP las familias que tenían al menos 2 miembros con RM craneal accesible para el estudio. También se han medido los miembros familiares de primer grado que tenían una RM craneal, aunque no tuvieran un diagnóstico de MC-1 o ectopia amigdalara.

Se han realizado las siguientes medidas en plano sagital medio:

1- Medidas lineales

a) Grado de herniación tonsilar a nivel del plano sagital medio.

b) Grado de impresión basilar: medida de la línea perpendicular entre foramen magno y punta de la odontoides.

c) Medidas delimitantes de FCP:

*Longitud del clivus: medida desde las apófisis clinoides posteriores hasta la parte más inferior del clivus. En niños con sincondrosis esfeno-basioccipital identificable se han medido por separado la zona de clivus correspondiente a basiesfenoides y la correspondiente a basioccipital.

*Longitud del foramen magno: entre basión y opistión.

*Longitud del tentorio: entre protuberancia occipital interna y parte más superior del tentorio (inmediatamente posterior a vena de Galeno).

*Longitud tentorio-silla turca: desde parte superior de tentorio a apófisis clinoides posteriores.

*Altura de FCP: determinada por línea perpendicular a foramen magno hasta parte superior del tentorio.

*Longitud anteroposterior de la FCP: determinada por línea que une protuberancia occipital interna con apófisis clinoides posteriores.

*Longitud pons-foramen magno: desde parte superior de pons (en zona anterior de su unión con mesencéfalo) hasta foramen magno.

*Longitud cuerpo calloso-foramen magno: desde zona inferior de esplenio de cuerpo calloso hasta foramen magno.

2-Contorno supraoccipital, desde opistión hasta protuberancia occipital interna.

3-Medidas angulares, para valorar el grado de displasia de la base del cráneo. Éstas incluyen:

a) ángulo tentorial: ángulo formado por el tentorio y el supraoccipucio.

b) ángulo basal: ángulo entre una línea que une basion con el centro de la silla turca y otra línea que une el centro de silla turca con nasión.

c) ángulo de Wackenheim: ángulo entre una línea a lo largo del clivus y otra línea que sigue el aspecto posterior de la apófisis odontoides.

d) ángulo de retroversión odontoidea: ángulo formado entre una línea que sigue la base de C2 en la intersección con línea que pasa por la punta odontoidea.

e) ángulo de retroflexión odontoidea: ángulo formado entre una línea que sigue la sincondrosis odontoidea en la intersección con línea que pasa por la punta odontoidea.

4-Áreas:

a) FCP ósea: delimitada por 4 puntos: apófisis clinoides posteriores, basion, opistion y protuberancia occipital interna.

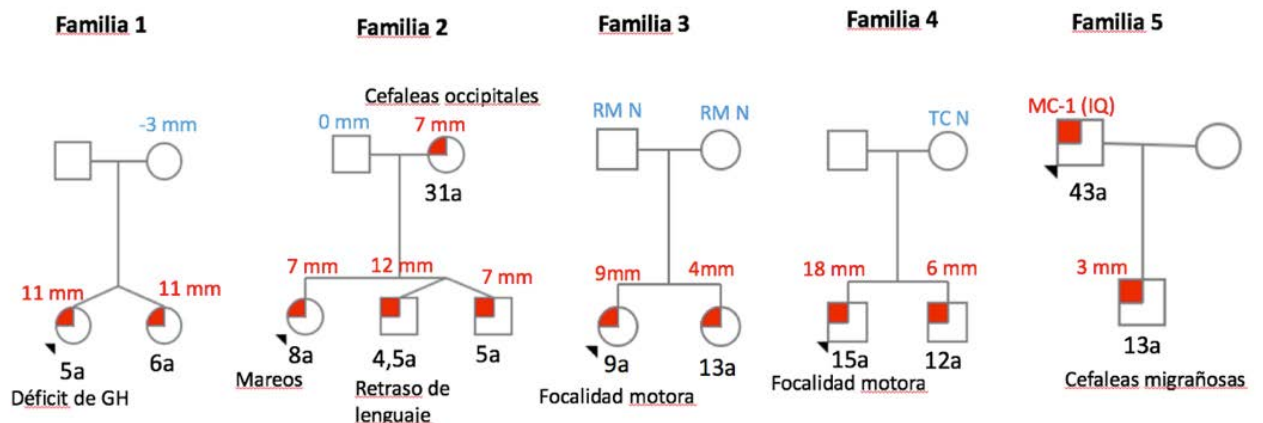
b) Fosa ósea occipital: en casos con sincondrosis identificable se ha medido el área comprendida entre la zona media de la sincondrosis, basión, opistión y protuberancia occipital interna, con el fin de delimitar el área determinada por los límites del hueso occipital.

Se han comparado los valores de las medidas de los miembros familiares analizados con las medidas de los controles de la misma edad y sexo, procedentes del estudio morfométrico de esta tesis. Para la comparación con los valores de adultos se ha tomado la referencia de valores de adultos, del artículo de Urbizu et al. (Urbizu et al. 2014).

4. Resultados

En nuestro estudio hemos encontrado 9 casos familiares. La figura 8 recoge los pedigrees de las familias afectas. La tabla 15 resume los datos clínicos, exploraciones y evolución más importantes de estos pacientes.

Figura 8. Pedigrees afectos de espectro Chiari. Herniación y debut clínico



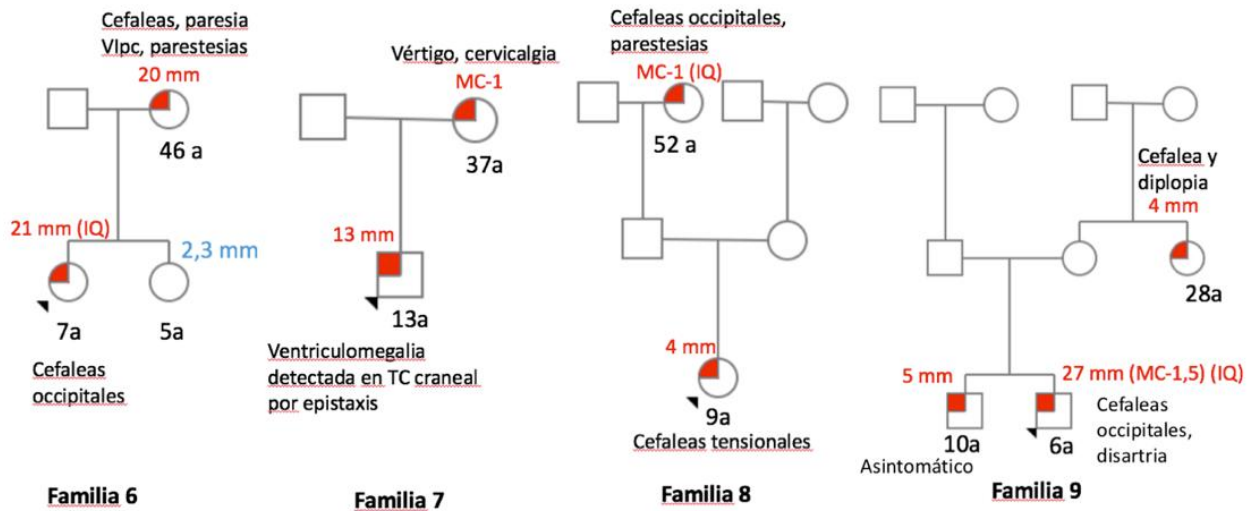


Tabla 15. Familias afectas de espectro Chiari en nuestro estudio

Familia	Pedigree	Clínica y evolución	Exploraciones complementarias
Familia 1	2 hermanas gemelas de 5 y 6 años DZ (bicoriales-biamnióticas). FIV. (RNPT 29 +3 SG)	Ambas asintomáticas 1ª hermana: hallazgo MC-1 a los 5 años por estudio de talla baja debida a déficit de GH 2ª: detección a los 6 años por estudio familiar de MC-1	RM craneal de ambas: MC-1, descenso de 11 mm. No siringomielia 1ª hermana: PSG y PEATS normales 2ª hermana: PSG: SAHS grave con componente postural asociado. RM madre: normal (-3 mm)
Familia 2	Niña de 8 años (RNAT) 2 hermanos gemelos DZ (bicoriales-biamnióticos) (RNPT 30 +6 SG) de 4,5 años Madre (31 años)	Primer caso detectado en niña mayor por mareos Gemelos: leve retraso del desarrollo del lenguaje Padre estudiado por presentar cefaleas de características migrañosas Madre asintomática. En anamnesis dirigida refiere dolor leve en zona occipital de minutos de duración	RM hermana mayor: 7 mm RM 1er gemelo: 12 mm RM 2º gemelo: 7 mm RM madre: 7 mm. ArrayCGH madre: normal Nadie presenta siringomielia RM craneal y medular de padre: normal
Familia 3	Hermana mayor (9 años) y su hermana menor (13 años)	Hermana mayor: debilidad intermitente ESD y disestesias. Después cervicalgias. Intervención quirúrgica a los 16 años Hermana menor: RM por estudio familiar	RM hermana mayor: 9 mm. Siringomielia C6 a D2 (estable a los 6 años) RM hermana menor: ectopia 4 mm (estable a los 4 años de evolución) RM craneal de padres: normal
Familia 4	Niño de 15 años y su hermano de 12 años	Hermano 1: epilepsia y retraso psicomotor (desde los 6 meses), deterioro motriz desde los 14 años Hermano 2: torpeza motriz y parestesias ocasionales en EEII	RM hermano 1: 18 mm, hipoplasia del clivus, asimilación de la masa lateral del atlas, hipoplasia del cóndilo occipital izquierdo, platibasia y signos de invaginación basilar. En arrayCGH presenta una delección 16p11.2 RM hermano 2: 6 mm. No malformación de charnela. ArrayCGH: no delección TC craneal madre: normal

Familia 5	Niño de 13 años con ectopia amigdalal (3 mm) y su padre (43 años)	Niño: detección por cefaleas migrañosas Padre afecto de MC-1 con dilatación ventricular y siringomielia, intervenido quirúrgicamente	RM craneal del niño: ectopia de 3 mm estable de los 13 a los 18 años RM padre (MC-1): no disponible
Familia 6	1 niña de 7 años y su madre de 46 años	Niña debuta a los 5 años en forma de cefaleas occipitales, que requiere cirugía Madre oftalmoplejía (paresia de VI pc izquierdo), parestesias posturales mano derecha y cefaleas tusígenas	<i>RM niña</i> : 21 mm, escama occipital corta. No siringomielia. Siringomielia C2. PSG: no apneas, baja eficiencia intrasueño. <i>RM madre</i> : RM: herniación de 20 mm <i>RM hermana</i> de 5 años asintomática: normal (descenso 2,3 mm)
Familia 7	Varón de 13 años con MC-1 (10 mm) y su madre (37 años)	Niño: detección incidental de ventriculomegalia por TC por epistaxis. Declinó intervención. Madre afecta de MC-1 sintomática (rechazó intervención)	RM niño: 10 mm. PESS: potencial medular cervical atípico desde pierna izquierda. PSG: SAHS leve-moderado, con abundantes microdespertares y movimientos de piernas asociados a los eventos respiratorios RM madre (MC-1): no disponible
Familia 8	Niña de 5 años con ectopia amigdalal (4 mm) y su abuela paterna (intervenida de MC-1)	Niña: detección por cefaleas tensionales Abuela paterna intervenida de MC-1 con siringomielia a los 52 años aproximadamente	<i>RM niña</i> : ectopia 4 mm RM abuela: no disponible. PESS anómalos
Familia 9	Niño de 6 años, su hermano mayor (10 a) y su tía de 27 años	Niño: cefaleas occipitonasales con esfuerzos, dolor EEII crural posterior y fatiga al caminar, torpeza motriz, episodios de disfonía/disartria de 1 año de evolución Hermano mayor: asintomático, detectado en estudio familiar. Tras 2 años, estable (algún mareo leve esporádico) Tía materna: se detecta ectopia amigdalal a raíz de RM realizada por cefalea y diplopia (HTIC: 31 cmH ₂ O) tras latigazo cervical	<i>RM niño</i> : MC-1,5 (27 mm). Siringomielia: mielomalacia centromedular C2-C3 (6x4 mm) Hermano mayor MC-1 (5mm). RM no disponible. No siringomielia <i>RM tía</i> : ectopia amigdalal 4 mm. PSG y PEATS normales

DZ: dicigotos, EEII: extremidades inferiores, ESD: extremidad superior derecha, FIV: fertilización in vitro, GH: hormona de crecimiento, HTIC: hipertensión intracraneal, PEATS: potenciales auditivos de tronco, PESS: potenciales evocados somatosensitivos, PSG: polisomnografía, RM: resonancia magnética, RNAT: recién nacido a término, RNPT: recién nacido pretérmino, SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

En cursiva se señalan los estudios de RM revisados en los que se han realizado estudios morfométricos.

A continuación se detallan los pedigrées, detalles clínicos y hallazgos morfométricos relevantes de cada una de las familias detectadas.

Familia 1 (figura 8)

Hermana 1. Niña con hallazgo incidental a los 5 años de MC-1 (11 mm) en RM craneal realizada por estudio de déficit de GH (talla en -2,9DS). Gemela dicigota y pretérmino de 29 semanas de gestación con peso adecuado, fruto de fertilización in vitro (FIV). Asintomática, excepto alguna cefalea muy ocasional que no presenta localización occipitocervical ni empeora con Valsalva. Exploración neurológica normal. Se han realizado PSG y PEATS que son normales. En RM craneal presenta un índice de Evans en límite alto de normalidad (0,3) y ausencia de siringomielia cervical. Se inició tratamiento sustitutivo con GH a los 9 meses del diagnóstico de MC-1, sin haber presentado nueva clínica.

Hermana 2. Hermana gemela dicigota de la paciente. Se le realizó RM craneal a los 6 años dentro de estudio familiar que detectó una MC-1 con herniación de 11 mm sin siringomielia. Está asintomática y presenta una exploración neurológica normal. Se realizaron PEATS que fueron normales y PSG por ronquidos que objetivó un síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) en grado grave con un componente postural asociado, con frecuentes despertares intrasueño, por hipertrofia adenoidea-amigdalina importante.

Se realizó una RM craneal en la madre que fue informada como normal, con una posición de las amígdalas cerebelosas 3 mm por encima del plano del foramen magno.

Padre: afecto de cefaleas migrañosas. No se ha realizado neuroimagen.

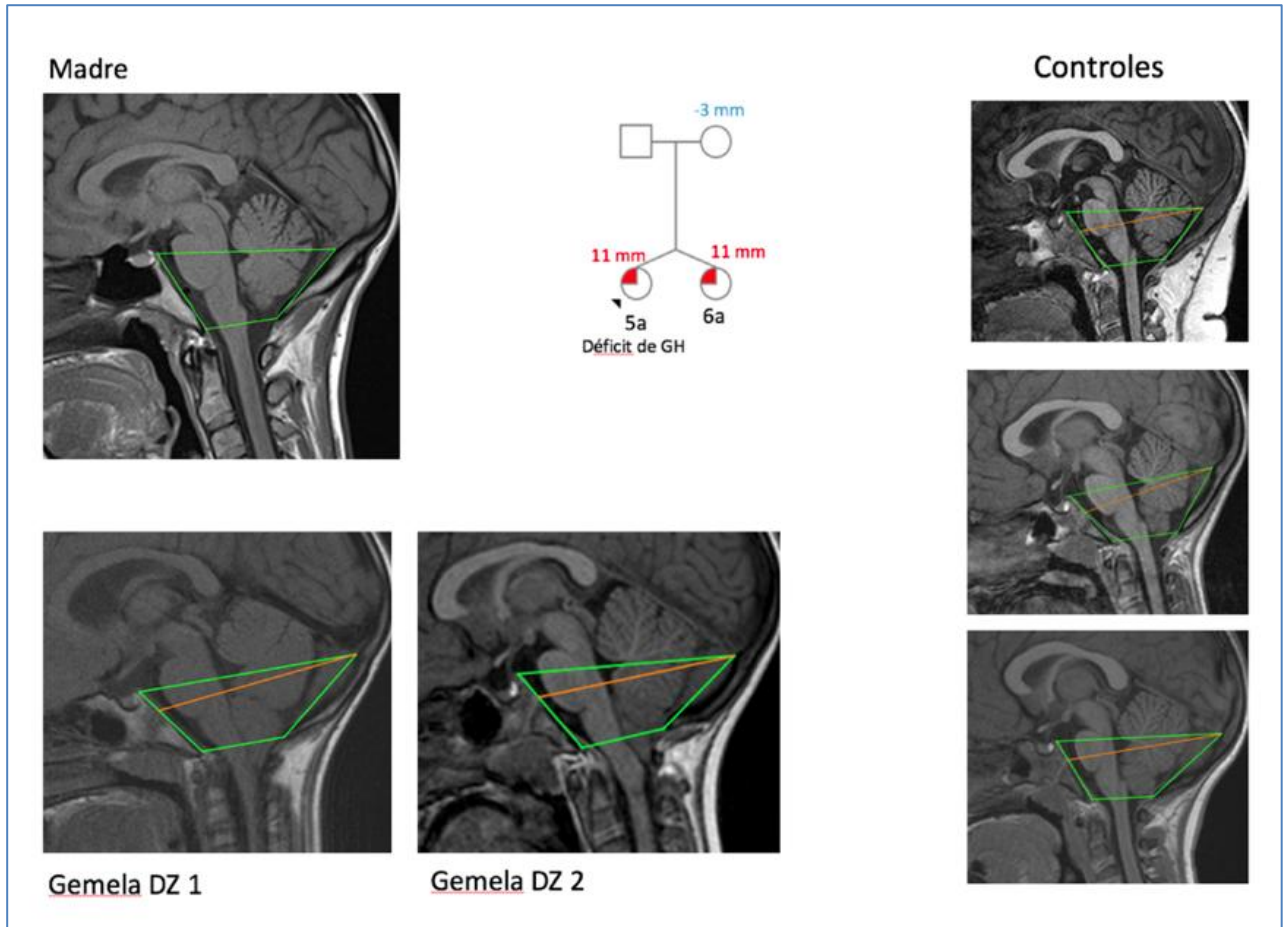
En la tabla 16 se detallan los hallazgos morfométricos más relevantes en esta familia.

Tabla 16. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 1

Miembro (edad de RM)	Herniación (mm)	Área FCP ósea (cm ²)	Contorno SO (mm)	Longitud clivus (mm)	Foramen magno (mm)
Hermana 1 (6a)	11	15,04	43,4	33 BE: 11,6 BO: 21,7	29,3
Hermana 2 (6a)	11	14,2	39,5	34,3 BE: 11,7 BO: 22,6	29,7
Controles (rango)	-6-+2	16-17,3	35-48	33-38 (BE: 12,5-14,5) (BO: 20-24)	31-34,5
Madre	-3 mm	17,87	39	43	30,7
Controles (rango)	-7-+2,9	21-25	39-49	43-50	33-39

AP: antero-posterior BE: basiesfenoides, BO: basioccipital, FCP: fosa craneal posterior
En rojo se señalan valores anormales. Controles en azul.

Figura 9. Morfometría de la familia 1. Todos los miembros con valoración morfométrica presentan un área pequeña de FCP, sin embargo, la madre no presenta una herniación amigdal, a diferencia de sus hijas.



Familia 2

Niña de 9 años en la que, en RM realizada a los 7 años por mareos, se detectó una MC-1 con descenso amigdal de 7 mm y colapso parcial de espacios subaracnoideos. El control de RM al año no mostró cambios y seguía asintomática. Presentó un estudio de PESS de EESS y PEATS normales.

Hermano de la paciente, gemelo DZ, pretérmino de 30 SG. A los 4 años y medio se realizó RM craneal dentro de estudio de retraso de lenguaje y por hermana afectada de MC-1. Se detectó una MC-1 con herniación de 12 mm, colapso de cisternas medulares posteriores, sin sirringomielia. Fosa posterior de pequeño tamaño con inserción tentorial baja, y forma trapezoide del clivus esfenoidal. Presentaba también una inversión hipocampal derecha. Presentó unos hallazgos similares en el control de RM al año. A los 5 años y medio presentaba

alguna cefalea ocasional por lo que se realizó nueva RM craneomedular que no mostró cambios.

Al hermano gemelo del anterior se le realizó RM craneal y medular por retraso de lenguaje y estudio familiar de MC-1 y se detectó un descenso amigdalár de 7 mm y morfología puntiaguda, con muy ligera distorsión de las cisternas perimedulares posteriores. No presentaba ventriculomegalia ni siringomielia asociadas. Al año se realizó RM de control que mostró menor distorsión de las cisternas perimedulares posteriores.

Padre: afecto de migrañas. Se realizó RM craneal y medular que se informó como normal.

Madre: asintomática. Se realizó RM craneal que detectó una FCP de pequeño tamaño con inserción tentorial baja y verticalización del mismo y escama occipital hipoplásica con una herniación amigdalár de 7 mm, sin distorsión de las cisternas perimedulares. Al reinterrogar en detalle tras hallazgo de MC-1 en la RM, refiere presentar episodios de sensación opresiva ocasional, de pocos minutos, en zona occipital, de años de evolución, a los que nunca había prestado atención. No parecen desencadenados por tos o maniobras de Valsalva. Se le realizó un arrayCGH que fue normal.

En la tabla 17 se detallan los hallazgos morfométricos más relevantes en esta familia.

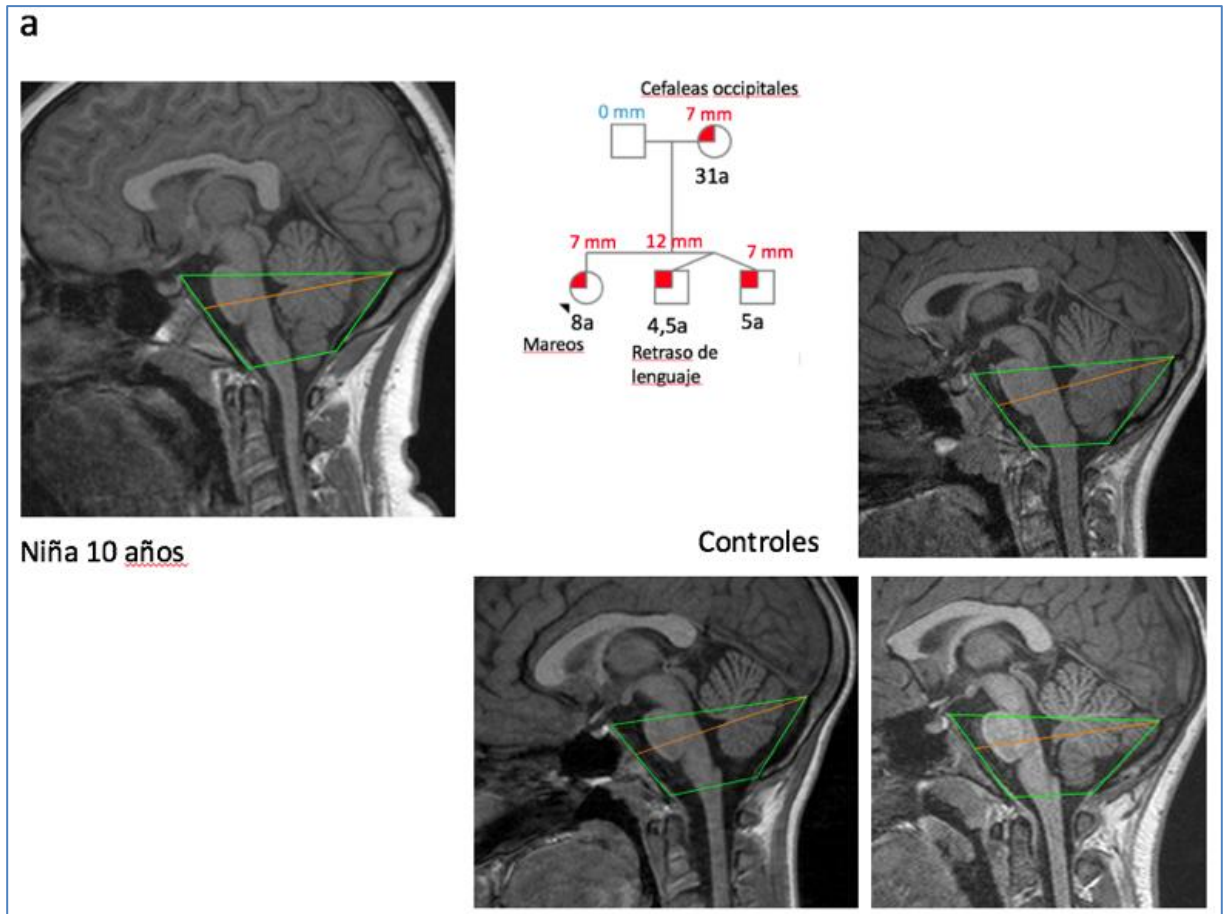
Tabla 17. Hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 2

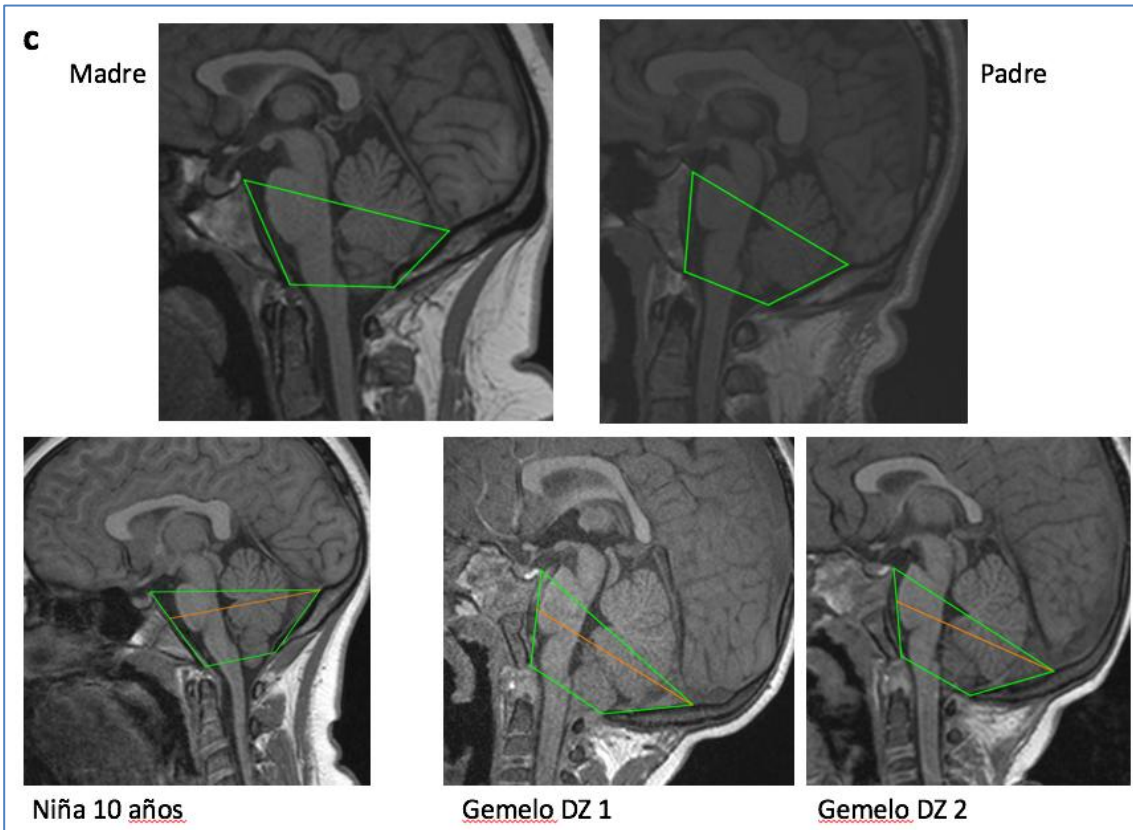
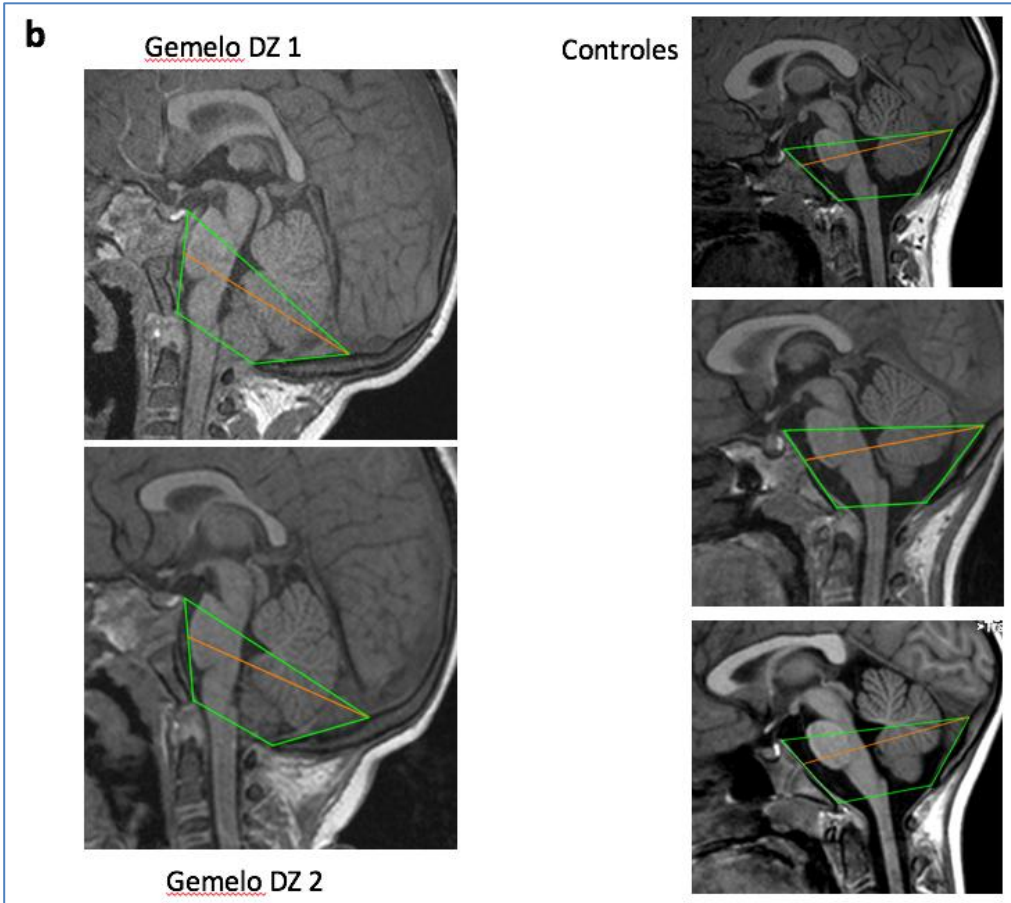
	Herniación (mm)	Área FCP ósea (cm ²)	Contorno supraoccipital (mm)	Longitud clivus (mm)	Foramen magno (mm)	AP FCP	Ángulo de Wackenheim
Hermana (10 a)	6	20,58	38,91	48,43 (BE N, BO largo)	36	84,8	152,76
Controles	-3,4-+1,5	19,5-21,5	41-49	40-44	32,5-36	82,5-87	150-158
Gemelo 1 (4,5 a)	12	14,42	30,08	36,38	34	76,2	187,42
Gemelo 2 (5 a)	7	15,17	35,55	35,44	31,3	75,1	180
Controles	-2-+1,5	15,5-18	31-33	33-36,5	40-41	79-81	152-154
Madre	7	16,14	29,82	41,44	36,42	76	169,65
Padre	0	17,13	37,71	41,23	32,35	73,8	174,23
Controles	-7-+2,9	21-25	39-49	43-50	33-39	84-92	138-167

AP: antero-posterior BE: basiesfenoides, BO: basioccipital, FCP: fosa craneal posterior
En rojo se señalan valores anormales. Controles en azul.

Figura 10. Morfometría de la familia 2

a) Pedigree y hallazgos en la probando en la RM craneal de control realizada a los 10 años. Se observa una herniación de 6 mm (a los 8 años era de 7 mm). Se adjuntan imágenes de 3 controles pareados por edad y sexo. b) Imagen de los gemelos a los 5 años y respectivos controles. c) Imagen sagital de ambos padres e hijos.





Familia 3

Niña diagnosticada de MC-1 a los 9 años por historia de 1 año de evolución de impotencia funcional intermitente de ESD y disestesias en zona externa de brazo derecho. Cuatro años más tarde inició cervicalgias ocasionales relacionadas con esfuerzos moderados, que empeoraban con la maniobra de Valsalva y que presentaron un empeoramiento progresivo. En la 1ª RM presentó una MC-1 (herniación de 9 mm) y siringomielia distal cervical de C6 hasta D2. Los PESS, PEATS y PSG nocturna fueron normales. A los 15 años las pruebas neurofisiológicas seguían normales y la RM craneal mostraba estabilidad de la herniación. La paciente se intervino a los 16 años y desde entonces se ha mantenido asintomática.

A la hermana menor de la paciente se le realizó una RM craneal a los 13 años dentro del estudio familiar de MC-1 y se diagnosticó de ectopia amigdalar (4 mm), que se ha mantenido estable tras 4 años de seguimiento. Presentaba una malformación de charnela occipital consistente en la fusión parcial lateral derecha de cuerpos vertebrales y arco posterior de C2-C3. Se realizaron PEATS, PESS de EESS y PSG nocturna que fueron normales.

El estudio de RM craneal de los padres fue informada como normal, pero no se han podido reanalizar imágenes.

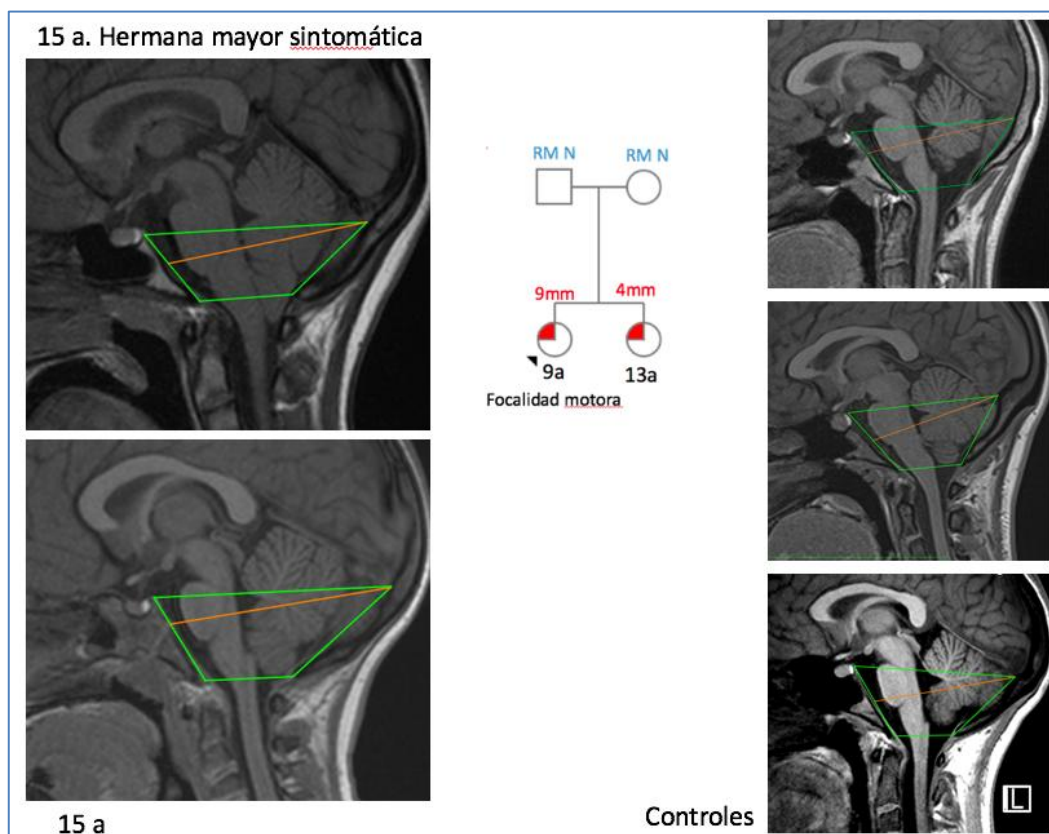
En la tabla 18 se detallan los hallazgos morfométricos más relevantes en esta familia.

Tabla 18. Hallazgos morfométricos más relevantes en familia 3

Miembro (edad de RM)	Herniación (mm)	Área FCP (cm ²)	Contorno supraoccipital (mm)	Clivus (mm)	Foramen magno (mm)
Hermana 1 (15 a)	9	16,18	41,8	34,4 BO: 20,9 BE: 13,5	34,5
Hermana 2 (15 a)	4	19,2	43	42,4	33,5
Controles	-4-+2,5	20-22	39-45	42-50 BO: 23-32 BE: 15-19	35-39

BE: basiesfenoides, BO: basioccipital, FCP: fosa craneal posterior
En rojo se señalan los valores anormales. Controles en azul.

Figura 11. Morfometría de la familia 3. Ambas hermanas presentan un foramen magno pequeño y un área ósea de FCP pequeña. La hermana sintomática con mayor grado de herniación presenta, además, un clivus corto.



Familia 4

Paciente de 15 años controlado en neuropediatría por epilepsia desde los 6 meses de vida y trastorno de aprendizaje leve (adaptación curricular). Presentó en los últimos meses pérdida de fuerza distal en las 4 extremidades y mayor torpeza motriz, con deterioro de la marcha. En la exploración se detectó una hiperreflexia en EEII. En la RM craneal y medular se detectó una MC-1 (herniación 18 mm), odontoides retrocurva y colapso marcado de cisternas perimedulares anteriores y posteriores. Presentaba también un cuerpo calloso dismórfico con hipoplasia de rodilla y rostrum, un drenaje venoso anómalo frontal izquierdo, con córtex adyacente anómalo y dominancia izquierda de los senos transversos. No siringomielia. En el angio-TC de charnela se objetivó una malformación compleja de charnela con hipoplasia del clivus, asimilación de la masa lateral del atlas, hipoplasia del cóndilo occipital izquierdo,

platibasia y signos de invaginación basilar (desplazamiento de la apófisis odontoides 13 mm por encima de la línea de Chamberlain). Los PEATS, PESS de extremidades superiores e inferiores son normales. Pendiente de realización de PSG nocturna. Se realizó un arrayCGH que detectó una deleción 16p11.2, considerada una variante de susceptibilidad a trastornos de neurodesarrollo, de expresividad muy variable.

El hermano de 13 años del paciente presenta dificultades de relación social. Torpeza motriz con facilidad para caídas y tendencia a presentar cuadros vagales. Parestesias ocasionales en EEII. En la RM craneomedular se detectó una MC-1 con herniación de 6 mm sin compromiso de espacios perimedulares y una lesión en vértex sugestiva de cefalocele atrético asociando defecto óseo y presencia de seno falcino persistente. No siringomielia. Se realizaron PEATS, PESS y PSG nocturna, que fueron normales. Dominancia de seno transversal izquierdo y también de arteria vertebral izquierda. Se realizó un arrayCGH tras el hallazgo en su hermano, que fue normal.

Se realizó un estudio de arrayCGH a los padres y se detectó la misma deleción 16p11.2 en la madre, la cual tiene un nivel cognitivo normal y una TC craneal que no muestra herniación amigdalina.

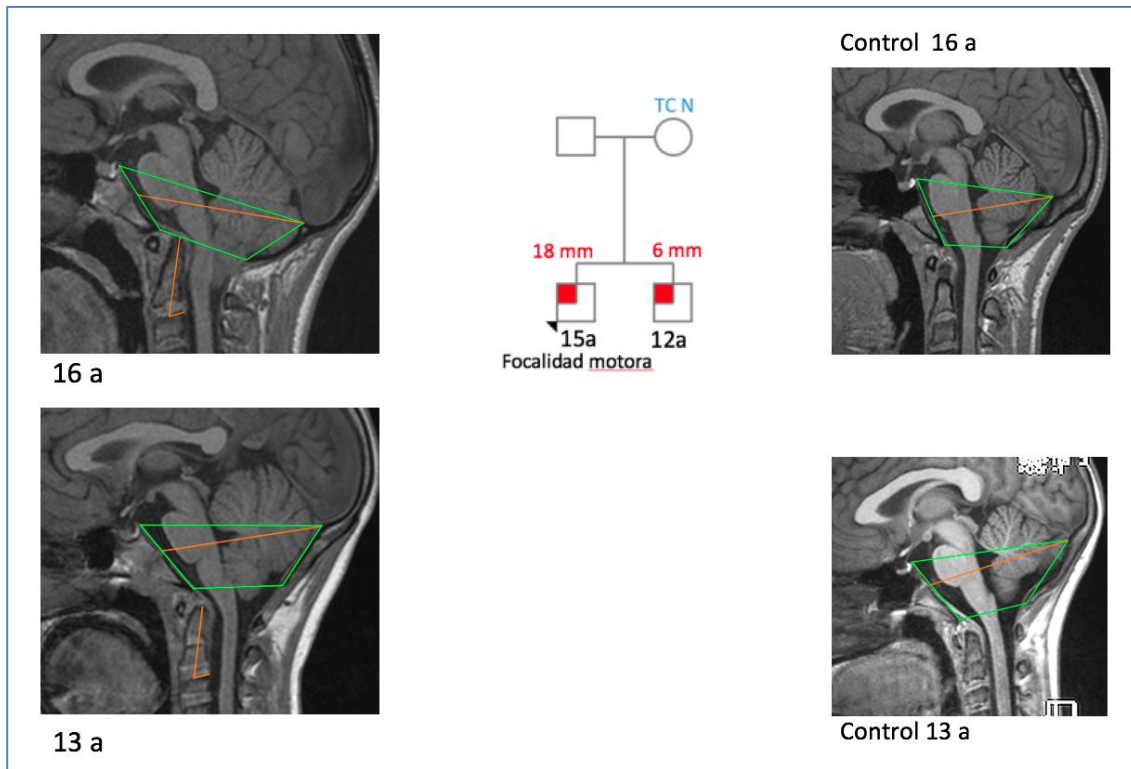
En la tabla 19 se detallan los hallazgos morfométricos más relevantes.

Tabla 19. Hallazgos morfométricos más relevantes en familia 4

Miembro (edad RM)	Herniación	Área FCP (cm ²)	Contorno supraoccipital (mm)	Clivus (mm)	Foramen magno (mm)	Retroversión odontoidea	Impresión basilar	Ángulo basal
Hermano 1 (16 a)	18	16	33,3	37,4 BO: 21,3 BE: 16,1	42,3	66,6	0,9	140,4
controles	-4-+2	20-21	39-48	42-47 BO: 26-30 BE: 15-17	33-39	73-81	-4 - -7,5	119-136
Hermano 2 (13 a)	6	18,2	33	39,8 BO: 22,8 BE: 17	42,4	74	-5,4	137,7
controles	-3-+1	20-23	38-46,5	41-48 BO: 26-30 BE: 14,5-17,5	33-40	78-83	-5 - -6,5	127-131

BE: basiesfenoides, BO: basioccipital, FCP: fosa craneal posterior
En rojo se señalan los valores anormales. Controles en azul.

Figura 12. Morfometría de familia 4. Ambos hermanos presentan medidas pequeñas de FCP, platibasia y retroversión odontoidea.



Familia 5

Varón de 13 años diagnosticado de ectopia amigdalara de 3 mm en RM realizada por cefaleas migrañosas, sin otros síntomas. Estabilidad de la ectopia a los 18 años.

El padre del paciente fue diagnosticado a los 43 años de una MC-1 (grado de herniación no especificada en informes y no acceso a imágenes) asociada a dilatación ventricular y siringomielia. La sintomatología inicial consistió en un episodio vertiginoso con náuseas a los 41 años que se autolimitó en unos días. Dos años más tarde presentó un nuevo episodio que duró unos días y se siguió de una sensación de una cefalea de baja intensidad holocraneal por lo que se realizó la RM craneal. En los 6 meses previos a la intervención presenta parestesias/disestesias desde zona mamilar hasta abdomen superior. A los 44 años se le colocó una válvula drenaje ventriculoperitoneal tras medición de la PIC que detectó ondas B de alta y baja amplitud. Once meses más tarde se realizó reconstrucción de fosa posterior. En la última RM de control (5 años tras la reconstrucción de FCP) persistía una discreta dilatación

del conducto endocraneal, más evidente en D1-D4. El paciente se ha mantenido prácticamente asintomático tras la intervención en los últimos 11 años, excepto por leves molestias en espalda y hombro derecho.

Familia 6

Niña diagnosticada a los 7 años de MC-1 a raíz de cefaleas occipitales de 2 años de evolución. La paciente presentaba una escama occipital corta y un descenso amigdalario de 21 mm, con distorsión de las cisternas perimedulares posteriores y la unión bulbomedular anterior, sin alteraciones evidentes en la pulsatilidad del LCR ni ventriculomegalia. En la PSG no se observan apneas, y presenta una baja eficiencia intrasueño a expensas de vigilia intrasueño. En RM medular se observa una cavidad siringomiélica en C2. Se realiza descompresión de FCP, con desaparición de las cefaleas y la cavidad siringomiélica.

La madre se diagnosticó de MC-1 a los 46 años a raíz de una clínica de diplopía binocular de 5 días de evolución, especialmente a la visión lejana, acompañada de cefalea leve de predominio hemicraneal izquierdo. La cefalea cedió espontáneamente a las pocas semanas y la diplopía mejoró, aunque persistía leve a la levovisión. Fondo de ojo normal. A la exploración destaca una limitación de la abducción de ojo izquierdo. Presentaba además, parestesias en mano derecha en relación a ciertas posturas, como coger en brazos a sus hijas y ocasionalmente cefaleas tensionales. Se le realizó EMG para descartar miastenia gravis, que fue normal y una RM craneal que puso de manifiesto una MC-1 (con descenso amigdalario de 20 mm hasta arco posterior de C2 y bloqueo significativo de la circulación de LCR a este nivel) y un meningioma calcificado frontal derecho de la hoz cerebral. No siringomielia.

Se ha realizado una RM craneal a la hermana menor de la paciente, de 5 años de edad, asintomática, que está informada normal (posición de amígdalas en 2,3 mm por debajo del plano del foramen magno).

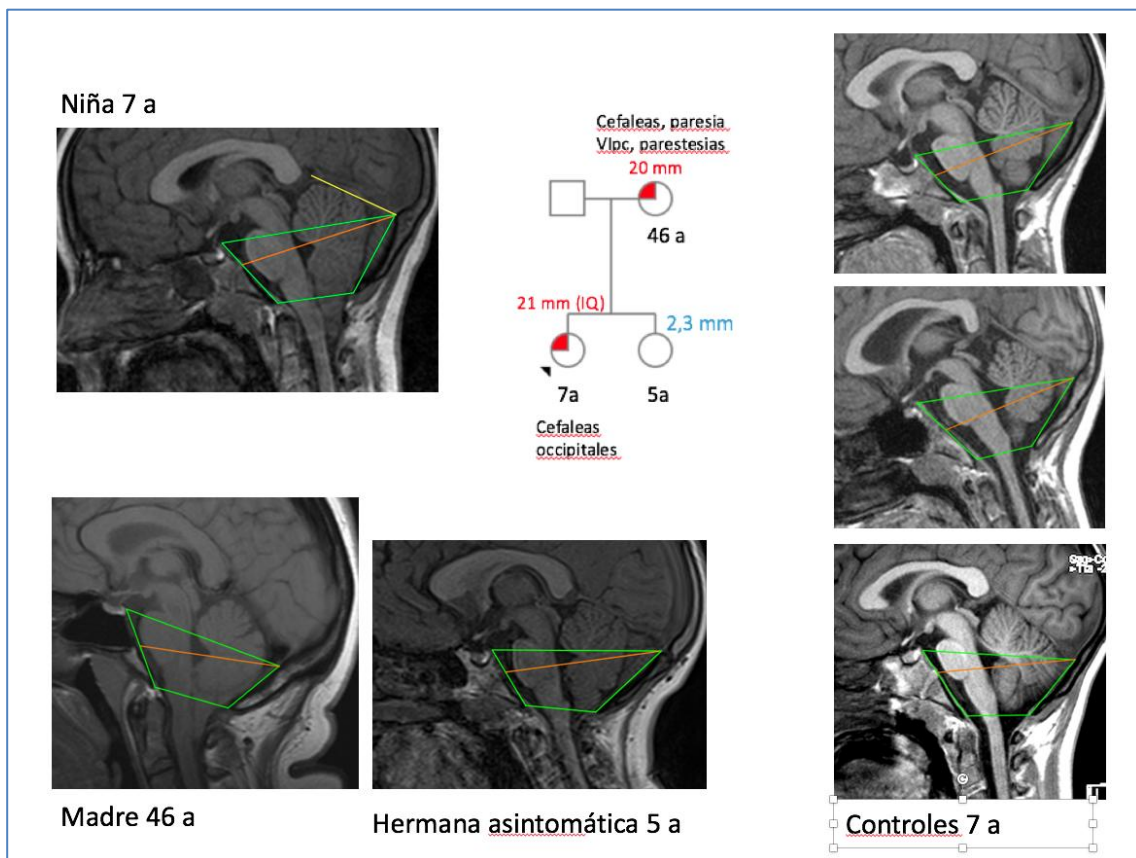
En la tabla 20 se detallan los hallazgos morfométricos más relevantes en la familia 6.

Tabla 20. Hallazgos morfométricos más relevantes en familia 6

Miembro (edad RM)	Herniación (mm)	Área FCP (cm ²)	Contorno supraoccipital (mm)	Clivus (mm)	Foramen magno (mm)	Tentorio
Hija 1 (7a)	21	18,7	42,6	38	34,6	41,9
Controles		17,5-19	35-47	35-42	32-36	48-53
Hija 2 (5 a)	2,3	16,3	43,5	31,7 BE: 11,9 BO: 20,1	33,8	45,8
Controles	-3-+2	15-17	35-46	33-38 BE: 12,5-16 BO: 19-24	31-34	46-52
Madre	20	17,2	35,5	39,4	37	41,1
Controles	-7-+2,9	21-25	39-49	43-50	33-39	49-58

BE: basiesfenoides, BO: basioccipital, FCP: fosa craneal posterior
En rojo se señalan los valores anormales. Controles en azul.

Figura 13. Morfometría de familia 6. Los 2 miembros (madre e hija 1) que comparten la herniación amigdalар presentan como rasgo característico un tentorio muy corto. La madre además presenta una FCP pequeña. La hija 2 (sin herniación) presenta un clivus y un tentorio ligeramente cortos, aunque cercanos a valores normales.



Familia 7

Niño de 13 años al que, tras trauma nasal presenta una epistaxis de difícil control. Se realiza una TC craneal que objetiva una dilatación ventricular leve (índice de Evans de 0,34), con fondo de ojo normal. No presenta cefaleas no otra sintomatología. Su perímetro cefálico se encuentra en +2,3 DS (el de su padre se encuentra en +3DS). Se le realiza una RM que pone de manifiesto una MC-1 (herniación de 10 mm) y una odontoides ligeramente retrocurva. Se le realizan unos PEATS que son normales. En la PSG se detecta un SAHS leve-moderado, con abundantes microdespertares y movimientos de piernas asociados a los eventos respiratorios. Presenta una alteración leve de los PESS desde ESI, con un potencial medular cervical atípico (componente N11 mayor amplitud que el N13). Se le planteó cirugía pero decidió esperar. A los 19 años decidió replantearse de nuevo la cirugía por aparente empeoramiento de la memoria. Se realizó una evaluación de habilidades cognitivas que mostró resultados dentro de la normalidad y ningún deterioro respecto al test realizado 6 años antes. Se observó un rendimiento dentro de la normalidad aunque ligeramente por debajo de lo esperado en su nivel en tareas de memoria visual a corto y largo plazo. La única área con rendimiento bajo fue la motricidad fina. La monitorización de PIC mostró valores normales compatible con una hidrocefalia detenida o compensada por lo que se decide seguir con controles periódicos. La madre del paciente presenta un antecedente de intervención por hernia discal L4-L5 a los 18 años. En la RM medular realizada se detectó una anomalía de transición de lumbarización de S1 (último disco entre S1 y S2). A los 37 años presentó cervicobraquialgia bilateral y un cuadro vertiginoso autolimitado. En la RM cráneo cervical se objetivó una MC-1 (no se especifica grado de herniación, imágenes no accesibles). Se realizaron unos PESS, PEATS y un EMG que fueron normales y declinó cirugía.

Familia 8

Niña de 5 años que presenta cefaleas de características tensionales de unos 6 meses de evolución por lo que se realiza RM craneal que muestra una ectopia amigdalor de unos 4 mm, sin compromiso de cisternas. La RM de control a los 2 años está igual y no presenta cefaleas.

La abuela paterna de la niña se intervino quirúrgicamente de una MC-1 a los 51 años. Desde su juventud había presentad cefaleas occipitonasales que empeoraban con las maniobras de Valsalva, en ocasiones acompañadas de mareo e inestabilidad. A los 48 años empezó a presentar episodios de parestesias en EESS que se autolimitaban y a partir de los 50

también en EEII. A la exploración se detectó un signo de Romberg positivo. Se realizó una RM que detectó una MC-1 con herniación hasta C1 y una cavidad siringomiélica de C3 a D1. En la TC se observó una asimilación del atlas al occipital con discreta impresión basilar. Entre las pruebas complementarias se realizaron unos PEATS que fueron normales y unos PESS que mostraron una leve afectación bilateral desde tibial posterior, sugestivos de afectación de transmisión en trayecto cervicocortical. Tras la IQ se normalizaron los PESS y la paciente quedó asintomática excepto por dolores generalizados compatibles con fibromialgia. La RM de control 1 año tras cirugía mostró una disminución de la cavidad siringomiélica.

Familia 9

Niño de 6 años presenta cefaleas occipitonasales con esfuerzos, dolor EEII crural posterior y fatiga al caminar, torpeza motriz, episodios de disfonía/disartria de 1 año de evolución. En la RM se observa una malformación de Chiari tipo 1,5 (CM-1,5) (herniación de 27 mm). Presenta una mielomalacia centromedular C2-C3 (6x4 mm).

Su tía materna, de 28 años, tiene un diagnóstico de ectopia amigdalar, con una herniación de 4 mm. Se detectó ectopia amigdalar a raíz de RM realizada por cefalea y diplopía (HTIC: 31 cmH₂O) tras latigazo cervical. Recibió tratamiento con acetazolamida durante unos meses, hasta la remisión de la clínica y desde entonces se ha mantenido asintomática. Se realizaron PSG y PEATs, que fueron normales.

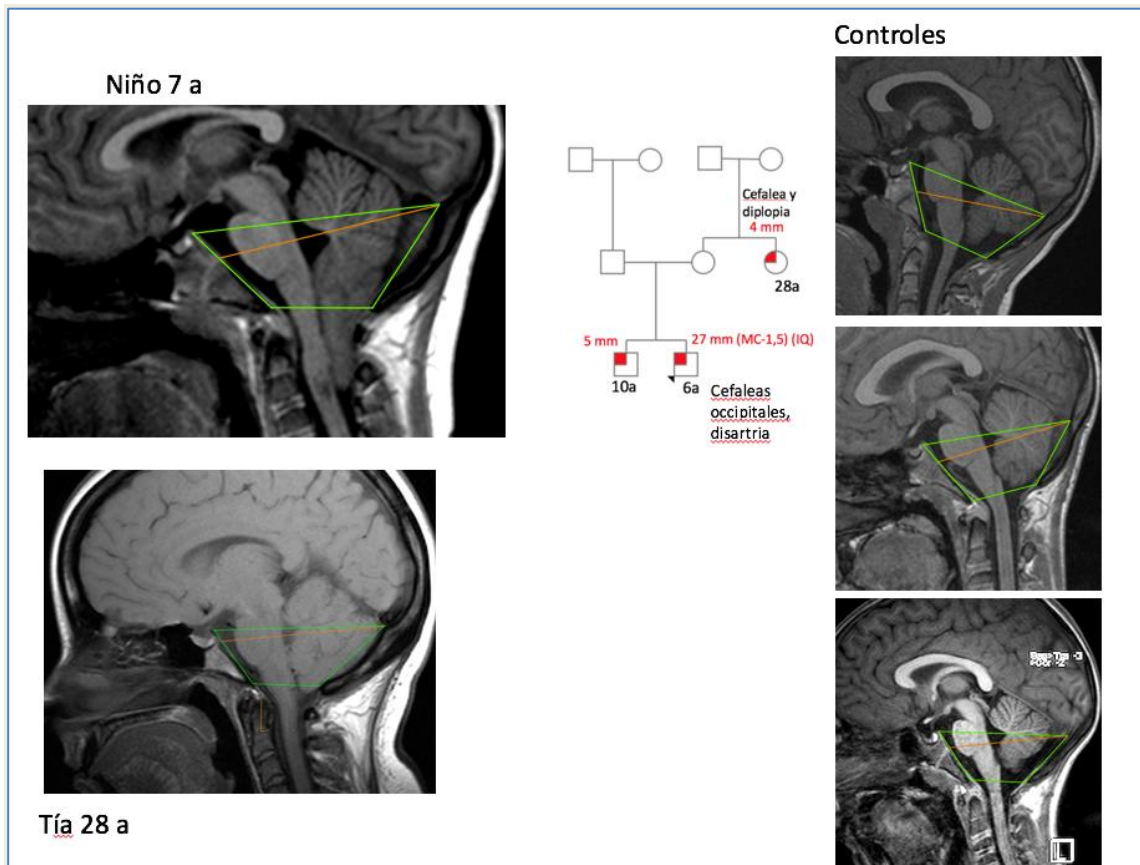
Al ampliar el estudio familiar se detectó una MC-1 sin siringomielia (herniación 5 mm) en el hermano mayor, del paciente, de 10 años, el cual estaba inicialmente asintomático, pero en el último año presenta leves mareos ocasionales. La RM craneal fue realizada en otro centro y no es accesible a revisión.

Tabla 21. Hallazgos morfométricos más relevantes en familia 9

Miembro (edad RM)	Herniación (mm)	Área FCP (cm ²)	Contorno supraoccipital (mm)	Clivus (mm)	Foramen magno (mm)	Retroflexión odontoidea
Niño (7a)	27	17,3	43	35,7 BE: 11,3 BO: 24,4	32,6	78,8
Controles	-3-+2	16-21	37-43	34-40 BE: 12,5-15 BO: 21-25	34-38	84-88
Tía materna (28 a)	4	17,6	48,9	35,1 BE: 7,8 BO: 27,3	32,4	75,9
Controles	-7-+2,9	21-25	39-49	43-50 BE: 15-19 BO: 23-32	33-39	77-83

AP: antero-posterior BE: basiesfenoides, BO: basioccipital, FCP: fosa craneal posterior
En rojo se señalan los valores anormales. Controles en azul.

Figura 14. Morfometría de la familia 9. Los rasgos más importantes compartidos por tía y sobrino consisten en un basiesfenoides corto y en una retroflexión odontoidea. La tía, además, presenta una FCP pequeña.



5. Discusión

Tradicionalmente, las malformaciones de Chiari se han considerado esporádicas y por tanto, con un nivel muy bajo de riesgo de recurrencia. Sin embargo, diversos estudios sugieren que, al menos un subgrupo de pacientes con MC-1, tienen una base genética. La heredabilidad se define como la proporción de la variabilidad fenotípica de una población que es debida a diferencias genéticas. Los cálculos de heredabilidad permiten evaluar la existencia de factores genéticos y/o ambientales de riesgo, así como estimar su importancia relativa. Existen muchas evidencias en la literatura que permiten atribuir una base genética a la MC-1.

Los conocimientos actuales sobre la genética implicada en la MC-1 son todavía muy escasos, aunque estudios recientes empiezan a dilucidar la implicación de ciertos genes relacionados con el desarrollo temprano del mesodermo.

Para entender la situación actual de conocimiento, revisaremos en detalle todos los estudios de la literatura respecto a la base genética de la MC-1 y añadiremos los datos aportados por nuestro estudio en el contexto correspondiente.

5.1. Concordancia en gemelos y trillizos

Los estudios en gemelos pueden ser muy valiosos para determinar la contribución genética de un rasgo. Las parejas de gemelos monocigotos (MZ) comparten el 100% del genoma, mientras que los gemelos dicigotos (DZ) comparten el 50%, la correspondiente a cualquier pareja de hermanos. Ante un rasgo genético se espera que éste sea concordante con mayor frecuencia en gemelos MZ que en DZ.

Existen varios estudios mostrando concordancia para MC-1 en gemelos y trillizos (Cavender and Schmidt, 1995)(Atkinson et al., 1998)(Turgut, 2001)(Miller et al., 2008).

En la tabla 22 se resumen los casos de gemelos y trillizos afectados de MC-1 en la literatura, así como sus concordancias en características clínicas y evolución.

Tabla 22. MC-1 en gemelos y trillizos en literatura previa

Autores y año de publicación del estudio	Pedigree y edad al diagnóstico de MC-1	Principales hallazgos clínicos y evolución	Tipo de neuroimagen y hallazgos principales
(Stovner et al., 1992)	Gemelas MZ nacidas a término. También madre afecta. Dos de sus 4 hijas afectas de ectopia amigdalal	Gemela 1: cefaleas occipitales y episodios de diplopia desde los 20 años Gemela 2: cefaleas tensionales desde la pubertad. A partir de los 21 años, dolores intensos en zona cervical izquierda y episodios de vértigo	Gemela 1: MC-1 (5 mm) Gemela 2: MC-1 (10 mm) y leve siringomielia cervical (sufrió tos ferina en periodo neonatal más grave que la de su hermana)
(Cavender and Schmidt, 1995)	Trillizas MZ de 42 años (RNPT 36 SG)	Paciente 1: deterioro progresivo de la marcha con paresia de EID e hipoestesia	RM craneal y medular de paciente: MC-1 y siringomielia RM craneal de los 2 hermanos asintomáticos: ectopia de 4 y 2,5 mm
(Atkinson et al., 1998)	Gemelas MZ 33 años e hija de una de ellas (18 años) No especifica edad gestacional	Debut a los 30 años aproximadamente, con 1 año de diferencia. Cefaleas occipitales irradiadas hacia brazo izq en una y hacia el derecho en otra. Alteraciones sensibilidad. Requirieron cirugía	Gemela 1: MC-1 y siringomielia C6-T6. Ángulo del tentorio respecto a línea de Twining aumentado: 45º Gemela 2: MC-1 y siringomielia C2-T7
(Iwasaki et al., 2000)	Gemelas MZ de 26 años No especifica edad gestacional	Gemela 1: dolor y adormecimiento de brazo izq de 10 años de evolución. Hiperreflexia e hipoalgesia en hemicuerpo izq. Derivación siringosubaracnoidea con colapso de siringomielia y resolución de síntomas.	Gemela 1: MC-1 (12 mm) y siringomielia cervico-torácica. Ángulo de tentorio con línea de Twining: 40º Gemela 2: MC-1 (6 mm) sin siringomielia. Ángulo de tentorio con línea de Twining: 34º La gemela más afecta presentó un parto traumático de nalgas, con SFA y los autores postulan que fue un factor ambiental influyente en expresividad RM madre: normal. Ángulo de tentorio con línea de Twining: 36º RM padre: ectopia 2 mm Ángulo de tentorio con línea de Twining: 33º
(Turgut, 2001)	Gemelos MZ de 26 años No especifica edad gestacional	Cefalea occipital de 6 años y vértigo, exacerbado por cambios de movimientos de extensión del cuello y maniobra de Valsalva. Nistagmus rotatorio y clonus. Rechazó IQ Hermano gemelo asintomático con exploración neurológica normal	RM craneal. MC-1 con descenso amigdalal por debajo de arco de C1. Ángulo de tentorio con línea de Twining: 44º Hermano asintomático: descenso por encima de arco de C1. Ángulo de tentorio con línea de Twining: 49º
(R. Shane Tubbs et al.,	Gemelos MZ nacidos a	Gemelo 1: Levoescoliosis de 30 º. Clonus	Gemelo 1: MC-1 (13 mm) con siringomielia T2-

2004b)	término de 11 años Gemelo 1: antecedente de extracción de una costilla cervical izquierda Gemelo 2: presentación de nalgas	aquíleo bilateral. Descompresión de FCP y un año después reducción de cavidad siringomiélica. Cuatro años después curva escoliótica estable en 30º Gemelo 2: hiperreflexia EEII. Descompresión de FCP y un año después reducción de cavidad siringomiélica y menor hiperreflexia	T8. Anomalia de Klippel-Feil con arco incompleto de C1 Gemelo 2: siringomielia T3-T9 sin herniación amigdal. Arco posterior de C1 bífido. Morfometría: óbex desplazado caudalmente (>3DS), basioccipucio corto y foramen magno grande (afecto de MC-0)
(Szewka et al., 2006)	Gemelos MZ RNPT de 32 SG (preeclampsia) (15 meses)	Ambos problemas de incoordinación deglutoria. Gemelo 1 presenta un empeoramiento agudo a las semanas del diagnóstico y se realiza descompresión FCP urgente. Mejora pero persiste leve torpeza motriz Gemelo 2 se interviene electivamente con desaparición de la sintomatología a los 2 meses	Gemelo 1: MC-1 (7 mm), no siringomielia Gemelo 2: MC-1 (11 mm), no siringomielia
(Miller et al., 2008)	Gemelas MZ de 13 y 15 meses No especifica edad gestacional	Episodios anóxico-reflejos desde 13-15 meses de vida hasta los 3 años	Gemela 1: MC-1 (12 mm) a los 13 meses y de 6 mm a los 5 años Gemela 2: MC1 (10 mm) y a los 5 años de 3mm
(Tubbs et al., 2008)	6 miembros afectados en 4 generaciones: incluye 2 gemelos MZ de 16 años No especifica edad gestacional	Ambos gemelos: cefalea y cervicalgias Descompresión de FCP con resolución completa de la clínica	MC-1 con herniación entre 6 y 25 mm. Un gemelo con siringomielia C2-T2 Volumen de fosa posterior (método de Cavalieri) normal en 5 pacientes
(Solth et al., 2010)	Gemelas MZ de 26 años No especifica edad gestacional Ambas hipotiroideas	Sintomáticas casi al mismo tiempo (4 meses de diferencia). Ambas hipotiroideas. Cefaleas tusígenas, visión borrosa y parestesias en manos. Las 2 intervenidas quirúrgicamente	Ambas con MC-1. No siringomielia
(Markunas et al., 2012)	Gemelos MZ de 12 y 13 años	Gemelo con MC-1 y siringomielia: hiperreflexia de EEII Gemelo con MC-0 y siringomielia: hiperreflexia de EEII Ambos sometidos a descompresión de FCP con buena respuesta	Gemelos 12 a (MC-1-siringomielia)/13 a (MC-0): Ángulo tentorial 75/72º, Foramen magno AP 32/35 mm, Espacio prepontino 2/1 mm Ambos siringomielia torácica Gemelo MC-1 presenta fusión cervical y costilla cervical
(Deng et al., 2015)	Gemelos MZ de 30 años No especifica edad gestacional	Gemelo 1: dextroescoliosis 45º a los 20 años, que requirió cirugía de columna. A los 28 años inicia debilidad progresiva en EEII Gemelo 2: a los 29 años debilidad y alteración de la sensibilidad de ESI. No escoliosis Ambos descompresión de FCP	Gemelo 1: MC-1 (6 mm) y óbex 7 mm por debajo de foramen magno. Siringomielia cervicotorácica. Odontoides retrocurva (73º), ángulo tentorial grande (87º). Índice de Evans: 0,27 Gemelo 2: MC-1 (8 mm). Óbex 10 mm por debajo de foramen magno. Siringomielia cervicotorácica. Odontoides retrocurva (70º), ángulo tentorial grande (102º). Índice de Evans: 0,33 Ambos MC-1,5
(Merello et al., 2017)	Gemelo y gemela DZ, 15 años. No especifica edad gestacional	Gemela: cefalea, vómitos, nistagmo y estrabismo a los 8 años. Gemelo: hallazgo de MC-1 y siringomielia por hermana afecta. Ambos descompresión de FCP	Gemela: MC-1,5. No siringomielia. IB. Leve escafocefalia Gemelo: MC-1 y siringomielia. Escafocefalia marcada Padre: Volumen disminuido de FCP Madre: Volumen normal de FCP

MZ: monocigotos, EEII: extremidades inferiores, EID: extremidad inferior derecha, IB: impresión basilar, IQ: intervención quirúrgica, RNPT: recién nacido pretérmino

Entre nuestros casos familiares encontramos 2 parejas de gemelos (familia 1 y 2). Ambos casos presentan la peculiaridad de que son dicigotos, a diferencia de la gran mayoría de casos publicados en la literatura hasta ahora, que eran monozigotos. Sólo existe otro par de gemelos dicigotos, de 15 años y distinto género, en que el padre presentaba una fosa posterior disminuida de tamaño, sin herniación amigdal (Merello et al., 2017).

Ambas parejas de gemelos de nuestro estudio fueron prematuros, lo que podría ser un factor que influyera en el desarrollo de MC-1 en individuos genéticamente predispuestos, aunque no hay ninguna referencia a este aspecto en la literatura precedente. De los trece casos publicados (todos gemelos, excepto unas trillizas) sólo se especifica la edad gestacional de 4 de ellos: 2 parejas fueron a término (Stovner et al., 1992)(R. Shane Tubbs et al., 2004b), las trillizas nacieron 3 semanas antes de término (Cavender and Schmidt, 1995) y unas gemelas fueron prematuras de 32 SG por una preeclampsia (Szewka et al., 2006). En el caso de gemelos MZ como los descritos hasta ahora es esperable una mayor carga genética en cuanto al fenotipo de MC-1 que en el caso de nuestros gemelos DZ, que comparten una carga genética parecida a la que compartirían con otro hermano. Sin embargo, los gemelos DZ también comparten un ambiente intrauterino común que podría jugar un papel en la modificación del fenotipo. Incluso entre los gemelos MZ se observan algunos con fenotipo discordante, por ejemplo, uno con siringomielia y el otro no (Stovner et al., 1992)(Iwasaki et al., 2000)(Tubbs et al., 2008). Algunos factores externos como el trauma al nacer (Iwasaki et al., 2000) o el efecto de ataques de tos muy intensos en periodo neonatal en contexto de tos ferina (Stovner et al., 1992) se han propuestos como factores modificadores del fenotipo.

En el caso de nuestros gemelos DZ el fenotipo es bastante concordante, todos son asintomáticos y no presentan siringomielia. En la gemelas de la familia 1 la herniación es incluso idéntica, aunque una de ellas presenta déficit de GH y la otra no. El déficit de GH ha descrito asociado a MC-1 en algunos casos (Hamilton et al., 1998b)(Hamilton et al., 1998a)(Arifa et al., 1999)(Koga et al., 1998) y se encuentra aproximadamente en un 5 % de los pacientes con MC-1 en la mayoría de series (Tubbs et al., 2003a)(Tubbs et al., 2011). En pasadas publicaciones algunos autores han agrupado estas malformaciones como anomalías de línea media (Hamilton et al., 1998a)(Hamilton et al., 1998b)(Arifa et al., 1999) y puede ser tan frecuente como en el 20% de un estudio de 100 pacientes con déficit de GH (Arifa et al., 1999). En este estudio sólo uno de los casos de MC-1 no presentaba alteraciones de la morfología del eje hipotálamo-hipofisario. No obstante, según publicaciones más recientes (Tubbs et al., 2003c)(Murphy et al., 2007) el déficit de hormona de crecimiento puede ser un determinante fisiopatológico del infradesarrollo de la fosa posterior. Apoyando este concepto, se ha documentado la evolución del descenso amigdalor progresivo en un paciente con MC-1 y déficit adquirido de GH. A los 8 meses se resecoó una masa supraselar en el contexto de un retinoblastoma trilateral y el paciente quedo con un panhipopituitarismo residual. No se le administró GH sustitutiva por el riesgo teórico de crecimiento tumoral. A partir de los 18 meses se apreció una herniación amigdalor progresiva desde una situación basal de -2 mm a 2,4 mm, 4,1 mm, 10,8 mm, 11,6 mm sin siringomielia a los 3 años de vida y el mismo descenso

con siringomielia añadida 6 meses después. Se mantuvo asintomático en todo momento (Maugans et al., 2011).

Aunque el estudio morfométrico no muestra diferencias significativas en el volumen de la FCP entre un pequeño grupo de niños con déficit de hormona de crecimiento y controles, los hallazgos de un basioccipucio más corto, un foramen magno más largo y mayor ángulo tentorial sugieren un infradesarrollo de las estructuras óseas de la fosa posterior en pacientes con déficit de GH, presenten o no MC-1 (Tubbs et al., 2003c). Además se ha descrito un desarrollo craneofacial anormal asociado al déficit de GH (Pirinen et al., 1994) y a la insensibilidad a GH (enanismo de Laron) (Kornreich et al., 2002) lo que favorece la hipótesis fisiopatológica del déficit de GH como factor etiológico de algunos casos de MC-1. Se ha descrito un caso de MC-1 y extensa siringomielia asociado a un síndrome de insensibilidad a GH en un paciente con imagen de hipófisis normal (Takagi et al., 2003), así como un paciente afecto de MC-1 (Hilal et al., 2008) y déficit de GH por mutación en el gen GHRHR. Éste, no obstante, presenta también un quiste retrocerebeloso que podría influir en la herniación tonsilar.

Cuando el déficit de GH se asocia al déficit de al menos otra hormona hipofisaria se habla de déficit combinado de hormonas del eje hipofisario y suele ser causada por mutaciones en genes que codifican para factores de transcripción relacionados con la ontogénesis hipofisaria o del eje hipotálamo-hipofisario. Entre estos factores cabe destacar y el déficit de LHX4 (Machinis et al., 2001)(Tajima et al., 2007) que se ha asociado a malformación de MC-1 y un caso de déficit de OTX2 que, aparte de las usuales malformaciones oculares, puede presentar MC-1 (Tajima et al., 2009). Debido a la escasez de los casos con etiología conocida no es posible saber si en estas entidades genéticas es más frecuente la MC-1 o si la asociación con MC-1 se debe únicamente al déficit de GH independientemente de la causa de ésta. No obstante es interesante destacar que el déficit de otro factor hipofisario de transcripción, el LHX3, se ha descrito asociado a cuello corto con limitación de rotación y sordera neurosensorial, y aunque en ningún caso se hace mención a una MC-1 asociada, sí es importante su relación con el desarrollo de la columna cervical.

Se ha descrito el caso de 2 hermanos de 7 y 4 años afectados de déficit de GH y MC-1, uno de ellos con siringomielia. Un tercer hermano de 2 años, sin déficit de GH y asintomático mostró ausencia de MC-1 en la RM (Murphy et al., 2007). Parece que en el caso de nuestras gemelas, el déficit de GH no está intensificando de momento el fenotipo de la gemela que presenta el déficit de GH, aunque sólo contamos con 1 año de evolución en nuestras pacientes.

El tratamiento sustitutivo con GH se ha asociado a progresión de la clínica de MC-1 (Mori O, Mukai E, 1990)(Takakuwa et al., 1996)(O'Grady and Cody, 2011)(Naftel et al., 2013), pero también ocasionalmente a importante mejoría de lairingomielia y de la herniación amigdalar (Gupta et al., 2008).

Es interesante remarcar que un exceso de GH en el contexto de una acromegalia por un adenoma hipofisario productor de GH parece que podría facilitar la aparición de una herniación amigdalar. La acromegalia produce una deformidad del esqueleto acral y posiblemente también puede modificar la anatomía del hueso occipital y la fosa posterior. Se han descrito 4 casos de MC-1 en contexto de acromegalia (Lemar et al., 1994)(Hara et al., 1996)(Agostinis et al., 2000)(Ammerman et al., 2006) y en los 2 casos de MC-1 sintomática con siringomielia, se produjo una resolución rápida de la herniación y la siringomielia tras la extirpación del adenoma hipofisario (Hara et al., 1996)(Ammerman et al., 2006).

No se conoce el mecanismo por el que el déficit de GH puede predisponer a la MC-1. Una posible explicación sería a través de la función del principal efector de la GH, el IGF-1 (insulin growth factor-1)(Zhong et al., 2015). IGF-1 es un importante factor de crecimiento involucrado en el desarrollo esquelético. Promueve la proliferación y maduración de los condrocitos, mientras inhibe la apoptosis para formar huesos del tamaño y consistencia adecuados. IGF-1 transmite señales mediante el receptor de IGF-1 tipo 1 (IGF1R), que se expresa en la zona proliferativa y prehipertrófica de los cartílagos de crecimiento (Parker et al., 2007). IGF-1 estimula a los condrocitos en todos los estadios de diferenciación (Hunziker et al., 1994) y provoca hipertrofia de los condrocitos (Mushtaq et al., 2004).

Tampoco se conocen los mecanismos por la que algunos pacientes con MC-1 y déficit de GH presentan un franco empeoramiento tras el inicio del tratamiento hormonal. Entre los factores implicados podrían encontrarse algunas variantes genéticas del individuo concreto que le hicieran más sensible a los efectos del tratamiento con GH (Kopchick, 2015). Un polimorfismo relativamente frecuente del receptor de GH se ha asociado a una mayor respuesta a GH. Esta mutación del gen resulta en una pérdida del exón 3 y se ha llamado alelo d3 GHR. Los pacientes con déficit de GH portadores de este polimorfismo presentan una respuesta mayor a la administración de GH exógena que los pacientes con el alelo salvaje (Dos Santos et al., 2004). Además, en un estudio de pacientes con acromegalia (Schmid et al., 2007) el alelo salvaje, de longitud completa, de GHR se encuentra en homocigosis sólo en un 50% de los pacientes, el 50% restante tiene al menos un alelo d3 GHR. Esto sugiere que la subpoblación de individuos con el alelo d3 GHR presenta una sensibilidad aumentada a la GH. Si esto juega un papel en los casos de empeoramiento de la MC-1 se desconoce.

Las gemelas de la familia 1 fueron concebidas mediante fecundación in vitro (FIV). Existe literatura respecto a la FIV relacionada con una mayor incidencia de trastornos del desarrollo relacionados con cambios en los patrones normales de metilación, como por ejemplo síndrome de Angelman o el de Beckwith-Wiedemann, debido a una alteración de la regulación epigenética en el caso de la FIV (Kochanski et al., 2013). Se ha descrito también síndrome de Silver-Russell tras FIV por trastornos en el patrón de metilación (Kagami et al., 2007), aunque nuestra paciente no mostró RCIU u otras características fenotípicas del síndrome. Hasta el momento se desconoce si esta alteración de los patrones epigenéticos en el contexto de FIV podrían provocar una alteración en la expresión de genes importantes para la formación de la FCP y por tanto predisponer a la aparición de MC-1. Por el momento, ciertos datos indirectos parecen favorecer en parte esta hipótesis, ya que ciertos trastornos mendelianos de la maquinaria epigenética (Fahrner and Bjornsson, 2014), resultantes de mutaciones en genes que codifican componentes relacionados con la metilación de ADN, la acetilación y metilación de histonas y con la remodelación de cromatina, parecen asociarse más frecuentemente a MC-1. Este sería el caso de ciertos síndromes como el de CHARGE (Fujita et al., 2009)(Green et al., 2014), Rubinstein-Taybi (Wójcik et al., 2010)(Lee et al., 2015), y Kabuki (McGaughan et al., 2001)(Ciprero et al., 2005)(Ben-Omran and Teebi, 2005). La asociación con estos síndromes se revisará en mayor profundidad más adelante.

5.2. Estudio de casos con agregación familiar

Los estudios de agregación familiar se basan en determinar la frecuencia de la enfermedad en familiares de individuos afectados y familiares de individuos no afectados. A partir de estos estudios se estima el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en familiares de primer grado de individuos afectados. Se han descrito varios casos de agregación familiar en la MC-1. El primer caso publicado de MC-1 familiar fue descrito en una familia española y publicado con el título de "Siringomielia comunicante familiar" en 1978 . En el año 1990 se publicó una familia de Estados Unidos, afectando a 2 hermanos de 18 meses y 2 años (Herman et al., 1990). Speer y colaboradores detectaron MC-1 con o sin siringomielia en el 21% de los familiares asintomáticos de primer grado de pacientes con MC-1 (Speer et al., 2000). El hallazgo de siringomielia sin herniación amigdalina en familiares de pacientes con MC-1 fue descrito por Milhorat et al. (Milhorat et al., 1999), en una cohorte de 364 pacientes, en la que un 12% de pacientes tenía un familiar de primer grado afecto de MC-1 o siringomielia. Los casos descritos sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable (Speer, MC et al., 2003)(Giménez-Roldán et al., 1978), aunque un patrón recesivo también ha sido sugerido (Milhorat et al., 1999). En un estudio retrospectivo de 500 casos

pediátricos se estimó una prevalencia familiar del 3% (Tubbs et al., 2011). En nuestro estudio, se han detectado un 14% de casos familiares. Probablemente, nuestra prevalencia es más alta que en el estudio previo, por el mayor índice de sospecha de afectación familiar por parte de los profesionales de nuestro hospital en los últimos años.

De forma rara, ciertas displasias esqueléticas de herencia AD, pueden presentarse en forma de herniación amigdalor, como el caso de un padre y sus dos hijos afectados de displasia espondiloepifisaria tarda (Gripp et al., 1997). En estos casos, otros hallazgos esqueléticos llevarán al diagnóstico de dichas entidades, cuya etiología molecular es distinta de la relacionada con la MC-1 idiopática o “clásica”, aunque pueden compartir una fisiopatología común de hipoplasia de fosa posterior.

También se ha descrito agregación familiar en casos de malformaciones óseas de la charnela occipital, como por ejemplo en caso de impresión basilar, con un patrón de herencia autosómico dominante (Bull et al., 1955)(Paradis and Sax, 1972)(Da Silva et al., 1978)(Bewermeyer et al., 1984).

Como ya se ha comentado previamente en detalle, se ha descrito el síndrome de Klippel-Feil (KFS) con agregación familiar y un modo de herencia autosómico dominante (Gunderson et al., 1967)(Tassabehji et al., 2008). Este síndrome es de especial importancia en relación a la fisiopatología de la MC-1, ya que se han detectado mutaciones en *GDF6*, uno de los genes implicados en el KFS, en algunos pacientes con MC-1 (Markunas et al., 2013), lo que sugiere que algunos casos de MC-1 y de KFS pueden ser alélicos. Este aspecto se comentará en detalle más adelante, al revisar los estudios genéticos llevados a cabo en MC-1.

Los casos familiares de MC-1 detallados en la literatura previa se encuentran recogidos en la tabla 15 (excluyendo gemelos-trillizos ya detallados en tabla 14). Exceptuando los casos publicados, la existencia de historia familiar positiva en la MC-1 es un dato impreciso y probablemente infraestimado, ya que muchos pacientes son asintomáticos o tienen síntomas muy leves. Además, por el momento no se realizan RM craneales a familiares de pacientes con MC-1 en la práctica clínica habitual.

También se han descrito casos de siringomielia con agregación familiar. Muchos de estos casos son asociados a MC-1 y la siringomielia resultante de la alteración de la dinámica de circulación del LCR (Yabe et al., 2002)(Bentley et al., 1975)(Caraceni and Giovannini, 1977)(Colombo and Cislighi, 1993). En los primeros casos publicados de siringomielia familiar, no se especificaba si se acompañaban de MC-1 asociada (Yabe et al., 2002) aunque presumiblemente muchos de ellos presentaban dicha asociación. Por otra parte, se han publicado algunos casos de siringomielia familiar sin MC-1 (Busis and Hochberg, 1985)(Malessa and Jörg, 1986). Dichos casos corresponderían a lo que hoy se denomina MC-0, que comparte

la misma fisiopatología de FCP hipoplásica implicada en la MC-1, y se caracteriza por una alteración de la dinámica de circulación del LCR en la que no se produciría una herniación tonsilar (Speer et al., 2000)(R S Tubbs et al., 2001).

Tabla 23. Familias afectas de MC-1 en literatura previa

Autores y año del estudio	Pedigree y edad al diagnóstico de MC-1	Principales hallazgos clínicos	Tipo de neuroimagen y principales hallazgos neuroimagen
(Bentley et al., 1975)	2 hermanas	No detalles (referencia en tabla de Yabe y col.)	MC-1 y siringomielia
(Caraceni and Giovannini, 1977)	4 de 5 hermanos (2 mujeres, 2 varones)	No detalles (referencia en tabla de Yabe y col.)	MC-1 y siringomielia Rx de cráneo: asimetría de base craneal
(Giménez-Roldán et al., 1978)	Padre, hijo e hija	Padre: con alteraciones sensitivas y pérdida de fuerza, que requirió IQ Paciente de 7 años: signos piramidales	Mielografía aérea MC-1 y siringomielia cervical
(Coria et al., 1983)	9 miembros de 17 en familia de 3 generaciones	De los 9 miembros afectados de displasia ósea occipital, solo 3 eran sintomáticos (debut a los 8, 32 y 35 años) Paciente de 8 años: cefalea occipital, vértigo, nistagmus, signos piramidales, trastornos sensitivos. Único que fue intervenido de craneotomía suboccipital pero sintomatología de alteraciones sensitivas posicionales empeoraron Pacientes de 32 y 35 años: signos cerebelosos y piramidales	Expresión variable de la malformación, desde displasia occipital (supraoccipital hipoplásico) con o sin impresión basilar. MC-1 con o sin displasia occipital. Paciente de 8 a: MC-1 (herniación hasta C2), asimilación del atlas Alteraciones óseas de displasia suboccipital en 4 miembros: 2 con asimilación del atlas, 1 atlas hipoplásico y 1 proceso basilar
(Herman et al., 1990)	Hermanos (niña de 18 m y niño de 2 años)	Ambos pacientes: dolor suboccipital (segundos-minutos) con la actividad. Exploración neurológica en ambos normal	Ambos: RM craneal: descenso de amígdalas hasta C1, sin siringomielia. Respondieron a IQ
(Stovner et al., 1992)	Gemelas MZ mujeres. También madre afecta y 2 de sus 4 hijas con ectopia amigdalal	Madre: cefaleas migrañosas desde primer embarazo. Cefaleas tusígenas y episodios breves de vértigo desde los 50 años. Mejoría tras cirugía de descompresión de FCP, aunque cefaleas occipitales reaparecieron a los 4 meses, mucho más leves Gemela 1: cefaleas occipitales y episodios de diplopia desde los 20 años (tras dar a luz) Gemela 2: cefaleas tensionales desde la pubertad. A partir de los 21 años, dolores intensos en zona cervical izquierda y episodios de vértigo (tras dar a luz) 1 hija de cada gemela: cefaleas occipitales	Madre: MC-1 (8 mm) Gemela 1: MC-1 (5 mm) Gemela 2: MC-1 (10 mm) y leve siringomielia cervical 1 hija de cada gemela (1 con cefaleas occipitales, la otra asintomática): ectopia amigdalal (3 mm) 1 hija de gemela 1 (cefaleas occipitales): 0 mm de herniación
(Colombo and Cislighi, 1993)	2 hermanas	No detalles (referencia en tabla de Yabe y col.)	Hermana 1: MC-1 y siringomielia Hermana 2: Klippel-Feil y presunta siringomielia por clínica
(Zakeri et al., 1995)	Hermano (30 a) y hermana (36 a)	Hermano: dislocación espontánea de codo izquierdo y parestesias y disminución de sensibilidad de mano y antebrazo izquierdos. Debilidad mano derecha. Dextroescoliosis leve. Se colocó drenaje siringo-subaracnoideo, que disminuyó el tamaño de la siringomielia y los síntomas mejoraron, pero persistió artropatía de hombro izquierdo e impotencia funcional de EII Hermana: dolor en zona lumbar tras trauma leve. Parestesias intermitentes de las EII y dolor en el hombro izquierdo. Atrofia de musculatura tenar y debilidad de musculatura intrínseca de mano derecha. Alteración sensibilidad termo-algésica en hombro izquierdo. Levoescoliosis. Se colocó drenaje siringo-subaracnoideo y descompresión de FCP, con desaparición de los síntomas y significativa reducción de la cavidad siringomiélica	Hermano: MC-1 y siringomielia de C2 a T6 Hermana: MC-1 y holosiringomielia
(Atkinson et al., 1998)	Gemelas MZ 33 años e hija de una de ellas (18 a)	Debut a los 30 años aproximadamente, con 1 año de diferencia. Cefaleas occipitales irradiadas hacia brazo izq en una y hacia el derecho en otra. Alteraciones sensibilidad. Hija debuta a los 16 años, cefaleas occipitales. Todas requirieron cirugía	Gemela 1: MC-1 y siringomielia C6-T6. Ángulo del tentorio respecto a línea de Twining aumentado: 45° Gemela 2: MC-1 y siringomielia C2-T7 Hija: descenso amigdalal por debajo de

			arco de C1. No siringomielia. Ángulo del tentorio respecto a línea de Twining aumentado: 43º
(Milhorat et al., 1999).	Historia familiar de 364 (275 M, 89 H) pacientes afectos de MC-1. Pedigree de 21 familias (36 mujeres y 12 hombres)	43/364 pacientes (12%) tenían al menos un familiar con uno de los siguientes diagnósticos: MC-1 y siringomielia, MC-1 sin siringomielia o siringomielia de origen desconocido. 72 pacientes más tenían algún familiar con síntomas parecidos a los suyos pero no habían sido evaluados por neuroimagen	Volumetría de FCP (método de Cavallieri) en 50 pacientes y 50 controles
(Speer et al., 2000)	31 familias con MCI (53 mujeres y 25 hombres) Madre-hijo: 21 Padre-hijo: 8 (padre-hijo varon: 7) Pares de hermanos: 28 Tíos-sobrinos: 8 Primos hermanos: 3	No detalles clínicos en el artículo	Ningún paciente con siringomielia sin MC-1
(Yabe et al., 2002)	Madre de 54 años e hijo de 35	Madre: trastorno progresivo de la marcha y problemas en articulación del lenguaje. Nistagmus. Parestesias en EEII. Ausencia de ROTs en ESD. RCP extensor bilateral. Alteración sensibilidad por debajo de C5. Ataxia. Hijo: trastorno progresivo de la marcha desde los 35 años. A los 45 años presenta empeoramiento brusco con parestesias en EEII. Espasticidad EEII, de predominio derecho. Pérdida de sensibilidad por debajo de T9. IQ (drenaje siringo-subaracnoideo)	Madre: MC-1 y siringomielia C4-C6 Hijo: MC-1 y siringomielia C3-T8
(Inoue et al., 2003)	Hermana de 13 años y hermano de 6	Hermana: escoliosis curva 36º derecha toracolumbar que progresó a 44º a pesar de corsé. Dolor cervical Hermano: escoliosis curva 29º torácica izquierda. Mejoró a 20º. Disminución de sensibilidad dolorosa en hemicuerpo derecho	Hermana: MC-1 (6 mm) Hermano: MC-1 y siringomielia C5-C7. Durante evolución MC-1 se resolvió.
(Inoue et al., 2003)	Niña de 8 años y su madre de 38 años	Niña: escoliosis (curva derecha 18º), cefaleas y dolor cervical. Hipereflexia en EEII (clonus) Madre: torpeza y parestesia de 4º y 5º dedos de mano derecha, con atrofia de musculatura de esa mano, dolor cervical y antebrazo derecho. Hipereflexia en EEII (clonus). Disminución de sensibilidad en tórax y ambas EESS. Escoliosis con curva derecha de 20º. Intervención quirúrgica	Niña: MC-1 y siringomielia (C7-T2) Madre: MC-1 y siringomielia (C2-T12)
(Mavinkurve et al., 2005)	2 hermanas de 15 y 13 años	Hermana mayor: escoliosis. Nistagmus a la 153irada lateral. Tras cirugía, se corrigió nistagmus y disminuyó en 95% su siringomielia aunque escoliosis siguió avanzando Hermana menor: escoliosis	Hermana mayor: MC-1 (9mm) y holosiringomielia. Hermana menor: MC-1 y siringomielia (C6-C8)
(Robenek et al., 2006)	Mujer (57) y sus 2 medio-hermanos (44,42), por parte de madre	Madre asintomática Hija: a los 46 años parestesias ocasionales en ambas manos. A los 57 años cervicalgias y cefaleas occipitales con náuseas y vertigo rotatorio. Hipoestesia de ESD y EEII. Ronquera ocasional. Parálisis facial y de cuerdas vocals. Escoliosis Hermano 1: cervicalgia, hipoestesia brazo derecho. Dolor hombros. Dificultad para la marcha ocasional. Nistagmus en mirada a derecha Hermano 2: parestesias EID y mano derecha. Cefaleas occipitales con náuseas y vómitos	Hermana: siringomielia cervicotorácica. No descenso amigdalár Hermano 1: MC-1 y siringomielia cervical Hermano 2: MC-1 y siringomielia cervical (C3-T4), extensión a T6 en el control Hermanastro (asintomático) de un 3er padre distinto: RM normal Madre (asintomática): no se realizó RM
(George and Page, 2006)	Hermanos de 49 (hombre) y 52 años (mujer)	Hermano: diplopia horizontal, oscilopsia y nistagmus rotatorio. Dolor en brazo y muslo izquierdos y cefalea occipital Hermana: debilidad y temblor intermitente mano izquierda y fasciculaciones en eminencia tenar izquierda. Los 2 requirieron cirugía que fue efectiva, aunque recurrencia de síntomas en la hermana	Hermano: herniación hasta nivel de C2 Hermana: extensa siringomielia de C1 hasta región dorsal media. Persistencia de siringomielia caudal en neuroimagen 4 años tras descompresión
(Szewka et al., 2006)	Madre (30) e hijo (19 meses)	Madre: hemiparesia izquierda leve desde pequeña. Desde los 28 años (tras dar a luz a su hijo) cefaleas Hijo: aumento de tono en hemicuerpo derecho, retraso motor. Babinsky bilateral.	Madre: MC-1 9 mm, no siringomielia Hijo: MC-1 con descenso hasta borde caudal de C2, no siringomielia
(Szewka et	Dos medio-	Probando: disminución de habilidad motriz, urgencia miccional y	Probando: No MC-1 y siringomielia

al., 2006)	hermanos (varón: 11 años y mujer de 9 años) por parte de madre y sus 2 primas maternas (7 y 12 años)	adormecimiento de mano izquierda. Empeoramiento 1 año después de dolor torácico y adormecimiento de manos y pies. Asintomático tras IQ Medio hermana materna: dolor cervical y adormecimiento piernas. Dolor en hombro progresivo. Asintomática tras cirugía prima 1 (7 años): nistagmus y cefalea occipital. Empeoramiento de cefaleas y función deglutoria (atragantamiento), parestesias en manos. Resolución completa tras IQ prima 2 (12 años): dolor en hombro y escoliosis, cefaleas con empeoramiento progresivo y atragantamientos con saliva. Pendiente de IQ	torácica. 2ª RM: empeoramiento de siringomielia torácica, aparición de cavidad en C1-C2 y descenso amigdalal hasta C1. Medio hermana: leve ectopia amigdalal. No MC-1 clara prima 1: MC-1, no siringomielia. RM a los 3 meses: siringomielia leve T3-T4 prima 2: MC-1 hasta C1
(Weisfeld-Adams et al., 2007)	4 hermanas y madre afectas de platibasia. 3 de las hermanas con MC-1 (16, 14 y 10 años)	Hermana 1: tras TCE leve inicia cefaleas occipitales, diplopia, náuseas, parestesias de ESI y alteración de sensibilidad termoalgésica en ambos brazos y hombros de un año de evolución. Tras Nuevo TCE occipital patinando, empeoramiento agudo con adormecimiento, y empeoramiento de cefaleas y función visual Hermana 2: 6 meses de evolución de vertigo, trastorno del sueño y leve incontinencia urinaria. Disfagia y deterioro motor manos. Alteración sensibilidad en ESD y EII Hermana 3: asintomática excepto leve dolor y parestesias en EII tras caminar larga distancia Madre: cefalea tusígena de muchos años de evolución, tinnitus intermitente y parestesias en ESI	Hermana 1: platibasia. MC-1 20 mm, siringomielia C5-T1 y T4-T7 Hermana 2: platibasia. Odontoides retrocurva. MC-1 20 mm, siringomielia C4-T1. Hermana 3: platibasia. Odontoides retrocurva. MC-1 hasta C1. No siringomielia. Madre: platibasia. No MC-1 Hermana 4 asintomática (22 a): platibasia pero no MC-1 (leve ectopia amigdalal) Padre asintomático: RM craneal normal
(Murphy et al., 2007)	2 hermanos (7 y 4 años con déficit de GH)	Hermano 1: hallazgo incidental por estudio de déficit de GH. Levoescoliosis 12º. Siringomielia resuelta a los 6 meses de la decompresión de FCP. Tres años tras cirugía, la escoliosis permanece estable Hermano 2: hallazgo incidental. Estable tras 2 años	Hermano 1: MC-1 con siringomielia Hermano 2: MC-1 no siringomielia Hermano 3 (asintomático, de 2 años): no MC-1 ni déficit de GH
(Tubbs et al., 2008)	6 miembros afectados en 4 generaciones: 2 gemelos MZ (16), su madre (37), su tío (40), la abuela (56) y la bisabuela de rama materna	Bisabuela: asintomática. Diagnóstico en autopsia Abuela: mareos y cervicalgias Madre: cefalea Tío: dolor cuello y espalda Gemelos MZ: cefalea y cervicalgias Cirugía en todos excepto bisabuela y tío. Resolución completa mediante decompresión de fosa posterior	MC-1 con herniación entre 6 y 25 mm. Un gemelo con siringomielia C2-T2 Volumen de fosa posterior (método de Cavalieri) normal en 5 pacientes
(Schanker et al., 2011)	Mujer de 20 años y su madre de 57 años (y posiblemente su hermana)	Hija: Varios años de cefaleas suboccipitales tusígenas y con el ejercicio. Empeoramiento en los 6 meses previos al diagnóstico, con parestesias en EESS y mareos. Espasticidad generalizada, que persistió tras cirugía, aunque resto de síntomas mejoraron Madre: Años de evolución de cefaleas suboccipitales, tusígenas y con ejercicio, sensación de quemazón en los ojos y lagrimeo, parestesias en ambas EESS. Diagnóstico a los 57 años y cirugía, con completa resolución de los síntomas. 2ª hija con síntomas típicos de MC-1 que no quiere realizarse RM	Hija: MC-1 (9 mm) sin siringomielia Madre: MC-1 (7 mm) sin siringomielia
(Schanker et al., 2011)	Mujer de 23 años y su madre (62)	Hija: alteración progresiva de agudeza visual de ojo izquierdo y espasticidad de EII (peor izquierda). Tras cirugía se resolvieron síntomas y se estabilizó afectación visual. Madre: un año de evolución de disminución de movilidad cervical con progresiva aparición de dolor en musculatura cervical, espasticidad generalizada, parestesias y dolor en EESS. Un episodio de disnea nocturno. Mejoró con tratamiento de la espondilolisis (no cirugía)	Hija: MC-1 (17 mm) Madre: MC-1 (6 mm) y severa espondilolisis cervical
(Schanker et al., 2011)	Mujer de 24 años y su padre (44)	Hija: cefaleas suboccipitales tusígenas y con el ejercicio, parestesias de EESS y alteración auditiva. Cirugía pendiente. Padre: historia de 8 meses de cefaleas suboccipitales ocasionales, diplopia, incoordinación y vértigo. Empeoramiento previo al diagnóstico, con varias semanas de vértigo constante y nistagmus con diplopia vertical. Debilidad y pérdida de propiocepción en hemicuerpo izquierdo. Tras cirugía (con complicaciones) persisten cefaleas crónicas y mareos	Hija: MC-1 (8 mm) sin siringomielia Padre: MC-1 (8 mm) con siringomielia
(Markunas et al., 2012)	Familias con miembros afectados de MC-1 y de MC-0 (siringomielia) Hombre de 46	Hombre de 46 años con MC-0 y siringomielia: tetraparesia espástica, escoliosis. No cirugía Hermano (edad NE) con historia previa de MC-1 y siringomielia: tetraparesia espástica, escoliosis y fusión occipitocervical. Mala respuesta a cirugía	Hermano MC-0: Ángulo tentorial 95 ° Foramen magno AP: 30 mm Espacio prepontino 9 mm Ambos: siringomielia cervico-torácica

	años y su hermano		Familias mixtas MC-0/MC-1: 5% de las familias. Medidas de FCP no mostraron diferencias entre grupo de MC-1 y MC-0. Concluyen que MC-0 y MC-1 son parte de un espectro
(Markunas et al., 2012)	Hombre de 20 años y su hermano (edad ?)	Hombre de 20 años con MC-0: mano derecha en garra e hiperreflexia generalizada Hermano con historia de MC-1 y siringomielia: mano derecha en garra e hiperreflexia generalizada Ambos Buena respuesta a cirugía	Hermano MC-0: Ángulo tentorial 84° Foramen magno AP 35 mm Espacio prepontino 5 mm Ambos siringomielia cervical
(Markunas et al., 2012)	Gemelos MZ de 12 y 13 años	Gemelo con MC-1 y siringomielia: hiperreflexia de EEII Gemelo con MC-0 y siringomielia: hiperreflexia de EEII Ambos sometidos a descompresión de FCP con buena respuesta	Gemelos 12 a (MC-1 y siringomielia): Ángulo tentorial 75°, Foramen magno AP 32 mm, Espacio prepontino 2 mm Gemelo MC-0: Ángulo tentorial 72°, Foramen magno AP 35 mm, Espacio prepontino 1 mm Ambos siringomielia torácica Gemelo MC-1 presenta fusión cervical y costilla cervical
(Markunas et al., 2012)	Madre de 40 años y su hija de 12	No detalles clínicos	Madre (MC-0): Ángulo tentorial 80°, Foramen magno AP 39 mm Espacio prepontino 1,5 mm Hija (MC-1 y siringomielia torácica): Ángulo tentorial 85°, Foramen magno AP 40 mm Espacio prepontino 2 mm
(Markunas et al., 2012)	2 hermanas (62/?) años y tía (edad?) de ambas con MC-1 con siringomielia, hija de una de ellas de 33 años (MC-0)	Hermana 1 (62 años) (MC-1 con siringomielia): debilidad brazo izquierdo, disfagia, marcha inestable, atragantamientos Hermana 2 (MC-1 con siringomielia): debilidad en EEII, dificultad en deglución, nistagmus. Buena respuesta a cirugía descompresiva. Siringobulbia y siringomielia cervical Hija hermana 1 (MC-0): asintomática Tía materna de hermanas (MC-1 con siringomielia): cefalea, mareo, neuralgia trigeminal. Siringomielia cervicotorácica	Hermana 1: Ángulo tentorial 77°, Foramen magno AP 31 mm Espacio prepontino 1 mm Siringomielia cervico-torácica Impresión basilar Hija de hermana 1: Ángulo tentorial 65°, Foramen magno AP 40 mm Espacio prepontino 2 mm Siringomielia cervical
(Kuroki et al., 2015)	Hermano de 17 años y hermana de 15 años	Ambos escoliosis severa, curva izquierda y doble curva (ángulos de Cobb 70-90°) Mejoría de siringomielia y corrección de unos 30° de las curvas escolióticas	Ambos MC-1 y siringomielia
(Merello et al., 2017)	Hermano y hermana gemelos de 15 años	Hermana debut a los 8 años: cefalea, emesis, nistagmus y estrabismo. Hermano: escafocefalia, asintomático Ambos hermanos presentaban sinostosis sagital aislada Ambos requirieron cirugía Mutación en <i>DKK1</i> en gemelos y padre	Volumen de FCP (media en controles pediátricos: 173,5 (166,8-187,9)): Hermana (MC-1,5; IB): 160,2 cm ³ (bajo) Hermano (MC-1 y siringomielia): 162,4 cm ³ (bajo) Padre (no herniación): volumen de FCP bajo
(Merello et al., 2017)	Madre e hijo de 12 años	Hijo: cefalea tras amigdalectomía Mutaciones en <i>LRP4</i> y <i>BMP1</i> en madre e hijo	Volumen de FCP hijo: 163,9 cm ³ (bajo)

a: años, AP: anteroposterior, NE: no especificada, EESS: extremidades superiores, EEII: extremidades inferiores, FCP: fosa craneal posterior, GH: hormona de crecimiento, IQ: intervención quirúrgica, MZ: monocigotos, RM: resonancia magnética

Aportaciones de nuestro estudio familiar: este estudio es el que ha realizado hasta el momento una valoración más exhaustiva de la clínica, las exploraciones complementarias y la anatomía de la FCP en los miembros afectos, además de añadir en 3 casos la valoración morfométrica de miembros sin herniación amigdalara (madre de familia 1, padre de familia 2 y hermana de familia 6). Nuestro objetivo es demostrar que ciertos rasgos anatómicos que determinan la forma y tamaño de la FCP tienen un fuerte componente hereditario, que determina una predisposición a sufrir una herniación amigdalara. Tras analizar la morfometría de 2 o más miembros de la misma familia se ha intentado detectar qué factor anatómico es el principal determinante de la MC-1 en cada uno de los pedigrees.

Hallazgos aportados por la morfometría en los casos familiares

Familia 1 (figura 9; página 132)

El informe radiológico de la RM craneal de la madre es normal, ya que no presenta herniación (amígdalas localizadas 3 mm por encima del foramen magno). Sin embargo, un análisis de las medidas de FCP de la madre ponen de manifiesto que la madre presenta una FCP ósea claramente hipoplásica, un foramen magno muy pequeño y un clivus en límite bajo de la normalidad, rasgos que comparte con sus hijas. Además presenta un supraoccipital en límite bajo, aunque en sus hijas el supraoccipital está dentro de límites normales. Respecto a la medida más afectada del clivus, es de remarcar que en ambas niñas la medida del basiesfenoides es la que es menor que en controles, mientras que el componente basioccipital se encuentra dentro de límites normales. No disponemos de la RM craneal del padre, por lo que no puede descartarse que el padre tenga una FCP pequeña con/sin herniación, aunque esté asintomático, y que, por tanto, existan factores genéticos en ambos progenitores que puedan contribuir al fenotipo de herniación más marcado. Además, se han de tener en cuenta en estas gemelas DZ posibles factores ambientales modificadores como un ambiente intrauterino común y prematuridad. Es interesante la discordancia gemelar en cuanto a déficit de GH, el cual parece predisponer al infradesarrollo de una FCP. Por el momento no parece haber discordancias clínico-radiológicas debido al déficit de GH, aunque podría aparecer alguna discrepancia evolutiva en el futuro.

Los hallazgos en esta madre son importantes desde un punto de vista clínico, ya que indican claramente que la ausencia de herniación amigdalara no es suficiente para descartar una fosa posterior hipoplásica. Ello implica que la madre está a riesgo teórico de problemas compresivos de tronco en un futuro y que la carga genética materna puede contribuir a futuras gestaciones de individuos con MC-1. Las medidas morfométricas en esta familia son

sugestivas de una MC-1 clásica, es decir, cuyo mecanismo de herniación es una hipoplasia de fosa posterior, ya que ambas gemelas y la madre muestran un área de FCP más pequeña que los controles. Sin embargo, presenta la particularidad de que las medidas de basioccipital y supraoccipital en las niñas están dentro de la media de edad. La disminución de altura del clivus parece determinada por el componente esfenoidal. En las niñas este patrón es distinto de la descripción habitual de MC-1 clásica con disminución de la medida de supraoccipital y/o basioccipital.

Los datos de este caso sugieren que la evaluación de la morfometría del adulto en casos familiares pueda permitir afinar más en la determinación de las variables anatómicas más afectadas. Por ejemplo, en el caso de la madre la hipoplasia de la FCP es mucho más marcada que en las niñas, así como el pequeño diámetro anteroposterior del foramen magno, que determina que la madre presente un diámetro anteroposterior de la FCP muy pequeño, mientras que en las niñas se encuentra todavía en rango de normalidad por edad. Tras la valoración de este grupo familiar y con las limitaciones que supone no disponer de las medidas del padre, podría hipotetizarse que la base del trastorno de desarrollo de la FCP podría encontrarse a nivel de las suturas entre los distintos componentes del hueso occipital y occipital con esfenoides.

Familia 2 (figura 10; página 134)

Aunque el caso índice de esta familia es la hija mayor, ella es la que presenta unas medidas de FCP más parecidas a la normalidad. La única medida claramente anómala es una medida de contorno supraoccipital bajo. El resto de miembros familiares, excepto el gemelo 2, presenta también medidas bajas, sobre todo la madre. Ambos padres presentan también un clivus más corto que los controles, aunque la hija presenta un clivus más largo, a expensas principalmente del basooccipital. Este hallazgo es muy interesante, ya que demuestra que puede existir una discrepancia clara en el desarrollo de los distintos componentes del hueso occipital. A diferencia del resto de miembros de la familia, la hija es la única que no tiene una FCP pequeña. Esta familia, al disponer de RM craneal de todos los miembros, es especialmente informativa respecto a la herencia de la morfología de la FCP. Por ejemplo, el padre presenta un clivus con una morfología y orientación muy anómalas. Dicha morfología ha sido heredada por sus hijos varones, así como la orientación verticalizada, que puede demostrarse claramente por los ángulos de Wackenheim muy obtusos que presentan. Los gemelos presentan medidas muy parecidas de FCP entre ellos, excepto en la longitud del supraoccipital, que es mucho más corto en el gemelo 1 que en el gemelo 2. Esta discrepancia podría justificar la mayor herniación del gemelo 1 que el 2.

Aunque la hipoplasia de FCP ósea más descrita en la literatura suele ser por medidas bajas de clivus y/o supraoccipital, es interesante ver que el gemelo 2 presenta una fosa ósea hipoplásica con un clivus normal y un supraoccipital largo. Al presentar un FM pequeño y un clivus muy verticalizado, este paciente presenta una disminución de la distancia anteroposterior de la FCP ósea. Esta característica también la presenta su gemelo, su padre y su madre. Por tanto, excepto, en la hermana mayor, cuyo mayor determinante es el supraoccipital corto, esta familia se caracteriza por una FCP hipoplásica por diámetro anteroposterior pequeño, y no por una FCP ósea poco alta, que suele ser lo más habitual en la literatura.

El padre, a pesar de tener muchas medidas de FCP anormales, no presenta herniación amigdalara. Las frecuentes cefaleas del padre han sido diagnosticadas de migraña, aunque no presenta historia familiar. Si dichas cefaleas pueden estar ocasionadas o moduladas por el hecho de tener una FCP anómala se desconoce en el momento actual.

Familia 3 (figura 11, página 137)

Las 2 hermanas comparten hallazgos de área de FCP pequeña, que es mucho más hipoplásica en el caso índice (hermana 1) que presentó clínica y mayor herniación amigdalara. Ambas tienen y foramen magno un poco pequeños. La hermana 1 presenta un clivus muy pequeño, a expensas de ambos componentes (basioccipital y basiesfenoides). Es interesante destacar que aunque el fenotipo es compatible con una MC-1 clásica, por FCP hipoplásica, ambas hermanas presentan una longitud de contorno supraoccipital normal. Aunque los informes de la RM craneal de los padres fueron normales, con la valoración actual radiológica standard, sólo se detecta si hay o no herniación amigdalara o las anomalías son muy extremas (por ejemplo, aspecto muy corto del supraoccipital). El hallazgo de anomalías en ambas hermanas hacen sospechar que si se hubieran realizado medidas morfométricas en los padres, probablemente se habría detectado alguna medida anómala en uno o ambos progenitores.

Familia 4 (Figura 12, página 139)

Ambos hermanos presentan el mismo tipo de alteraciones en la morfometría de la FCP, que consisten en una hipoplasia de FCP, con clivus y supraoccipital pequeños, aunque presentan un foramen magno grande. El componente hipoplásico del clivus corresponde al basioccipital, ya que las medidas de basiesfenoides son normales. Además ambos presentan retorversión odontoidea. El caso índice (hermano 1) presenta además una invaginación basilar. Entre los principales mecanismos fisiopatológicos sugeridos como causa de MC-1 primaria se halla la hipoplasia de FCP y la deformidad de base craneal (en literatura anglosajona "cranial

settling”) (Milhorat et al., 2010). Algunos autores sugieren que separar estos dos fenotipos puede ser muy útil para diferenciar los distintos factores genéticos implicados (Markunas et al., 2013). Nuestro caso familiar es interesante ya que muestra que dichos fenotipos pueden coexistir en ciertos individuos. Estos hermanos presentan medidas pequeñas de hueso occipital y área de FCP sugestivas de constricción craneal y hallazgos sugestivos de “cranial settling” como la retorversión odontoidea, el tamaño AP normal-grande del foramen magno y la presencia de invaginación basilar en el caso índice. El hecho que el hermano 1 tenga un hallazgo en el arrayCGH podría ser un intensificador del fenotipo. Disponemos de información de arrayCGH en 2 de las familias (la madre de la familia 2 y los 2 hermanos y padres de la familia 4). Con el desarrollo de nuevas técnicas genéticas, como el microarray cromosómico o la secuenciación masiva de nueva generación es posible la detección de cambios genéticos en la valoración de fenotipos muy diversos. En los últimos años, los microarrays cromosómicos (array CGH o array de SNPs) han pasado a ser la prueba de elección en la valoración inicial de los cuadros con discapacidad intelectual y autismo (Moeschler et al., 2014). El microarray permite detectar cambios de número de copia (CNVs, del inglés “Copy Number Variant”), es decir ganancias o pérdidas de material genético, que suelen acompañarse de trastornos cognitivos y otros rasgos que variarán según la cantidad de genes incluidos en el intervalo afectado y que suelen ser de novo. Cada vez se están detectando más CNVs que tienen una penetrancia y expresividad variable, y que pueden ser heredadas de un progenitor asintomático o con muy poca clínica. Éste es el caso por ejemplo de la delección 16p11.2, detectada en el hermano 1 con MC-1 de nuestra familia 4, que también estaba presente en la madre, la cual no tenía trastorno de aprendizaje ni clínica sugestiva de herniación amigdalар. Es de destacar que a esta madre se le realizó una TC craneal para descartar herniación amigdalар, pero ésta no es la prueba adecuada para este fin, ya que solo habría detectado un grado muy importante de herniación, a diferencia de la RM craneal, que es la prueba de elección para la valoración de esta patología. Se ha descrito en 3 casos de CNVs de la región 16p11.2 (2 deleciones y una duplicación), la asociación con siringomielia, que en uno de los casos de delección se acompañaba de MC-1)(Schaaf et al., 2011). El intervalo 16p11.2 contiene 27 genes conocidos. Entre ellos un posible candidato es *TBX6*, que codifica un factor de transcripción importante para el desarrollo embrionario. La placa neural posterior deriva de progenitores axiales bipotenciales para el desarrollo neural y del mesodermo paraxial. El destino final hacia uno u otro destino vendrá determinado principalmente por la activación de los genes codificantes de los factores de transcripción *Sox2* (neural) o *Tbx6* (mesodermo paraxial). Los embriones mutantes murinos para *Tbx6* desarrollan tubos neurales ectópicos a expensas de mesodermo paraxial (Kondoh and Takemoto, 2012)(Takemoto, 2013). Tras hallar

esta deleción en el paciente, se hizo estudio de su hermano, que aunque no presentaba déficit intelectual, refería ciertas dificultades en la esfera de socialización y además también presentaba una MC-1. Sin embargo, en este paciente, el arrayCGH fue normal. Esto sugiere que el principal determinante genético de la MC-1 en esta familia no es la deleción de esta región, aunque no puede descartarse que pueda actuar como factor modificador de fenotipo y que la deleción añadida pueda empeorar el grado de MC-1. De hecho, el paciente portador de la deleción presenta una herniación mucho mayor (18 mm versus 6 mm) y además una malformación compleja de charnela con hipoplasia del clivus, asimilación de la masa lateral del atlas, hipoplasia del cóndilo occipital izquierdo, platibasia y signos de invaginación basilar.

En la familia 2, con 3 hijos y una madre afectos se realizó arrayCGH a la madre, el cual fue normal.

Debido a que muchas CNVs detectadas por array CGH suelen alterar el número de varios genes es raro que los pacientes presenten una clínica aislada que no se acompañe también de algún trastorno cognitivo u otras alteraciones como dismorfia facial o talla baja. Esta es la razón por la que el microarray no parece ser una prueba de elección en la valoración de la MC-1 con componente hereditario aislada. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio que valore el rendimiento del microarray cromosómico en la valoración de la MC-1 aislada.

Familia 6 (Figura 13, página 141)

El caso índice de esta familia presenta unas medidas de FCP ósea normales, sin embargo, presenta un tentorio muy corto, lo que determina una menor altura de la FCP. Este tentorio tan corto también se encuentra en su madre, la cual presenta también un área de FCP ósea más pequeña, con un clivus y un supraoccipital corto. La RM craneal realizada en la hermana de 5 años asintomática de la paciente fue informada como normal por el radiólogo (herniación de 2,3 mm), sin embargo en el análisis morfométrico se observa un clivus corto, debido principalmente a un basiesfenoides corto. Aunque la hermana de 5 años presenta un tentorio ligeramente más corto que los controles, éste es claramente más largo que el de su hermana y su madre, lo que sugiere que este rasgo morfológico podría ser el principal determinante de la herniación amigdalara en este pedigree.

Familia 9 (Figura 14, página 144)

Los 2 miembros de esta familia comparten 2 rasgos morfológicos comunes que podrían determinar el origen del espectro Chiari que presentan: un basiesfenoides muy corto y una retroflexión odontoidea. Además, los 2 presentan un foramen magno en el límite bajo. Es

interesante remarcar que, aunque el niño tiene una malformación mucho más grave, ya que presenta una MC-1,5 y clínica precoz que requirió cirugía, la morfometría de su tía está más alterada. Ésta presenta una FCP ósea hipoplásica y el grado de hipoplasia basiesfenoidea es mayor que la de su sobrino. El componente de retroflexión odontoidea en esta familia es un dato interesante ya que la tía empezó con clínica tras un latigazo cervical. Se desconoce si la afectación odontoidea por sí misma (retroversión/retroflexión) puede justificar la aparición de una herniación amigdalina por sí sola o si sólo lo hace cuando se acompaña de otras anomalías, por ejemplo, platibasia, dentro de un fenotipo sugestivo de afectación de tejido conectivo. Si ello fuera así, los pacientes con MC-1 con alteraciones en la odontoides podrían estar a mayor riesgo de presentar clínica ante traumas de flexo-extensión forzada del cuello.

El estudio de estas 6 familias ha permitido observar que el análisis morfométrico puede identificar una o varias características morfológicas anómalas de la fosa posterior que son compartidas por los familiares y que son distintas entre familias. El único pedigrée en que se realizó la RM craneal en ambos progenitores permite ilustrar claramente la utilidad de valorar ambos padres, ya que en algunas familias es esperable que haya influencias de los dos progenitores y por tanto, el patrón de herencia y riesgo de recurrencia sería distinto en cada familia.

Otra observación importante en nuestro estudio es que en la detección de posibles familiares afectados, una RM craneal que defina únicamente si existe o no herniación es insuficiente, como ilustra el caso de la madre de las gemelas de la familia 1 o el padre de la familia 2. Varios de nuestros casos (familia 1, 2, 6, 9) ilustran una observación relevante: que los pacientes adultos, aunque a veces presenten menos afectación clínica que los niños del pedigrée, pueden presentar una acentuación de la morfometría anómala en la edad adulta, una vez se ha completado el crecimiento de la FCP. En todas estas familias los pacientes adultos presentaban una o varias características morfométricas alteradas o un mayor grado de afectación que no se encontraban en los pacientes pediátricos, o no habían aparecido todavía. Por ejemplo, en las familias 6 y 9, los pacientes adultos tienen una FCP hipoplásica mientras que los pacientes pediátricos no la presentan o no es detectable todavía en esa fase de desarrollo. Esto ilustra que el fenotipo causal más aceptado en adultos, es decir, la FCP ósea hipoplásica, puede no estar presente o no haber aparecido todavía en niños con MC-1 sintomática. Ello sugiere que en algunos niños, un endofenotipo morfométrico concreto, por ejemplo, basiesfenoides corto en la familia 9, podría ser el determinante primario de la herniación y podría aparecer antes de que pueda demostrarse una menor área de FCP en la neuroimagen. A la larga, en este paciente pediátrico, la persistencia del hipocrecimiento del

basiesfenoides podría acabar condicionando en la edad adulta una FCP menor que la de los controles.

Una implicación significativa para la práctica clínica es la detección de familiares pediátricos a riesgo de presentar una herniación en el futuro. Por ejemplo, en la hermana de 5 años de la familia 6, un informe de normalidad de su RM craneal puede dar la falsa sensación de tranquilidad por haber excluído que esté afecta de una MC-1. Sin embargo, presenta anomalías morfométricas que podrían determinar la aparición de herniación y/o clínica en un futuro, ya que la MC-1 presenta un componente evolutivo. Este caso ilustra que debería obtenerse una información morfométrica más detallada de los hermanos de los niños afectos para poder determinar el riesgo real y la necesidad de un seguimiento clínico en los pacientes con anomalías morfométricas asintomáticos y sin herniación en el momento de la primera valoración.

Una limitación de nuestro estudio es el bajo número de controles pareados por edad y sexo del que disponemos para evaluar cada caso (entre 3 y 4 según edad). Sin embargo, creemos que permite destacar la utilidad de estas medidas dentro de la valoración clínica habitual del espectro Chiari. Si se desea que la información que hemos extraído del análisis de nuestras familias pueda aplicarse a la guía de la práctica clínica son necesarios estudios que permitan crear gráficas de normalidad del crecimiento de las medidas más útiles, así como medidas de la edad adulta y que sean definidas por el radiólogo en su informe.

En resumen, los hallazgos de nuestro estudio han permitido una aproximación inicial a la futura aplicación de las medidas de morfometría posterior en la valoración clínica habitual de los casos familiares. En un futuro cercano, la base genética de estas familias se explorará mediante técnicas moleculares que permitan el análisis de muchísimos genes a la vez, por ejemplo, secuenciación masiva de exoma o genoma. La información morfométrica de FCP será muy valiosa en la interpretación de las variantes genéticas detectadas y permitirá una mejor cosegregación familiar.

5.3. Asociación con trastornos de base genética conocidos

La MC-1 suele presentarse como una malformación primaria aislada o formar parte de un cuadro sindrómico (Urbizu A, Khan TN, Ashley-Koch AE, 2017) . La identificación de un trastorno genético subyacente que se acompañe de MC-1 es muy importante para determinar el pronóstico y proporcionar un adecuado consejo genético. Se han descrito pacientes con MC-1 asociada a múltiples trastornos mendelianos, aunque no llegan al 1% de los casos totales afectos de MC-1 (Speer et al., 2000).

La asociación más habitual es con síndromes que cursan con anomalías óseas que incluyen la charnela occipital, entre ellos encontramos:

-Varios síndromes con craneosinostosis (como los síndromes de Apert o Crouzon) que, al afectar a las suturas craneales basales, originan una fosa posterior ósea más pequeña (Loukas et al., 2011)(Rijken et al., 2015). Incluso en pacientes con una sutura metópica prominente (sin franca trigonocefalia) puede encontrarse una MC-1 hasta en un 30% de los casos (R. S. Tubbs et al., 2001).

-Varios casos asociados a anomalías óseas de la unión craneovertebral, como la anomalía de Klippel-Feil (Alvarez et al., 1995)(Kagawa et al., 2006)(Jones et al., 1992)(Ulmer et al., 1993) (Royal et al., 2002) que se encuentra hasta en un 3-5% de los casos pediátricos de MC-1 tratados quirúrgicamente (Tubbs et al., 2011)(Tubbs et al., 2003a). También se han publicado dos casos de síndrome de Pierre-Robin, uno de ellos con asimilación del atlas y fusión de C2-C3 (Lee et al., 2003) y el otro con síndrome de regresión caudal (Tubbs and Oakes, 2006) y un paciente con microsomía hemifacial y MC-1 (Mesiwala et al., 2001). Todos los autores sugirieron la posibilidad de anomalías difusas del mesodermo. Estos pacientes pueden unificarse bajo el término de “espectro de displasia de mesodermo axial”, el cual fue introducido por Russell et al (Russell et al., 1981) para pacientes con múltiples anomalías mesodérmicas a lo largo del axis cefalocaudal.

-Algunos trastornos que provocan hiperostosis, como la enfermedad de Paget, la displasia craneofrontonasal o la osteopetrosis pueden conducir a una fosa posterior pequeña (Mahore et al., 2010)(Iglesias-Osma et al., 1997)(Dlouhy and Menezes, 2011)(Loukas et al., 2011).

Existen otros trastornos monogénicos en los que se ha publicado asociación con MC-1 en la literatura. Dichos trastornos incluyen:

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1):

Existen varios casos descritos en la literatura de pacientes afectados de MC-1 y NF1 (Afifi et al., 1988)(Korf et al., 1999)(Battistella et al., 1996)(Dooley et al., 1993)(Hara and Arakawa, 2005)(DiMario et al., 1993). La mayor serie recogida para el estudio de esta asociación (Richard Shane Tubbs et al., 2004) estudió de forma retrospectiva la prevalencia de NF1 en 130 pacientes con MC-1 intervenido quirúrgicamente, que fue del 5,4%. También recogió la prevalencia de MC-1 en 198 pacientes afectados de NF1, que fue del 8,6% y sólo uno de ellos presentó una siringomielia cervical que indicó cirugía, el resto fueron hallazgos incidentales. Estos datos sugieren que no se trata de una asociación al azar sino que la neurofibromatosis puede presentar más frecuentemente MC-1 que la población general. Es conocida la afectación esquelética en la NF1, principalmente en forma de escoliosis, displasia esfenoidal

y/o tibial. Además, la escoliosis, que se presenta en un 10-26% aproximadamente de los pacientes con NF1 (Akbarnia et al., 1992)(Dulai et al., 2007) puede ser debida en algún caso a siringomielia secundaria a MC-1 (Fernández-Jaén et al., 1998). En cuanto a la fisiopatología de las lesiones óseas en NF1 es interesante el hallazgo, de forma semejante a lo ya conocido en tumores, de una doble inactivación del gen NF1 en tejido pseudoartrósico (Stevenson et al., 2006). Este hallazgo contradice el punto de vista largamente aceptado de que las displasias óseas de NF1 aparecen por una respuesta anormal del hueso haploinsuficiente a las fuerzas mecánicas. Tal vez este mecanismo de pérdida de heterocigotidad podría ser el responsable de que sólo algunos pacientes presenten MC-1.

Rasopatías

Reciben este nombre los trastornos relacionados con la afectación de genes pertenecientes a la vía MAPK-RAS. Se ha descrito una prevalencia aumentada de trastornos ortopédicos que afectan principalmente a la columna y a la charnela occipitocervical, con mayor prevalencia de herniación amigdalara (Reinker et al., 2011).

Entre estos trastornos encontramos MC-1 principalmente en el síndrome de Costello y de Noonan, siendo mucho más raro en el síndrome cardiofaciocutáneo (Gripp et al., 2010).

Síndrome de Costello

Es el trastorno de esta vía en que la herniación amigdalara se cree más prevalente. Se ha descrito asociado a MC-1 frecuentemente (Delrue et al., 2003)(Tubbs and Oakes, 2003)(Reinker et al., 2011) y la literatura más reciente postula un mecanismo de crecimiento cerebral y especialmente cerebeloso responsable de un apiñamiento de la fosa posterior y eventualmente herniación amigdalara secundaria. En un estudio de 28 pacientes con síndrome de Costello se objetivó MC-1 en un 32% y siringomielia en un 25%. El 39% presentaban signos en la neuroimagen de compresión bulbar o medular cervical. Se objetivó progresión de la herniación amigdalara en el 59% de los pacientes que presentaban imágenes seriadas (Gripp et al., 2010). Algunos estudios implican a la vía MAPK-Ras en procesos de diferenciación osteogénica (Schindeler and Little, 2006)(Schindeler and Little, 2008), por lo que la afectación del desarrollo óseo podría ser también un factor etiológico de MC-1 en este síndrome. El hecho de que en varios pacientes se haya demostrado un déficit parcial de GH o una baja respuesta a los tests de estimulación (Legault et al., 2001) podría contribuir a la fisiopatología, ya que la MC-1 se presenta de forma más frecuente en pacientes con déficit de GH (Tubbs et al., 2003c) . Un estudio reciente (Calandrelli et al., 2015) ha realizado morfometría de fosa posterior a 7 niños afectados de síndrome de Costello y se ha detectado una hipoplasia de la fosa posterior ósea a nivel del tamaño del foramen magno, sin cambios en supraoccipucio.

Síndrome de Noonan y LEOPARD

Causados por mutaciones de PTPN11 y otros genes de la vía MAPK-Ras, que producen una activación patológica de ésta. Se ha descrito MC-1 en varios casos de síndrome de Noonan (Peiris and Ball, 1982)(Holder-Espinasse and Winter, 2003)(Galarza et al., 2010b)(Keh et al., 2013)(Ejarque et al., 2015). Además se ha publicado una frecuencia de MC-1 de 7/35 (20%) en pacientes adolescentes con Noonan (Smpokou et al., 2012), mucho mayor que en población general. Se ha descrito herniación amigdalara en 3 de 4 pacientes con mutación en SHOC2, atribuida a la combinación de un mayor crecimiento cerebral y una FCP pequeña (Gripp et al., 2013). No se conoce todavía si la prevalencia de MC-1 es distinta según el gen causante del fenotipo, aunque los datos hasta el momento así lo sugieren.

El síndrome de LEOPARD es alélico al de Noonan, con una afectación mutacional en PTPN11 y otros genes de la vía MAPK-Ras (Kontaridis et al., 2006). Es un acrónimo de Lentigos, alteraciones del Electrocardiograma, hipertelorismo Ocular, estenosis Pulmonar, Alteraciones genitales, Retraso de crecimiento y sordera (Deafness). Se ha descrito su asociación a MC-1 en 2 casos (Agha and Hashimoto, 1995)(Beier et al., 2009).

Síndrome coloboma-renal

Este síndrome, por mutación de PAX2, es de los primeros síndromes que describieron MC-1 asociado en 1 caso (Schimmenti et al., 1999). Ya que desde entonces no se ha descrito MC-1 en ningún otro caso del síndrome coloboma-renal, parece que fue un hallazgo incidental. La publicación de este caso despertó el interés por la familia de genes PAX como posibles candidatos en la etiología de la MC-1, ya que codifican factores de transcripción importantes en la embriogénesis de los vertebrados. PAX1, por ejemplo, es un gen muy conservado que está implicado en la diferenciación de las células esclerotómicas y cuya mutación en homocigosis es responsable del síndrome otofaciocervical, el cual presenta defectos vertebrales y de cintura escapular entre otras manifestaciones clínicas (Pohl et al., 2013). Algunos autores (Matsuoka et al., 2005) han propuesto que el patrón de afectación que presenta el ratón mutante haploinsuficiente para *pax1* (Dietrich and Gruss, 1995) sigue un patrón de afectación compatible con un origen del defecto en la cresta neural postótica.

Síndrome de Williams

Existen varios casos en la literatura que asocian este síndrome a MC-1, tanto asintomático (Mercuri et al., 1997) como sintomático (Pober and Filiano, 1995) en 2 pacientes en los que se realizó morfometría de fosa posterior que demostró una fosa ósea de pequeño tamaño con tamaño cerebeloso normal. En una cohorte de 22 pacientes (Ferrero et al., 2007), 3 de ellos presentaron MC-1, así como 1 de 10 pacientes con síndrome de Williams con contracturas (Kaplan et al., 1989) y que requirió descompresión de fosa posterior.

Deleción 22q11.2

Se ha descrito una mayor prevalencia de alteraciones de la unión craneovertebral en el síndrome de delección 22q11.2 (Bolland et al., 2000)(Ricchetti et al., 2004)(Heliövaara and Hurmerinta, 2006)(Konen et al., 2008) (Ricchetti et al., 2008). En un grupo de 19 pacientes (Hultman et al., 2000) se observó MC-1 en 4 de ellos, occipitalización del atlas en 3 y estrechamiento del foramen magno en 1 de ellos. No se ha realizado ningún estudio de morfometría de fosa posterior en estos pacientes.

Enfermedad de Fabry

A raíz de la descripción de una MC-1 en un paciente con enfermedad de Fabry, sus autores (Germain et al., 2006) encontraron 3 casos más: 2 varones de 44 y una mujer de 7. También se ha reportado un caso de siringomielia en un varón afecto (Chaudhuri, 2004). No obstante, en una revisión de 94 RMN craneales de pacientes afectados de enfermedad de Fabry no se hace mención a ningún caso (Moore et al., 2003).

Fibrosis quística (FQ)

Se han descrito 9 casos de MC-1 sintomática en pacientes con FQ, todos ellos menores de 18 años (Rusakow et al., 1995)(Rakheja et al., 2003) (Patel et al., 2011). Se detectó en 5 de 400 (1,2%) pacientes controlados por FQ (Needleman et al., 2000) por lo que los autores concluyeron que la MC-1 sintomática en este grupo era más frecuente que en población general (frecuencia estimada entre un 0,6-0,9 % e incluye casos asintomáticos). Por la escasez de casos publicados no es posible establecer una relación más que casual entre las 2 entidades aunque, por los ataques repetidos de tos, podría ser más frecuentemente sintomática por el movimiento repetido de las amígdalas hacia el foramen magno en dichos paroxismos. La consideración de la MC-1 en estos pacientes viene dificultada porque sintomatología neurológica como síncope, parestesias y alteraciones visuales han sido descritas en pacientes con FQ durante los paroxismos de tos y las cefaleas son frecuentes por sinusitis, lo que puede llevar a un retraso en el diagnóstico (Stern et al., 1988).

Síndrome de Seckel

Es un trastorno autosómico recesivo genéticamente heterogéneo que se caracteriza por un grave retraso de crecimiento tanto pre como postnatal y microcefalia. Se ha descrito un rápido desarrollo de MC-1 sintomática en los primeros 3 meses de vida en un paciente que además presentaba craneosinostosis bilateral lambdoidea y sagital posterior (Hopkins and Haines, 2003). Existe un caso (Thapa and Mukherjee, 2010) con agenesia de cuerpo calloso, anomalías craneovertebrales y MC-1 con siringomielia y parálisis del VI pc, que presentaba movimientos en espejo en ambas extremidades superiores.

Síndrome de hiperIgE

Freeman y colaboradores han revisado una serie de 50 pacientes afectados de síndrome de hiperimmunoglobulinemia E, encontrado MC-1 en 9 de ellos (18%) lo que claramente excede la prevalencia de MC-1 de población general, que se estima entre 0,6 y 0,9% (Freeman et al., 2007). Se han demostrado mutaciones en el gen *STAT3* en pacientes afectados de síndrome HiperIgE (Holland et al., 2007). Hasta el momento no se han descrito más series de corroboren este hallazgo.

Síndrome de FG

Se trata de un síndrome de retraso mental sindrómico ligado a X por mutación del gen *MED12*. Se ha detectado MC-1 en 1 de 25 pacientes (Battaglia et al., 2006) y en un 5,6% de una serie de 144 pacientes (Gottfried et al., 2005).

Síndrome de CHARGE

Los pacientes afectados de este síndrome polimalformativo por mutación del gen *CHD7* (Vissers et al., 2004) se someten frecuentemente a estudio por RM craneal para el estudio de oído interno, rinencéfalo y axis hipotálamo-hipofisario. Un estudio retrospectivo revisó la RM de 8 pacientes afectados de este síndrome. En 7 de ellos se objetivó hipoplasia basioccipital que fue severa en 6. De éstos, 5 presentaban invaginación basilar asociada y 1 de ellos presentó MC-1 con siringomielia (Fujita et al., 2009). En otro estudio de pacientes con síndrome de CHARGE y estudio mutacional de *CHD7* positivo, se detectó MC-1 en 1 de los 4 a los que se les había realizado RM craneal (Green et al., 2014)

Durante el desarrollo embrionario precoz la proteína codificada por *CHD7* se expresa preferencialmente en el neuroepitelio indiferenciado y el mesénquima originado de la cresta neural (Sanlaville et al., 2006). No obstante, el basioccipucio, a diferencia de los huesos faciales, deriva de las células mesodérmicas de los somitas occipitales y no de la cresta neural. *CHD7* no ha sido identificada en somitas occipitales, por tanto, para entender la relación entre las mutaciones de *CHD7* y el basioccipucio hipoplásico, se debe asumir la interacción entre la cresta neural y las células de los somitas durante el desarrollo, como se ha descrito en otras anomalías craneofaciales. Por ejemplo, la hendidura labiopalatina, que se cree debida a una disminución del desarrollo de células de la cresta neural, se ha asociado a acortamiento del clivus (Sandham and Cheng, 1988) y cambios de la forma y dimensiones de la base craneal (Harris, 1993)(Mølsted et al., 1995). Estos hechos apoyarían la relación de estas 2 estructuras durante el desarrollo. No obstante, en la serie de 8 pacientes citada previamente, no se correspondían exactamente las hendiduras labiopalatinas y la hipoplasia basioccipital: sólo 3 de los 6 pacientes con severa hipoplasia basioccipital presentaban hendidura orofacial y también la presentaba el único paciente sin hipoplasia basioccipital. Por tanto, se requieren

más estudios para conocer la relación entre la hipoplasia basioccipital y el maldesarrollo de las células de la cresta neural.

A parte de expresarse preferencialmente en ojo, vesícula ótica y cerebro, CHD7 se expresa en somitas. Este gen es necesario para la adecuada expresión simétrica de genes críticos para la somitogénesis localizados downstream de Wnt (Jacobs-McDaniels and Albertson, 2011). En familias afectas de escoliosis idiopática se ha encontrado una mayor frecuencia de un polimorfismo en CHD7 (Purkiss et al., 2002)(Giampietro et al., 2013)

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Es un síndrome dismórfológico que cursa con discapacidad intelectual y se debe a la mutación de los genes *CREBBP* y *EP300*. En ocasiones se debe a una microdeleción en 16p13.3 que provoca la pérdida de una de las copias del gen *CREBBP* que está incluido en el intervalo. En el primer caso publicado del síndrome asociado a MC-1 (Wójcik et al., 2010), la cual requirió corrección quirúrgica, se especuló si la asociación era debida a un síndrome de contigüidad génica, ya que ese paciente presentaba una microdeleción en 16p13.3. Sin embargo, se ha descrito MC-1 en otros casos del síndrome sin deleción, debidos a mutación de *CREBBP* (S. H. Kim et al., 2010)(Parsley et al., 2011)(Giussani et al., 2012)(Marzuillo et al., 2013)(Lee et al., 2015). En algunos pacientes se ha descrito asociación con anomalías óseas de la unión craneovertebral, como subluxación occipito-C1 y fusión de los arcos C2-C3 (Giussani et al., 2012). *EP300* y *CREBBP* actúan como coactivadores de SRY-box containing gene 9 (*Sox9*), un factor de transcripción relacionado con la diferenciación de los condrocitos. La disrupción de este complejo inhibe la expresión del *COL4A1* y la condrogénesis (Tsuda et al., 2003) que es el proceso previo a la formación de los huesos de la base del cráneo mediante osificación endocondral. Se ha sugerido que la disrupción de este proceso podría estar implicada en la etiología de la MC-1 clásica, al menos en un subgrupo de los casos, ya que se ha encontrado ligamiento a las 2 regiones cromosómicas que contienen los genes *CREBBP* y *EP300* (Markunas et al., 2014a) en casos familiares de MC-1.

Síndrome de Kabuki

Es un síndrome que cursa con una dismorfia facial característica, discapacidad intelectual y varias malformaciones congénitas como paladar hendido o cardiopatías. Es genéticamente heterogéneo y actualmente se conocen dos genes cuya mutación causa el cuadro: el *KMT2D* y el *KDM6A*. Se ha referido esta asociación en 5 casos (McGaughran et al., 2001)(Ciprero et al., 2005)(Ben-Omran and Teebi, 2005). De los 3 casos descritos por Ciprero (Ciprero et al., 2005), uno presentaba paladar hendido.

Estos 3 síndromes (CHARGE, Rubinstein-Taybi y Kabuki) se engloban fisiopatológicamente dentro de los trastornos mendelianos de la maquinaria epigenética

(Fahrner and Bjornsson, 2014), caracterizados por discapacidad intelectual y malformaciones varias, resultantes de mutaciones en genes que codifican componentes relacionados con la metilación de ADN, la acetilación (Rubinstein-Taybi) y metilación (Kabuki) de histonas y con la remodelación de cromatina (CHARGE). El fenotipo de dichos trastornos se debe al efecto indirecto del gen afectado sobre la expresión de otros genes, que son distintos según el gen de la maquinaria epigenética afectado. No se conocen todavía muchos de los genes diana sobre los que se produce esta afectación secundaria en su expresión. Es interesante en relación al síndrome de Rubinstein-Taybi, que la *HDAC4* (que es una histona deacetilasa que borra las mismas marcas epigenéticas realizadas por *CREBBP* y *EP300*) controla la hipertrofia de condrocitos durante la esquelotogénesis, actuando principalmente sobre la expresión de *RUNX2* (Vega et al., 2004). Además, se ha detectado una expresión disminuida de *RUNX2* en un estudio de expresión genómica de muestras de duramadre de pacientes con MC-1 (Markunas et al., 2014b).

5.4. Modelos de transmisión genética

El modelo de herencia en la MC-1 no está claro. En general, parece seguir un patrón autosómico dominante (AD) de penetrancia variable (Speer et al., 2000)(Boyles et al., 2006) pero se han descrito casos sugestivos de herencia autosómico recesiva (AR)(Milhorat et al., 1999)(Speer et al., 2000). Además se ha sugerido la implicación de genes modulados por género y el papel que juegan los estrógenos sobre el crecimiento óseo y su remodelación (Schanker et al., 2011).

5.5. Estudios genéticos en la MC-1

El modelo clásico de herencia mendeliana ha permitido identificar genes implicados en enfermedades monogénicas. Éstas son producidas por mutaciones en un gen, que generalmente se encuentran en muy baja frecuencia en población general y presentan una penetrancia elevada. Las enfermedades complejas, sin embargo, no muestran un patrón de herencia mendeliana atribuible a un único *locus*, sino que están causadas por la acción de múltiples *loci*, cada uno de ellos con un efecto menor, pero que pueden interaccionar entre ellos y/o al mismo tiempo, con factores ambientales. Pueden usarse distintas aproximaciones con tal de identificar las variantes causantes de una enfermedad. La utilización de una metodología u otra en un estudio genético dependerá básicamente de si la enfermedad está producida por la variación de un solo gen o en varios de ellos.

A continuación se resumirán los distintos diseños de estudios genéticos que se han aplicado hasta el momento con el fin de conocer las causas genéticas de la MC-1.

5.5.1. Estudios de ligamento genético en la MC-1

Estos estudios se utilizan principalmente en el mapeo de *loci* responsables de enfermedades de herencia mendeliana (aunque también pueden aplicarse a enfermedades complejas), cuando no se dispone de información del tipo de gen que puede estar implicado en la patología. Se trata de una estrategia sin hipótesis previa. Se basa en la cosegregación entre variaciones genéticas físicamente próximas en un mismo cromosoma que se transmiten en familias de la misma manera que el fenotipo patológico (Strachan T, Read AP, 2005). En caso de no disponer de familias extensas se pueden utilizar parejas de hermanos para realizar estudios de ligamento genético. Para calcular el grado de ligamento entre dos *loci*, por ejemplo, entre un marcador polimórfico de posición conocida y el gen responsable de una enfermedad, se aplica un test basado en el LOD score (logaritmo de probabilidades). Se considera que un LOD score es significativo a partir de 2 y el lindar de exclusión es por debajo de -2. Para valores de $\geq 1,86$ que no llegan a ser significativos, se habla de ligamento sugestivo (Lander and Kruglyak, 1995).

Existen 2 métodos principales para el análisis de ligamento genético: el paramétrico, en el que se ha de asumir un cierto tipo de herencia, y el no paramétrico. En el estudio de parejas de hermanos, este último método evalúa si las parejas de afectos comparten más marcadores idénticos por descendencia (IBD), es decir, heredados del mismo progenitor de lo que se esperaría por azar (Barnette et al., 2005). Los métodos no paramétricos se pueden aplicar también a familias con un elevado número de afectados y son los que se consideran más adecuados para el estudio de enfermedades complejas (Strachan T, Read AP, 2005)

En este tipo de análisis es muy importante el tamaño de la muestra y sobre todo, determinar correctamente el fenotipo, tanto en los individuos sanos como en los afectados. Frecuentemente los estudios de ligamento no tienen suficiente poder estadístico para asignar genes implicados en regiones genómicas concretas y hasta que no se lleva a cabo el análisis mutacional de los genes candidatos posicionalmente no se puede confirmar la identificación del *locus* de la enfermedad.

En la MC-1 se han realizado varios estudios de ligamento genético a escala genómica:

En el primero (Boyles et al., 2006) se analizaron 10000 SNPs a lo largo de todo el genoma en 23 familias con MC-1, con un total de 71 individuos afectados y en que cada familia tenía un mínimo de 2 individuos afectados. Utilizando tanto el modelo paramétrico (asumiendo una herencia AD con penetrancia del 80%) como el no paramétrico, se identificaron dos loci candidatos: uno en el cromosoma 9, de 40 cM (9q21.23-33.1) con un LOD score de 3,05 y que comprendía 193 genes y el otro, en el cromosoma 15, de 13 cM (15q21.1-22.3) con 71 genes y

un LOD score de 3,3. Sugirieron el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*) en el cromosoma 15, causante del síndrome de Marfan, como el mejor candidato. Se ha publicado un caso de síndrome de Marfan asociado a MC-1 que provocó clínica de hemiespasmo facial y requirió cirugía (Braca et al., 2005). Otros casos de descenso amigdalario se han descrito en este síndrome por pérdida de LCR a nivel medular asociado a ectasia dural (Owler et al., 2004)(Puget et al., 2007).

Markunas y colaboradores realizaron un estudio de ligamiento genómico estratificado en 367 individuos con MC-1 de 66 familias (12 de las 66 familias ya se habían estudiado en el estudio de ligamiento de Boyles y colaboradores)(Markunas et al., 2013). En un primer análisis no estratificado no detectaron regiones de interés. Asumiendo heterogeneidad genética en la MC-1, dividieron a los pacientes en 2 grupos, uno incluía pacientes con rasgos clínicos como prolapso mitral, hiperlaxitud o enfermedad valvular cardíaca al que llamaron grupo asociado a trastornos del tejido conectivo y otro grupo sin estas características, que fue el equivalente a la MC-1 “clásica”. La razón para diferenciar estos 2 grupos es que el mecanismo de MC-1 parece distinto en cada uno de ellos, siendo por constricción de fosa posterior en el fenotipo clásico y por deformidad (en inglés *cranial settling*) en el asociado a trastornos conectivos (Milhorat et al., 2010). En el grupo “clásico” se identificaron 2 regiones de interés, una en 8q21.3-q22.1 (Max LOD score: 3,04) y otra en 12p13.31-p13.2 (Max LOD score 2,09). En cuanto a la replicación de los hallazgos del estudio previo, se evidenció ligamiento en la región 9 sólo en el grupo asociado a trastornos del tejido conectivo, aunque no pudo replicarse el hallazgo en cromosoma 15. En cada una de las nuevas regiones identificadas escogieron un gen candidato perteneciente a la familia GDF (*GDF3* y *GDF6*), mutaciones de los cuales se han descrito en el síndrome de Klippel-Feil (Tassabehji et al., 2008)(Asai-Coakwell et al., 2009)(Ye et al., 2010), el cual aparece en un 3-5% pacientes con MC-1 (Tubbs et al., 2011). El síndrome de Klippel-Feil se caracteriza por la fusión de vértebras cervicales y puede asociarse a otras alteraciones como hipoacusia, afectación cardiovascular y/o renal. La asociación de Klippel-Feil y MC-1 sugiere un mecanismo común para estos trastornos en algunos casos, por lo que los autores decidieron secuenciar estos 2 genes en su grupo de pacientes. No encontraron mutaciones en *GDF3* pero sí en *GDF6*. La mutación de cambio de sentido Ala249Glu, previamente descrita en el síndrome de Klippel-Feil fue detectada en 2 familias con MC-1. El efecto funcional de esta mutación ha sido evaluada in vitro. Se detectó una disminución del 23% en la expresión proteica mediante Western blot y una disminución en la señalización de BMP que sugería una alteración del potencial condrogénico (Asai-Coakwell et al., 2009). Aunque existe evidencia de un efecto funcional de dicha mutación, su expresión es compleja, ya que presenta pleiotropía (fenotipos de afectación ósea y/u ocular), expresividad variable y penetrancia reducida (Asai-Coakwell et al., 2009). En las familias afectas de MC-1 portadoras de esta mutación también se observa

una expresividad variable, ya que miembros de la misma familia afectados de la mutación pueden presentar tanto MC-0 como MC-1. Este hallazgo apoya datos previos que sugerían un origen común para pacientes afectados de MC-1 y de MC-0 (en general, siringomielia sin descenso amigdalario que mejora claramente tras descompresión de fosa posterior) y representan un espectro continuo de fenotipos de malformación de Chiari (Iskandar et al., 1998)(R S Tubbs et al., 2001)(R. Shane Tubbs et al., 2004b)(Bogdanov et al., 2004)(Markunas et al., 2012). Adicionalmente encontraron 2 variantes intrónicas en *GDF6*, potencialmente reguladoras. Ambas parecen alterar la interacción con *SUZ12*, una proteína implicada en la silenciamiento epigenético de varios genes del desarrollo. El ratón haploinsuficiente para *suz12* presenta espina bífida y herniación cerebelosa (Miró et al., 2009). *SUZ12* ha sido secuenciada en una familia multigeneracional que mostró ligamiento a una zona del cromosoma 17 en nuestro laboratorio, que incluía entre otros genes a *NF1* y *SUZ12*. No se detectó ninguna mutación en dicha familia, aunque no puede excluirse todavía que pueda jugar un papel en algún otro caso de MC-1.

En el grupo de familias clasificado como relacionadas con trastorno del tejido conectivo, se encontró ligamiento con una región del cromosoma 1 (Max LOD=2,3) que contiene un gen candidato por su papel en la diferenciación terminal de los condrocitos, el factor de transcripción activador 3 (*ATF3*) (James et al., 2006, p. 3).

Markunas y colaboradores publicaron un reanálisis de sus hallazgos del estudio de ligamiento en 66 familias (Markunas et al., 2013), siguiendo el método descrito previamente por Hauser (Hauser et al., 2004) de análisis ordenado de subgrupo (*ordered subset analysis*), en que las familias se ordenaron según una covariable (medida de fosa posterior) para poder identificar un subgrupo de familias con una evidencia máxima de ligamiento. En el estudio se usaron endofenotipos de distintas medidas de fosa posterior para homogeneizar los casos, con el fin de agrupar causas genéticas comunes. Un endofenotipo se define como un fenotipo intermedio cuantitativo. En el caso de la MC-1 y asumiendo el origen por constricción de fosa posterior, cualquier medida morfométrica de fosa posterior constituye un endofenotipo. En el estudio de heredabilidad realizado con cada componente de la fosa posterior medido, algunas de las medidas que presentaron una mayor estimación de heredabilidad fueron la altura de la fosa posterior ($h^2=0,77$), el ángulo basal (0,61) o la longitud del hueso supraoccipital (0,64). Aunque muchas de las medidas de la fosa posterior parecen estar fuertemente influidas por factores genéticos, la variación en el grado de herniación tonsilar parece debida principalmente a factores ambientales ($h^2=0$). Se encontró una correlación de una región del cromosoma 22q (Max LOD 2,1, y que contiene 205 genes conocidos) con una mayor altura de la fosa posterior. Entre estos genes, un excelente candidato es la histona acetiltransferasa E1A

binding protein p300 (*EP300*). *EP300* y *CREBBP* actúan como coactivadores de SRY-box containing gene 9 (*Sox9*), un factor de transcripción relacionado con la diferenciación de los condrocitos. La disrupción de este complejo inhibe la expresión del *COL4A1* y la condrogénesis (Tsuda et al., 2003) que es el proceso previo a la formación de los huesos de la base del cráneo mediante osificación endocondral. Además, mutaciones en heterocigosidad de *CREBBP* o *EP300* son responsables del síndrome de Rubinstein-Taybi, que cursa con dismorfia facial típica, pulgares anchos y discapacidad intelectual. Se han descrito varios casos de dicho síndrome con MC-1 (Wójcik et al., 2010)(S. H. Kim et al., 2010)(Parsley et al., 2011)(Giussani et al., 2012)(Marzuillo et al., 2013)(Lee et al., 2015), aunque por el momento siempre con mutaciones en *CREBBP*. Entre las características de las medidas de fosa posterior destaca un foramen magno ancho. Entre las familias con MC-1 y fosa posterior más alta, también se detectó una tendencia a ligamiento para la región que contiene *CREBBP* (8 familias con un Max LOD de 1,9). Otro gen de interés en la región del cromosoma 22 es el factor de transcripción activador 4 (*ATF4*), que juega un papel importante en la regulación de la diferenciación y función osteoblásticas (Liu and Lee, 2013), y que interacciona con *EP300* y *CREBBP*.

Una segunda región candidata se encontró en la región 1q24.3-q31.1 en un grupo de familias caracterizadas por ángulos basales pequeños. Entre los 112 genes que contiene la región es de particular interés el *LHX4*, un factor de transcripción regulador de la proliferación y diferenciación de linajes de la pituitaria (Sheng et al., 1997) y cuyas mutaciones han sido detectadas en pacientes con deficiencia de hormonas pituitarias (Machinis et al., 2001)(Tajima et al., 2007). En uno de los pacientes con una mutación de cambio de sentido se detectó una silla turca pequeña y MC-1 (Tajima et al., 2007). Una familia con una mutación de *splicing* también tenía una silla turca poco desarrollada, además de amígdalas cerebelosas ectópicas puntiagudas (Machinis et al., 2001). Suponiendo que este gen fuera el responsable del ángulo basal pequeño en estas familias, ha de tenerse en cuenta que la silla turca sirve de punto de referencia para medirlo y que una displasia de esta podría influir sobre las medidas.

De forma sorprendente, el clivus mostró muy poca heredabilidad en este estudio de Markunas y colaboradores. Los autores argumentaron que podría ser debido a un sesgo por cambios dependientes de la edad. El clivus presenta variaciones muy importantes con el desarrollo, ya que la sincondrosis entre basiesfenoides y basioccipital se cierra entre los 16 y los 20 años (Noudel et al., 2009). Para responder esta cuestión, se precisan estudios con más pacientes para poder realizar un análisis estratificado por edad.

En nuestro estudio hemos podido medir por separado el efecto de las alteraciones de crecimiento de las 2 partes del clivus, basioccipital y basiesfenoides y se ha observado que puede haber una afectación limitada a un único componente, que puede ser familiar. Serían

útiles futuros estudios que midan de forma separada basiesfenoides y basioccipital, en distintos grupos de edad afectos de MC-1 para poder definir el papel de cada una de estas partes del clivus en la patogenia. Un factor de interés añadido a esta aproximación es que es basiesfenoides y el basioccipital son de origen embrionario distinto, ya que el primero proviene de la cresta neural y el segundo del mesodermo paraxial. Por ello, es esperable que muchos factores genéticos de su desarrollo dependan de vías distintas, lo que podría justificar parte de la heterogeneidad genética y morfológica de la MC-1.

Hasta el momento casi no se ha explorado la hipótesis del desarrollo de la cresta neural como posible origen de la MC-1, ya que la gran mayoría de los estudios se han centrado en el papel del mesodermo paraaxial. No obstante, que la disfunción de la cresta neural esté implicada en ciertos casos de MC-1 no puede descartarse, ya que origina ciertos elementos de la fosa posterior, como ciertas partes del occipital (protuberancia occipital) y el basiesfenoides (Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008). Hasta el momento, existen sólo 2 artículos que intenten relacionar los defectos en la cresta neural con la MC-1. En 1992, Alles y colaboradores, tras estudiar ratones expuestos a un exceso de ácido retinoico, los cuales presentan malformaciones craneofaciales y herniación de tronco cerebral con o sin mieloraquisquis, hipotetizaron que la lesión primaria tenía lugar en la cresta neural y el rombencéfalo (Alles and Sulik, 1992). Matsuoka y colaboradores realizaron un marcaje de células embrionarias originadas en cresta neural y en mesodermo en ratones transgénicos y estudiaron el origen embrionario de esta región (Matsuoka et al., 2005). Los autores demostraron que tanto mesodermo como cresta neural pueden dar lugar a osificación endocondral o intramembranosa. Además mostraron que el origen embriológico de los huesos en mesodermo versus cresta neural venía determinado por el origen embriológico muscular. Por ejemplo, la parte de hueso conteniendo la inserción de los músculos originados en cresta neural (en general, los inervados por los pares craneales, como trapecio o esternocleidomastoideo o músculos faríngeos) tendría su origen en cresta neural y en cambio los músculos mesodérmicos se insertan en zona ósea con especificación mesodérmica. Esto genera que varios huesos de cráneo, cuello y cintura escapular estén formados tanto por mesodermo como por cresta neural. Por ejemplo, las zonas óseas de inserción del trapecio en la protuberancia occipital y en los procesos espinosos cervicales están formadas por células provenientes de la cresta neural, en medio de un territorio óseo de origen global mesodérmico (hueso occipital y vértebras). Los autores proponen que la innata flexibilidad de las células de cresta neural postótica para convertirse en hueso, cartílago o tejido conectivo las hace también especialmente sensibles a sufrir errores de especificación o destino tisular, que podrían estar implicados en patología humana como las MC-1 y MC-2 y el síndrome de Klippel-

Feil. Por ejemplo, este último síndrome, el cual se encuentra en 3-5% de los pacientes con MC-1 y en algunos casos comparte etiología genética (por ej., mutaciones en *GDF6*) con la MC-1, podría deberse a osificación patológica de células de cresta neural que se encuentran alrededor de las vértebras mesodérmicas y que deberían haberse especificado hacia ligamentos y tejido conectivo. En cuanto a la MC-1 y MC-2 el mecanismo propuesto sería una displasia de la zona de base del cráneo derivada de cresta neural, correspondiente al clivus, y que daría lugar a un foramen magno más amplio, por un fallo de especificación de tejido que debería ser óseo y se especifica a tejido conjuntivo. Como hemos podido ver en nuestro estudio, así como en estudios previos ya comentados, en muchos casos de MC-1 se halla un foramen magno pequeño sugestivo de constricción craneal (fenotipo “clásico” de MC-1). Sin embargo, muchos casos de MC-1 se asocian a foramen magno amplio, ilustrando la heterogeneidad clínica y genética del trastorno.

5.5.2. Identificación de variantes de susceptibilidad: estudios de asociación

Esta aproximación se utiliza habitualmente en enfermedades complejas para identificar variantes genéticas o polimorfismos que confieren susceptibilidad al fenotipo estudiado. La búsqueda de variantes genéticas implicadas en enfermedades complejas comunes es difícil porque cada una de las variantes de predisposición es sólo uno de los múltiples factores causales, y se combina habitualmente con otros factores genéticos y ambientales para determinar el desarrollo de la patología. Cada uno de ellos no es necesario ni suficiente para causarla.

Hay 2 tipos principales de estudios de asociación genética: los estudios de caso-control poblacionales y los familiares. En los estudios poblacionales la estrategia se basa en la comparación de las frecuencias alélicas y/o genotípicas de un determinado marcador entre un grupo de individuos afectados y un grupo de individuos control o población general. Es esencial ser cuidadoso en la asignación correcta y clara del fenotipo, la selección de controles adecuados, el tamaño de la muestra, la selección adecuada de las variantes genéticas a estudiar así como la metodología estadística utilizada y las correcciones correspondientes (Cardon and Bell, 2001)(Balding, 2006)(Zondervan and Cardon, 2004)(Zondervan and Cardon, 2007). La selección de marcadores genéticos a estudiar se basa en la hipótesis de que el marcador es funcionalmente relevante (asociación directa) o que está en desequilibrio de ligamiento (LD) con la variante funcionalmente relevante (asociación indirecta) (Zondervan and Cardon, 2004)(Zondervan and Cardon, 2007). Las variantes genéticas más utilizadas en estos estudios son los polimorfismos de nucleótido único o SNPs, la abundancia de los cuales en el genoma se estima en 10 millones. Además, debido a la existencia de patrones de LD del genoma en distintas poblaciones, pueden seleccionarse colecciones de SNPs que capturan la

mayor parte de la variabilidad genética común a la población, evitando redundancias e identificando aquellos SNPs que arrastran con ellos SNPs relacionados, lo que se ha llamado tagSNPs (Balding, 2006). EL LD se cuantifica principalmente con los parámetros D' y r^2 , que tienen valores entre 0 y 1. El valor 0 indica independencia (o equilibrio) de las variaciones que se comparan, mientras que 1 es una relación máxima de desequilibrio (Zondervan and Cardon, 2004). El proyecto internacional HapMap (www.hapmap.org), al que puede accederse públicamente, dispone de la información detallada de los genotipos de 1,6 millones de SNPs para 1184 individuos de 11 poblaciones en su fase III (International HapMap 3 Consortium et al., 2010). El uso de esta información permite la selección de los marcadores no redundantes, es decir, que son representativos de un grupo de SNPs. Los estudios de asociación se pueden centrar en el análisis de genes candidatos identificados por su relación fisiopatológica con la enfermedad, ya sea conocida o potencial, o bien analizar todo el genoma (*Genome-wide association studies* (GWAS)), utilizando marcadores distribuidos para cubrir la mayor parte de la variabilidad genética humana (Eberle et al., 2007).

Un estudio de asociación en la MC-2 detectó varios genes implicados en la neurulación y el cierre del tubo neural que conferirían un mayor riesgo, aunque no se detectó ningún gen causal (Kibar et al., 2007).

Los datos existentes hasta ahora sobre la etiología genética de la MC-1 sugieren que es probable que esté implicado un mecanismo poligénico, con lo que los estudios de asociación pueden ser útiles en el estudio de la MC-1. Hasta el momento sólo se ha realizado un estudio de asociación para el estudio de la MC-1 (Urbizu et al., 2013), el cual ha sido realizado por nuestro grupo de investigación. Consistió en un estudio de asociación caso-control con 303 tag-SNPs a lo largo de 58 genes candidatos relacionados con el desarrollo temprano del mesodermo paraaxial en una muestra de 415 pacientes con MC-1 y 524 controles pareados por sexo. Se realizó un análisis secundario en un subgrupo de pacientes (n=186) diagnosticados de la forma clásica de MC-1 por hipoplasia de fosa posterior mediante medidas morfométricas (Urbizu et al., 2014). Los genes seleccionados se encuentran relacionados con gradientes de señalización durante el desarrollo de los somitas occipitales (*FGF8*, y genes de las vías de señalización Wnt, BMPs (Bone Morphogenetic Proteins), Notch, Cdx, Hox y ácido retinoico). También se incluyeron genes relacionados con la angiogénesis placentaria, desarrollo de los esclerotomas y también genes relacionados con síndromes asociados a MC-1). El análisis inicial detectó asociaciones nominales con 18 SNPs en 14 genes candidatos (*CDX1*, *FLT1*, *RARG*, *NKD2*, *MSGN1*, *RBPJ1*, *FGFR1*, *RDH10*, *NOG*, *RARA*, *LFNG*, *KDR*, *ALDH1A2*, *BMPR1A*) considerando toda la muestra de 415 pacientes, aunque ningún gen mantuvo la asociación tras la corrección para múltiples comparaciones. Sí se mantuvo la asociación en 4 SNPs en los genes

CDX1, *FLT1* y *ALDH1A2* en el grupo clásico de MC-1. Además se analizaron las posibles contribuciones de los SNPs asociados de forma más significativa a distintos rasgos morfométricos de la fosa posterior ósea. Los hallazgos de este estudio confirman la hipótesis de que ciertas variantes comunes en genes relacionados con la somitogénesis y el desarrollo vascular fetal pueden conferir susceptibilidad a la MC-1.

En el estudio de Urbizu y colaboradores (Urbizu et al., 2013), seis genes mostraron la mejor asociación de señal ($p < 0,001$) con la MC-1 clásica (con fosa posterior hipoplásica). Cuatro de ellos, *ALDH1A2*, *RDH10*, *RARG* y *CDX1*, están directamente o indirectamente relacionados con la señalización del ácido retinoico durante la somitogénesis. Dos, *MSGN1* y *FLT1*, con el desarrollo vacular embrionario y por último, el gen *BMPR1A* regula el reclutamiento celular del futuro mesodermo paraxial en el epiblasto. Los mutantes murinos nulos de este gen presentan una línea primitiva más corta con un nodo más proximal (Miura et al., 2006).

Genes relacionados con la vía de señalización del ácido retinoico:

El ácido retinoico es un factor de transcripción necesario para la elongación del eje corporal, actuando como un oscilador molecular en los precursores somíticos del mesodermo paraxial (William et al., 2007)(Aulehla and Pourquié, 2010) y promoviendo la diferenciación de los somitas mediante la regulación de los genes Hox (Alexander et al., 2009). Los genes de esta vía cuyas variantes se han encontrado más frecuentemente en pacientes con MC-1 son:

ALDH1A2: la expresión del enzima sintetizador de ácido retinoico, RALDH2, codificado por *ALDH1A2*, es crucial en los estados presomíticos. Los embriones murinos deficientes en ácido retinoico desarrollan unos somitas anormalmente pequeños (Niederreither and Dollé, 2008) mientras que la exposición intraútero a un exceso de ácido retinoico provoca disrafismo en humanos (Lammer et al., 1985).

RDH10: codifica una retinol deshidrogenasa crítica para el metabolismo embrionario de la vitamina A. Los mutantes murinos deficitarios en *Rdh10* desarrollan anomalías letales típicas del déficit de vitamina A (Sandell et al., 2007).

RARG: se une al ADN tras heterodimerización con cualquiera de los receptores retinoides desencadenando la activación de la respuesta a ácido retinoico mediada por los RAREs (de *Retinoic Acid Response Elements*), los cuales desplazan a los represores transcripcionales y reclutan activadores (Duester, 2008). El ácido retinoico regula la expresión de Hox en mesodermo paraxial, determinando el patrón anteroposterior durante la somitogénesis (Duester, 2008).

CDX1: codifica un factor transcripcional crucial para la expresión somítica normal de varios genes Hox y es regulado por la señal retinoica a través de un RARE atípico (Houle et al.,

2000)(Houle et al., 2003). Los mutantes murinos homocigotos *Cdx1* muestran alteraciones en el hueso occipital (Houle et al., 2003).

Genes relacionados con el desarrollo vascular fetal:

MSGN1: es un gen diana directo de *Wnt* y *Tbx6* durante la especificación, maduración y segmentación del mesodermo paraxial en el ratón (Wittler et al., 2007).

FLT1: codifica VEGFR-1, un receptor de un factor de crecimiento endotelial vascular, que se expresa en el endotelio de los vasos sanguíneos, los cuales ya pueden detectarse en el día 21 postconcepcional en vellosidades coriales, durante el estadio de 4 somitas (Terman et al., 1992)(Demir et al., 2007). Los mutantes homocigotos de ratón para *Flt1* presentaron desorganización endotelial y formación de vasos anormales. Parece que esta tirosina quinasa es esencial para la organización de la vascularización embrionaria pero no para la diferenciación endotelial. Se cree que esta vía podría regular las interacciones normales de las células entre ellas y/o con la matriz extracelular durante el desarrollo embrionario (Fong et al., 1995).

Existe una interrelación entre estas 2 vías, ya que el ácido retinoico también regula la formación de los vasos sanguíneos suprimiendo el crecimiento celular endotelial y la transcripción de *FLT1* está regulada por *ALDH1A2* (Lai et al., 2003).

El mecanismo por el que las variantes descritas en este estudio de Urbizu y colaboradores provocan susceptibilidad a sufrir MC-1 es desconocido, ya que afectan a regiones intrónicas no codificante (Urbizu et al., 2013). En dicho estudio, se hizo una correlación de los hallazgos genéticos con distintas medidas morfométricas de fosa posterior. No se encontró correlación entre los genotipos con las medidas morfométricas clásicamente alteradas en los estudios de MC-1 (menor longitud del clivus y/o del supraoccipucio, menor área de fosa posterior, tentorio verticalizado)(Nishikawa et al., 1997). Sin embargo, se detectó una relación entre alteraciones del gen *ALDH1A2* con el ángulo basal y el ángulo de Wackenheimer, que sugieren una mayor afectación del basioccipucio respecto al supraoccipucio.

5.5.3. Perfiles de expresión genómica

Markunas y colaboradores publicaron en 2014 un estudio de expresión genómica a partir de muestras de ARN obtenidas de sangre y duramadre (obtenida durante la cirugía)(Markunas et al., 2014b) y utilizaron medidas morfométricas para hacer subgrupos. En muestras de sangre se detectó un enriquecimiento de genes pertenecientes a cinco vías biológicas, que afectaban predominantemente a ribosoma, espliceosoma, proteosoma, degradación de RNA y fosforilación oxidativa, los cuales mostraron principalmente una infraregulación en un grupo de pacientes que presentaban una edad paterna más avanzada y una base craneal más plana (ángulo de Boogaard mayor). Una posible relación entre la edad paterna y el ribosoma proviene de un estudio que examinó el grado de metilación de ADN

ribosómico en células germinales de hígado de rata, el cual encontró una mayor hipermetilación a medida que avanzaba la edad (Oakes et al., 2003). Como ya se ha descrito en otras patologías como el trastorno de espectro autista (Alter et al., 2011), una mayor edad paterna parece asociarse con cambios globales en la regulación transcripcional y la síntesis de proteínas, que serían compatibles con los hallazgos del estudio de MC-1.

En muestras de duramadre, los pacientes con una mayor afectación de la medidas del área más dorsal de la FCP (determinado principalmente por un hueso supraoccipital más corto) presentaban una infra regulación de genes de la vía de formación del eje dorso-ventral, entre los que destacan *ETS1*, *ETS2* y *ERF*, que se encuentran relacionados con la diferenciación osteoblástica y la formación de hueso (Raouf and Seth, 2000). El cuadro clínico descrito en humanos por mutación en *ERF* (*ETS2* repressor factor), causa un cuadro de craneosinostosis múltiple, MC-1 y retraso de lenguaje (Twigg et al., 2013). *NOTCH4* fue también uno de los candidatos identificados. La vía de señalización NOTCH está relacionada con la proliferación y maduración de los condrocitos (Long and Ornitz, 2013). También está involucrada en el reloj molecular que controla el tiempo de formación de los somitas (Aulehla and Pourquié, 2010) y regula factores de crecimiento vascular endotelial (*VEGF*) y sus receptores, implicados en la vasculogénesis precoz embrionaria (Funahashi et al., 2010). Otros genes que presentaron una expresión diferencial en duramadre de enfermos de MC-1 versus controles fueron genes relacionados con la osificación endochondral. Entre ellos se encuentran *RUNX2* (runt-related transcription factor 2), *RUNX3* (runt-related transcription factor 3), *COL2A1* (collagen type 2 alpha 1), *PTH1R* (parathyroid hormone 1 receptor) y *NOTCH1* (Long and Ornitz, 2013). Otro gen candidato infra regulado identificado en los pacientes clase 2 fue *TGFBR2* (transforming growth factor, beta receptor 2). Los ratones con delección condicional de *Tgfbr2* en células que expresaban *Col2a1* presentan defectos vertebrales y en la base craneal (Baffi et al., 2004). La inactivación de *Tgfbr2* en células mesodérmicas de ratones resulta en defectos del hueso supraoccipital, vértebra C1 y meningoencefalocele (Hosokawa et al., 2007), mientras que su inactivación en células de cresta neural provoca defectos del calvario y paladar hendido (Ito et al., 2003).

5.5.4 Análisis mutacional de genes candidatos mediante secuenciación Sanger

A pesar de haberse sugerido varios genes candidatos relacionados con el desarrollo mesodérmico del hueso occipital, se han secuenciado muy pocos genes como candidatos etiológicos de la MC-1.

El gen *Noggin* (*NOG*) fue secuenciado como posible causa de MC-1. Se consideró un candidato plausible por ser un antagonista de las BMP (de *Bone Morphogenetic Proteins*). Estudios de expresión en ratón han mostrado que se expresa en nodo, notocorda y somitas

dorsales (McMahon et al., 1998) y en el cartílago en fase de condensación y condrocitos inmaduros (Brunet et al., 1998). En el mesodermo paraxial, *Noggin* no es necesario para la segmentación de somitas pero sí para su crecimiento y diferenciación. El ratón *knockout* para *Noggin* muestra varios defectos en extremidades, de cierre del tubo neural, acortamiento del cuerpo, pérdida de vértebras caudales y retención de una cola vestigial (McMahon et al., 1998). La secuenciación de *Noggin* en 33 casos de MC-1 no sindrómico no identificó ninguna mutación (Speer, MC et al., 2003).

El gen *SUZ12* se ha secuenciado en nuestro laboratorio (resultados pendientes de publicación) en una familia multigeneracional con 12 afectados de MC-1, en la se obtuvo un locus candidato en el cromosoma 17 (que incluía el gen *SUZ12*) con un LOD score máximo de 3,29. Se consideró un buen candidato por su implicación en la etiología de la MC-2 (Miró et al., 2009, p. 12). No se encontraron variantes patogénicas responsables del fenotipo en esta familia.

Se han secuenciado *GDF3* y *GDF6*, tras ser elegidos los candidatos más adecuados en un estudio de ligamiento (Markunas et al., 2013). Se encontró una mutación de cambio de sentido en *GDF6* en 2 familias afectas de MC-1/MC-0, que también se ha descrito en el síndrome de Klippel-Feil, lo que sugiere que ambas entidades pueden ser alélicas en ciertos casos. Hasta el momento este es el único gen en el que se ha mostrado una relación clara con una mutación patogénica. Por ello, a continuación revisaremos en detalle los conocimientos actuales sobre genética del KFS, ya que puede aportar información sobre la base genética de algunos casos de MC-1.

Síndrome de Klippel-Feil

El síndrome de Klippel-Feil (KFS) es una anomalía congénita caracterizada por el defecto en la formación y/o segmentación de las vértebras cervicales, produciendo una fusión de varias vértebras cervicales. Se han descrito mutaciones en *GDF6* (Tassabehji et al., 2008) y *GDF3* (Ye et al., 2010) en los casos autosómico dominante (AD) y los genes *MEOX1* (Bayrakli et al., 2013) y *RIPPLY2* (Karaca et al., 2015) en formas autosómico recesivas (AR). El gen *MEOX1* presenta una intensa expresión en mesodermo embrionario y en el ratón, su pérdida provoca defectos del esqueleto axial. El gen *RIPPLY2* participa en la somitogénesis y en la vía Notch regulando negativamente *Tbx6* y sus mutaciones también podrían dar lugar a heterotaxia.

El gen *GDF6* fue el primer gen implicado en la etiología del KFS, al detectarse mutaciones en los miembros afectados de una familia con herencia AD y en otros 2 individuos no relacionados (Tassabehji et al., 2008). *GDF6* (growth differentiation factor) forma parte de la familia BMP, la cual juega un papel primordial en el desarrollo ocular y esquelético. Debido a

su extensa expresión y redundancia funcional, se conoce muy poco del papel de BMPs concretas en enfermedades humanas (Asai-Coakwell et al., 2009, p. 6).

El síndrome de KFS puede acompañarse de otras malformaciones. Entre estas asociaciones encontramos:

- Defectos oculares: se han descrito principalmente en relación a mutaciones de *GDF3*, tanto en humanos como en modelo de zebrafish (Ye et al., 2010). De forma mucho más rara puede asociarse a mutaciones en *GDF6* (Asai-Coakwell et al., 2009, p. 6).
- Síndrome de Wildervanck: consiste en la asociación de KFS, sordera por malformaciones óseas del oído interno y anomalía de Duane (Wildervanck, 1960). Se limita casi exclusivamente a mujeres por lo que se cree una entidad dominante ligada a X, con supuesta letalidad en el varón. No se conoce la causa molecular aunque en un paciente varón afecto del síndrome y que también presentaba una cardiopatía congénita, se ha detectado una pequeña delección en el cromosoma Xq26.3, que provoca la pérdida de un único gen, *FGF13*, que codifica una proteína que actúa intracelularmente en neuronas durante el desarrollo cerebral (Abu-Amero et al., 2014).
- Síndrome MURCS: es un acrónimo que resume la asociación de aplasia de conductos Mullerianos, agenesia Unilateral Renal y anomalías Cervicotorácicas de los Somitas (Duncan et al., 1979). Se desconoce la causa molecular.

5.5.5 Secuenciación masiva

En los últimos años se ha producido un importante avance tecnológico que ha conducido al desarrollo de nuevas técnicas, que se conocen como secuenciación de nueva generación (*Next generation sequencing*, NGS). Ésta permite secuenciar simultáneamente millones de fragmentos de ADN en un periodo de tiempo relativamente corto en comparación con las técnicas de secuenciación convencionales, como la de Sanger.

La secuenciación masiva y simultánea de los fragmentos de ADN de cada paciente proporciona gigabases de datos que pueden ser procesados mediante programas bioinformáticos adecuados con una fidelidad superior al 99% (Medvedev et al., 2009). Las secuencias obtenidas se comparan con un genoma humano de referencia y se seleccionan las variantes candidatas a estar relacionadas con la enfermedad que se esté estudiando. La NGS se ha usado hasta el momento principalmente en el estudio de enfermedades monogénicas (Ng et al., 2009) y se recomienda que cualquier variación detectada se confirme mediante una técnica tradicional de Sanger. El uso de NGS puede utilizarse según distintas estrategias: a) puede dirigirse a loci específicos candidatos a contener el gen responsable de la enfermedad, que puede haberse acotado previamente a una zona de genoma mediante un análisis de

ligamiento genético b) secuenciarse el exoma, es decir, todos los exones de todos los genes del genoma o c) secuenciar el genoma entero.

La secuenciación de genoma cada vez es más útil pero el coste todavía es muy elevado, así como la cantidad de variantes para las que todavía no existe suficiente información comparativa para considerar patogénicas o variantes sin significado patológico.

El exoma, cuya secuenciación es mucho más económica que la del genoma, aunque sólo representa un 1% del total del genoma humano (unas 30 Mb), es el ADN codificante, y por tanto el mayor responsable del fenotipo del organismo. Se ha visto que más del 85% de mutaciones descritas en enfermedades raras, residen en el exoma (Ng et al., 2009).

Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio en que se hayan aplicado técnicas de NGS al estudio de la MC-1. En 2 familias italianas se ha realizado secuenciación de exoma que han identificado genes candidatos pertenecientes a la vía de señalización de desarrollo embrionario WNT. La primera familia estaba formada por 2 gemelos dicigotos de 15 años, ambos con escafocefalia y con un volumen de FCP pequeño. El padre no presentaba herniación amigdalar, pero sí un volumen pequeño de FCP. La gemela estaba afectada de una MC-1,5 con invaginación basilar y el gemelo de una MC-1 y siringomielia. Se encontró una mutación *missense* en *DKK1* que cosegregaba con la enfermedad. La segunda familia estaba formada por una madre y su hijo afectados de MC-1 y que compartían 2 mutaciones *missense* en *LRP4* y *BMP1* (Merello et al., 2017).

En la tabla 24 se sintetizan los conocimientos genéticos actuales en cuanto a etiología de la MC-1.

Tabla 24. Estudios genéticos en MC-1. Evidencia actual de genes y de vías moleculares afectadas

Tipo de estudio	Zona cromosómica implicada	Vía molecular biológica implicada	Genes candidatos	Correlación clínica o radiológica	Resultado estudios moleculares
Secuenciación de un candidato biológico plausible en 33 casos de MC-1 esporádico (Speer y col. 2003)		Crecimiento y diferenciación de los somitas	<i>NOG</i>		No se detectaron mutaciones
Ligamiento (71 afectados, 23 familias) (Boyles y col. 2006)	9q21.33-33.1 193 genes (Max LOD: 3,05) 15q21.1-22.3 71 genes (Max LOD: 3,3)		<i>FBN1</i> (Marfan)	Parámetros de FCP con mayor heredabilidad: ángulo basal y volumen de FCP	No se realizó secuenciación. No suficiente evidencia (MC-1 en Marfan suele asociarse a hipotensión licuoral por ectasia dural)

Ligamiento (367 afectados, 66 familias; algunas de Boyles y col.) 2 fenotipos clínicos con o sin asociación a trastornos del tejido conectivo (Markunas y col, 2013)	8q21.3-q22.1 (Max LOD 3,04)		<i>GDF6</i>	MC-1 clásico (por constricción de FCP)	Mutación Ala249Glu descrita en Klippel-Feil, detectada en 2 familias con MC1/MC-0 Detección de 2 variantes intrónicas de <i>GDF6</i> que interactúan con <i>SUZ12</i>
	12p13.31-p13.2 (Max LOD 2,09)		<i>GDF3</i>		No mutaciones detectadas en MC-1 (sí en Klippel-Feil)
	9q21.33-33.1 (misma región detectada por Boyles)			MC-1 asociado a trastorno del tejido conectivo (por deformación de base craneal)	
	1 q31.2 (Max LOD 2,3)	Diferenciación de condrocitos	<i>ATF3</i>		No se realizó secuenciación
Ligamiento (367 afectados, 66 familias). Reanálisis con agrupación por endofenotipos (medidas de FCP) (Markunas y col., 2014)	22 LOD 2,1 205 genes max LOD 3,45	Regulación de la diferenciación y función osteoblásticas	<i>ATF4</i> (interacciona con <i>EP300</i> y <i>CREBBP</i>)	Mayor altura de fosa posterior y foramen magno amplio	No se realizó secuenciación
		Condrogénesis y diferenciación de condrocitos.	<i>EP300</i> (Rubinstein-Taybi)		No se realizó secuenciación
	16p13.3 LOD 1,9	Condrogénesis y diferenciación de condrocitos	<i>CREBBP</i> (Rubinstein-Taybi)		No se realizó secuenciación
	1q24.3-q31.1 112 genes Max LOD 3,07	Proliferación y diferenciación de linajes celulares pituitaria	<i>LHX4</i> (síndrome con dismorfia silla turca y MC-1)	Ángulo basal pequeño	No se realizó secuenciación
Estudio de asociación caso-control (58 genes) (Urbizu y col, 2013)		Vía del ácido retinoico	<i>ALDH1A2, RDH10, RARG, CDX1</i>	MC-1 clásica (constricción de FCP)	No secuenciación
		Vascularización embrionaria	<i>MSGN1, FLT1</i>		
		Reclutamiento celular del futuro mesodermo paraxial en el epiblasto	<i>BMPRI1A</i>		
Perfiles de expresión genómica en sangre (Markunas y col, 2014)		Infraregulación de ribosoma, espliceosoma, proteosoma, degradación de ARN y fosforilación oxidativa		Edad paterna más avanzada Base craneal más plana (mayor ángulo de Boogaard)	No secuenciación
Perfiles de expresión genómica en duramadre (Markunas y col, 2014)		Diferenciación osteoblástica y formación de hueso	<i>ETS1, ETS2, ERF</i>	Mayor afectación de las medidas de zona dorsal de FCP (supraoccipital más corto)	No secuenciación
		Proliferación y maduración	<i>NOTCH4</i>		
		Osificación endocondral	<i>RUNX2, RUNX3, COL2A1, PTHR1, NOTCH1, TGFBR2</i>		
Secuenciación de		Vía WNT	<i>DKK1</i>		Mutaciones en <i>DKK1</i>

exoma en 2 familias italianas (Merello y col, 2017)			LRP4		presentes en familia 1 y en 2/65 pacientes con MC-1 esporádicos
---	--	--	------	--	---

Evidencias a favor de la inclusión de la afectación del desarrollo de la cresta neural como factor etiológico en algunos casos de MC-1

Como ya se comentó brevemente en la introducción, sólo existen sólo 2 artículos que intentan relacionar defectos en la cresta neural con la MC-1. Esto no es extraño, ya que la teoría más aceptada es la genrada por el Dr Marín Padilla y es bien conocido el origen embrionario del hueso occipital en mesodermo. Sin embargo, existe información referente al papel de la cresta neural en el desarrollo a nivel de la zona occipitocervical que ha pasado relativamente desapercibida en la literatura. En 1992 Alles y colaboradores, tras estudiar ratones expuestos a un exceso de ácido retinoico, los cuales presentan malformaciones craneofaciales, herniación de tronco cerebral con o sin mieloraquisquis, hipotetizaron que la lesión primaria tenía lugar en la cresta neural y el rombencéfalo (Alles and Sulik, 1992). En 2005, Matsuoka y colaboradores publicaron un artículo en la prestigiosa revista Nature titulado “Orígenes del cuello y cintura escapular en la cresta neural”. Realizaron un marcaje de células embrionarias originadas en cresta neural y en mesodermo en ratones transgénicos y estudiaron de esta forma el origen embrionario de esta región, presentando unos hallazgos que desafiaban el concepto clásicos aceptados hasta el momento en que los huesos de la región post-ótica con osificación intramembranosa (formación directa de hueso en el tejido conectivo sin necesidad de cartílago previo) eran exclusivamente de origen en cresta neural y los huesos endocondrales (osificación a través de cartílago) eran mesodérmicos (Matsuoka et al., 2005). Los autores demostraron que tanto mesodermo como cresta neural pueden dar lugar tanto a osificación endocondral como intramembranosa. Además mostraron que el origen embriológico de los huesos en mesodermo versus cresta neural venía determinado por el origen embriológico muscular. Por ejemplo, la parte de hueso conteniendo la inserción de los músculos originados en cresta neural (en general, los inervados por los pares craneales, como trapecio o esternocleidomastoideo o músculos faríngeos) tendría su origen en cresta neural y en cambio los músculos mesodérmicos se insertan en zona ósea con especificación mesodérmica. Esto genera que varios huesos de cráneo, cuello y cintura escapular estén formados tanto por mesodermo como por cresta neural. Por ejemplo, las zonas óseas de inserción del trapecio en la protuberancia occipital y en los procesos espinosos cervicales están formadas por células provenientes de la cresta neural, en medio de un territorio óseo de origen global mesodérmico (hueso occipital y vértebras). Los autores proponen que la innata

flexibilidad de las células de cresta neural postótica para convertirse en hueso, cartílago o tejido conectivo las hace también especialmente sensibles a sufrir errores de especificación o destino tisular, que podrían estar implicados en patología humana como las MC-1 y MC-2 y el síndrome de Klippel-Feil. Por ejemplo, este último síndrome, el cual se encuentra en 3-5% de los pacientes con MC-1 y en algunos casos comparte etiología genética (mutaciones en *GDF6*) con la MC-1, podría deberse a osificación patológica de células de cresta neural que se encuentran alrededor de las vértebras mesodérmicas y que deberían haberse especificado hacia ligamentos y tejido conectivo. También sería posible una displasia de la zona de base del cráneo derivada de cresta neural, correspondiente al clivus que daría lugar a un foramen magno más amplio por un fallo de especificación de tejido que debería ser óseo y se especifica a conjuntivo.

La familia de genes PAX como posibles candidatos en la etiología de la MC-1, ya que codifican factores de transcripción importantes en la embriogénesis de los vertebrados. PAX1, por ejemplo, es un gen muy conservado que está implicado en la diferenciación de las células esclerotómicas y cuya mutación en homocigosis es responsable del síndrome otofaciocervical tipo 2, el cual presenta defectos vertebrales y de cintura escapular entre otras manifestaciones clínicas (Pohl et al., 2013). Algunos autores (Matsuoka et al., 2005) han propuesto que el patrón de afectación que presenta el ratón mutante haploinsuficiente para *Pax1* (Dietrich and Gruss, 1995) sigue un patrón de afectación compatible con un origen del defecto en la cresta neural postótica.

Se han descrito alteraciones de la morfología de la cavidad orofaríngea en los pacientes con MC-1, tanto en estudios patológicos (Marín-Padilla, 1991) como alteraciones por resonancia magnética. Tubbs y colaboradores (R Shane Tubbs et al., 2004) detectaron por RM que el músculo constrictor faríngeo superior era más delgado en pacientes pediátricos con MC-1 y ausencia de reflejo nauseoso, e hipotetizaron que era debido a denervación por afectación compresiva del nervio vago. A pesar de que algunas alteraciones orofaríngeas detectadas en pacientes con MC-1 podrían ser debidas a un defecto de inervación que produciría una atrofia secundaria, no puede descartarse que estos defectos de la cavidad orofaríngea sean parte del espectro de malformación embriológica relacionado con la MC-1. De hecho, según Marín-Padilla, los defectos orofaríngeos en las malformaciones de Chiari resultan de la adaptación del esqueleto facial (derivado de la cresta neural) a un defecto anatómico primario de la base de cráneo mesodérmica (Marín-Padilla, 1991). Las estructuras cartilaginosas de la cara, el paladar y la zona superior de la cavidad oral derivan de los arcos branquiales que empiezan a formarse en el día 22 de desarrollo embrionario (Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008), coincidiendo con el inicio del desarrollo de los

somitas. Por tanto, un defecto genético o ambiental que ocurra en este estadio podría afectar el desarrollo tanto de los somitas como de las estructuras faciales.

Un estudio morfométrico de la cavidad orofaríngea (Urbizu et al., 2017) realizado en 80 pacientes adultos afectados de MC-1 y 49 controles ha detectado diferencias significativas en varias medidas, principalmente afectando al paladar, que era más largo y delgado en los pacientes. También se halló un ángulo de Wackenheimer aumentado y una reducción del tamaño de la cavidad bucal. Este último hallazgo permite hipotetizar que la cavidad oral pequeña fuerce la lengua hacia el paladar blando, impidiendo su completo desarrollo. El ángulo de Wackenheimer depende principalmente de la inclinación del clivus, que es el componente central del basicondrocraáneo y una estructura críticamente afectada en muchos pacientes afectados de MC-1. Es importante recordar que el clivus está formado por una parte de occipital, proveniente de mesodermo, pero también de cresta neural en su parte esfenoidal y también en el núcleo central del basioccipital. Ello apoya la idea de que trastornos del desarrollo de la cresta neural pueden provocar cambios anatómicos que acaben produciendo una MC-1.

5.6. Factores no genéticos modificadores de fenotipo

La literatura existente hasta el momento favorece un modelo autosómico dominante con penetrancia/expresividad variables. Como en cualquier entidad de base genética, es esperable que otros factores genéticos puedan jugar un papel modificador del fenotipo. Además, ciertos factores ambientales podrían también ser causantes de parte de la variabilidad, aunque existe poca información al respecto.

Efecto de factores ambientales

Se ha descrito varios casos en gemelos MZ con un cuadro clínico, edad de debut y grado de herniación casi idénticos (Solth et al., 2010). Sin embargo, algunos casos muestran una clara discordancia, con uno de los gemelos mucho más severamente afectado que el otro. En estos casos, se cree que algunos factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos serían los responsables de la variabilidad en la expresividad (Nishikawa et al., 1997). Entre estos mecanismos se han propuesto el trauma obstétrico (Iwasaki et al., 2000) o la tos intensa en la infancia (Stovner et al., 1992). Éste último mecanismo también se ha propuesto para explicar la mayor asociación de fibrosis quística y MC-1 sintomática (Stern et al., 1988)(Needleman et al., 2000).

Algunas pacientes de sexo femenino han mostrado el inicio o empeoramiento de sintomatología de MC-1 tras el parto, principalmente cefaleas (Szewka et al., 2006)(Stovner et

al., 1992), aunque esto no ha sido estudiado ni discutido en detalle en la literatura sobre MC-1. Es posible que en algún caso de MC-1 con herniación leve, asintomática, las intensas maniobras de Valsalva producidas durante los pujos del parto puedan generar un empeoramiento de la herniación. Serían necesarios estudios que tengan en cuenta el estado reproductivo de las mujeres afectas y no afectas de MC-1 para poder comparar si éste es un factor importante. De hecho, es interesante remarcar que la importante predominancia del sexo femenino en series de MC-1, principalmente si es sintomática, no existe en la edad pediátrica, como comentaremos en el siguiente apartado

Efecto de la edad de los progenitores

Markunas y colaboradores publicaron en 2014 un estudio de expresión genómica a partir de muestras de ARN obtenidas de sangre y duramadre (obtenida durante la cirugía)(Markunas et al., 2014b) y utilizaron medidas morfométricas para hacer subgrupos. En muestras de sangre se detectó un enriquecimiento de genes pertenecientes a cinco vías biológicas, que afectaban predominantemente a ribosoma, espliceosoma, proteosoma, degradación de RNA y fosforilación oxidativa, los cuales mostraron principalmente una infraregulación en un grupo de pacientes que presentaban una edad paterna más avanzada y una base craneal más plana (ángulo de Boogaard mayor). Una posible relación entre la edad paterna y el ribosoma proviene de un estudio que examinó el grado de metilación de ADN ribosómico en células germinales de hígado de rata, el cual encontró una mayor hipermetilación a medida que avanzaba la edad (Oakes et al., 2003). Como ya se ha descrito en otras patologías como el trastorno de espectro autista (Alter et al., 2011), una mayor edad paterna parece asociarse con cambios globales en la regulación transcripcional y la síntesis de proteínas, que serían compatibles con los hallazgos del estudio de MC-1.

Efecto de género

Respecto a la distribución del trastorno por géneros, varios estudios en adultos, que incluyen pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, han demostrado una mayor prevalencia en mujeres, con ratios mujer/hombre que oscilan entre 1,3 a 3,1 (Stovner et al., 1992)(Elster and Chen, 1992). Se ha sugerido que el hecho de que las mujeres presenten más frecuentemente cefaleas haga que sea más habitual que se les realicen RM y por tanto pueda detectarse una MC-1 que probablemente no sea la causa de la clínica. No obstante, el hecho que predomine el sexo femenino en series de MC-1 sometidas a cirugía y dentro de casos de agregación familiar sugiere que podría haber algún factor hormonal implicado en la distinta expresividad de la enfermedad. De hecho varios autores de artículos de MC-1 familiar apoyan una menor penetrancia y/o expresividad en hombres (Stovner et al., 1992)(Schanker et al., 2011). Speer (Speer et al., 2000) reportó los datos de 31 familias con MC-1, mostrando que los

individuos afectos del sexo femenino eran más del doble que los masculinos (53 mujeres y 25 hombres).

Sin embargo, en la edad pediátrica, la proporción entre ambos sexos suele ser parecida (Strahle et al., 2011) o levemente a favor de los varones (Wu et al., 1999)(Genitori et al., 2000), tal como hemos detectado en nuestro estudio, donde el 60% de los pacientes con MC-1 eran varones. Es interesante destacar que, entre los pacientes con ectopia amigdalara, sí detectamos un predominio de sexo femenino (71%). En la serie de Novegno y colaboradores (Novegno et al., 2008), los cuales seleccionaron casos con clínica leve o ausente, también había un predominio femenino (64%). En la serie de Greenlee y colaboradores, limitada a pacientes menores de 6 años también parece ligeramente más frecuente el sexo femenino (58%) (Greenlee et al., 2002), aunque en nuestro estudio, 9 de los 15 pacientes menores de 6 años (60%), eran varones, lo que sugiere que no existe una preferencia de sexo clara que pueda relacionarse con una aparición precoz de la MC-1.

Respecto a la diferencia de expresividad según género en MC-1, en relación a una sintomatología concreta, hemos detectado 2 aspectos a comentar. En primer lugar, las cefaleas parecen más frecuentes en el sexo masculino. En la serie de Toldo y colaboradores de pacientes con MC-1 que debutó en forma de cefaleas, el 61% eran varones (Toldo et al., 2014), en cambio, en el grupo con ectopia amigdalara, la relación hombres/mujeres era parecida: 5/7. Este aspecto también está presente en nuestra serie, con un 74% de pacientes varones en el grupo de MC-1 que debutó con cefaleas. En nuestro grupo de 14 pacientes con ectopia, el 71% eran mujeres. Esto sugiere que, en la edad pediátrica, las formas leves podrían ser más frecuentes en mujeres, mientras que los casos sintomáticos, principalmente si debutan como cefaleas, podrían ser más frecuentes en varones. Sin embargo, ya en la edad adulta existe un claro predominio de MC-1 en mujeres, es posible que algún factor hormonal en la adolescencia u otros aspectos ambientales todavía por determinar, como por ejemplo, el trabajo de parto, puedan jugar un papel en claro predominio femenino en la edad adulta. En segundo lugar, la presencia de siringomielia y/o escoliosis, parece más frecuente en mujeres. Strahle y colaboradores, en un estudio de 509 pacientes pediátricos, encontraron escoliosis en un 30% de las niñas y en un 14% de los niños (Strahle et al., 2011). En dicho estudio, las niñas fueron consideradas sintomáticas por la MC-1 de forma mucho más frecuente (41%) que los niños (22%).

6. Conclusiones

Debido a la heterogeneidad genética de las causas de MC-1, los estudios sobre la base genética de dicha malformación se ven muy beneficiados de un proceso de estratificación clínica para reducir la heterogeneidad. Esto ya ha demostrado su efectividad en un estudio que diferenció 2 grupos: uno con supuesta afectación de tejido conectivo que provocaría una deformación (*settling*) de la fosa craneal y otro sin ningún signo clínico de afectación del tejido conectivo y que correspondería al fenotipo de MC-1 “clásico” por hipoplasia o constricción de fosa posterior (Markunas et al., 2013).

También ha mostrado su efectividad en mejorar el rendimiento de los estudios el uso de endofenotipos, es decir, ciertos rasgos fenotípicos cuantificables, como las medidas de fosa posterior (Markunas et al., 2014a).

Entre la información que aporta nuestro estudio familiar destaca:

- La agregación familiar está infravalorada en nuestro estudio, ya que incluye sólo casos índice pediátricos, sólo se detectan los casos sintomáticos y no suelen indicarse estudios de neuroimagen a familiares de pacientes con MC-1.
- Aunque el patrón de herencia parece ser autosómico dominante de expresividad variable en la mayoría de casos, la única familia en que contamos con imágenes de ambos progenitores demuestra una aportación fenotípica de ambos progenitores, con combinación de rasgos morfológicos. Por tanto, hasta que no se obtenga información morfométrica de ambos progenitores, no podrá hacerse una correcta deducción del patrón de herencia.
- Las familias pueden compartir patrones morfométricos específicos que difieren mucho entre distintas familias y que probablemente reflejan la heterogeneidad genética del trastorno.
- En nuestro grupo de familias predomina el fenotipo clásico de fosa posterior pequeña.
- En algunas familias, los pacientes adultos presentan una o varias características morfométricas alteradas o un mayor grado de afectación que no están presentes en los pacientes pediátricos, o no habían aparecido todavía, por ejemplo, una FCP ósea pequeña.
- El estudio morfométrico básico y el screening de familiares (como mínimo ambos padres y miembros con sintomatología) deberían incluirse en el manejo clínico del espectro Chiari.

CONCLUSIONES GLOBALES DE LA TESIS

El hallazgo incidental de la MC-1 es muy frecuente en la edad pediátrica.

La cefalea occipital es la forma de debut clínico más frecuente en la MC-1 en edad pediátrica.

Es recomendable el estudio mediante RM medular, debido al riesgo de siringomielia, incluso en pacientes con grados mínimos de herniación amigdalar.

La MC-1 puede asociarse a alteraciones de charnela ósea y anomalías vasculares de la circulación posterior.

Los potenciales evocados son útiles en pacientes asintomáticos con detección incidental de una MC-1 y para hacer un seguimiento personalizado en pacientes oligosintomáticos. Los PESS están afectados con mucha más frecuencia que los PEATs.

La polisomnografía detecta no sólo alteraciones respiratorias sino también anomalías en la arquitectura del sueño.

Existen diferencias significativas entre afectos de MC-1 y controles en varias medidas de FCP, que determinan principalmente la altura de la FCP y el tamaño del hueso occipital. Algunas de dichas medidas, también son significativamente menores en pacientes con ectopia amigdalar.

Una nueva medida valorada en este estudio, el área ósea occipital, ha mostrado diferencias significativas respecto a controles tanto en MC-1 como en ectopia amigdalar. Dicha medida ha mostrado el mayor tamaño de efecto.

Las familias afectas de MC-1 pueden compartir patrones morfométricos específicos que difieren mucho entre distintas familias y que probablemente reflejan la heterogeneidad genética del trastorno.

En algunas familias, los pacientes adultos presentan una o varias características morfométricas alteradas o un mayor grado de afectación que no están presentes en los pacientes pediátricos, o no han aparecido todavía, por ejemplo, una FCP ósea pequeña.

SUMARIO de la tesis: IMPACTO ESPERADO SOBRE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTUROS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

La agregación de información en varias áreas de la MC-1, clínica, radiología y genética, ha proporcionado información relevante en cada una de estas áreas que puede permitir mejorar el diagnóstico y el manejo personal y familiar de los individuos afectados. Además aporta un marco de conocimiento actual en el trastorno que puede guiar la dirección de futuras líneas de investigación en el campo.

Recomendaciones para mejorar el manejo clínico de los niños con MC-1

Tras el estudio detallado de nuestra cohorte pediátrica de MC-1 y una exhaustiva revisión de la literatura creemos que la actuación médica ante una MC-1 deberá incluir varios aspectos que, hasta el momento, no se contemplan de rutina en la práctica clínica:

- *Morfometría de FCP*: recomendamos incluir medidas de los distintos elementos de la FCP y odontoides en los estudios de neuroimagen de MC-1.

La presencia de una herniación amigdalina en el contexto de una MC-1 primaria es consecuencia de una anatomía anómala, ya sea de tamaño o forma de la FCP. El primer paso para que dichas medidas sean aplicables a la toma de decisiones clínicas es imprescindible tener una referencia fiable de normalidad. Para poder compartir dicha información entre distintos centros, sería muy útil la creación de un atlas de normalidad de los parámetros que definan la anatomía normal de la FCP y que incluyan variables de raza, edad y sexo, así como una descripción detallada de los métodos aplicados para las mediciones.

- *Exploraciones complementarias*: recomendamos realizar a todos los pacientes con espectro Chiari exploraciones complementarias que permitan descartar una afectación compresiva subclínica o una afectación clínica que haya pasado desapercibida y que indique, en sí misma, una descompresión quirúrgica. Éste sería el caso del hallazgo de unas apneas centrales o una siringomielia. Estas exploraciones complementarias consisten principalmente en una RM medular, una polisomnografía nocturna, unos PESS, y unos PEATs. En relación a esta última prueba, debido a que en nuestro estudio los PEATs suelen ser normales incluso en pacientes claramente sintomáticos, creemos que se requieren estudios centrados en la edad pediátrica, ya que los PEATs parecen mucho más útiles en la edad adulta que en los niños. Este último aspecto es un ejemplo claro que ilustra la necesidad de estudios de seguimiento longitudinal en pacientes con MC-1, para ver su evolución de niños a adultos y conocer la historia natural de la enfermedad, principalmente en los casos que son asintomáticos en su detección.

- *Estudio familiar y consejo genético*: habitualmente no se realiza un estudio de RM craneal en familiares de primer grado de los pacientes con MC-1, aunque creemos que debería estar indicado. Recomendamos un estudio de RM craneal de ambos padres y hermanos, así como de otros familiares de 2º grado con síntomas sugestivos de MC-1.

La actuación posterior variará según las siguientes situaciones:

1) En la valoración de los progenitores:

a) Si uno de los progenitores presenta una herniación amigdalara, éste deberá remitirse a un servicio de neurología y/o neurocirugía para valoración y seguimiento.

b) Si ninguno de los progenitores presenta alteraciones en medidas de FCP, se considerará que el probando presenta una forma esporádica.

c) Si alguno o ambos progenitores no presenta/n herniación amigdalara pero se objetiva alguna medida anómala de FCP se indicará revaloración clínica si hay sintomatología y se estimará un mayor grado de recurrencia que en el caso anterior, aunque el porcentaje de riesgo no se conoce actualmente.

2) Estudio de hermanos:

a) en caso de presentar una herniación amigdalara, el hermano deberá remitirse a un servicio de neurología y/o neurocirugía para valoración y seguimiento.

b) si el hermano valorado no presentan herniación amigdalara, debería realizarse una medida de morfometría de fosa posterior, como mínimo de la región más afectada en el progenitor (por ejemplo, supraoccipucio), ya que la ausencia de herniación amigdalara no excluye que el desarrollo de la FCP sea anómalo y dicha herniación pueda aparecer más adelante. Se recomienda seguimiento clínico y repetir la neuroimagen ante cualquier sintomatología sugestiva de herniación.

3) Familiar de 2º grado con síntomas sugestivos de MC-1:

a) Si presenta una herniación amigdalara y/o medidas anómalas de FCP deberá remitirse a una consulta de neurocirugía.

b) Si no se objetivan anomalías en la RM causantes de los síntomas, se recomienda la revaloración clínica por un neurólogo.

Creemos que todos estos aspectos deberían incluirse en una futura **guía de práctica clínica** que ayude a todos los profesionales implicados a ofrecer a estos pacientes el mejor cuidado.

En cuanto a investigación de la MC-1

En el contexto actual de conocimiento de la etiología y fisiopatología de la MC-1, existen varias posibilidades en cuanto a diseño de futuros estudios:

-Estudio de valores de normalidad de FCP en la edad pediátrica:

Para cualquier aplicabilidad futura de hallazgos patológicos en FCP en la edad pediátrica se necesitan valores normales para poder realizar cualquier comparación. Uno de los estudios primordiales en este campo consiste en conseguir tablas y/o gráficas con valores normales de las distintas medidas.

-Estudios genéticos:

El avance de la tecnología ha permitido una importante reducción del coste de los estudios genéticos, así como una simplificación de la interpretación de resultados. Ello

permitirá el acceso al estudio de familias mediante secuenciación de exoma y/o genoma. La secuenciación de genoma incluye no sólo exones sino también región no codificante, como los intrones.

En el estudio de familias afectas, la morfometría de los miembros del pedigree puede aportar información valiosa en la interpretación de los hallazgos de mutaciones en genes candidatos.

-Morfometría de FCP aplicada al estudio de otras patologías, por ejemplo, síndromes genéticos con dismorfia craneofacial, pacientes con déficit de GH, etc...

Bibliografía

- Aarts, L.A.M., Willemsen, M.A.A.P., Vandenbussche, N.L.E., van Gent, R., 2011. Nocturnal apnea in Chiari type I malformation. *Eur J Pediatr* 170, 1349-1352.
- Abel, T.J., Chowdhary, A., Gabikian, P., Ellenbogen, R.G., Avellino, A.M., 2006. Acquired chiari malformation type I associated with a fatty terminal filum. Case report. *J. Neurosurg* 105, 329-332.
- Aboulez, A.O., Sartor, K., Geyer, C.A., Gado, M.H., 1985. Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patients with Chiari malformation: a quantitative approach with MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 9, 1033-1036.
- Abroug, F., Dougui, M., Knani, J., Hmouda, H., Belghith, M., Khouaja, F., Bouchoucha, S., 1990. [Sleep apnea syndromes and Arnold-Chiari malformation]. *Rev Mal Respir* 7, 159-161.
- Abu-Amero, K.K., Kondkar, A.A., Alorainy, I.A., Khan, A.O., Al-Enazy, L.A., Oystreck, D.T., Bosley, T.M., 2014. Xq26.3 microdeletion in a male with Wildervanck Syndrome. *Ophthalmic Genet* 35, 18-24.
- Achiron, A., Kuritzky, A., 1990. Dysphagia as the sole manifestation of adult type I Arnold-Chiari malformation. *Neurology* 40, 186-187.
- Adzick, N.S., Thom, E.A., Spong, C.Y., Brock, J.W., 3rd, Burrows, P.K., Johnson, M.P., Howell, L.J., Farrell, J.A., Dabrowiak, M.E., Sutton, L.N., Gupta, N., Tulipan, N.B., D'Alton, M.E., Farmer, D.L., 2011. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med* 364, 993-1004.
- Afifi, A.K., Dolan, K.D., Van Gilder, J.C., Fincham, R.W., 1988. Ventriculomegaly in neurofibromatosis-1. Association with Chiari type I malformation. *Neurofibromatosis* 1, 299-305.
- Agha, A., Hashimoto, K., 1995. Multiple lentiginos (Leopard) syndrome with Chiari I malformation. *J. Dermatol* 22, 520-523.
- Agostinis, C., Caverni, L., Montini, M., Pagani, G., Bonaldi, G., 2000. "Spontaneous" reduction of tonsillar herniation in acromegaly: a case report. *Surg Neurol* 53, 396-399.
- Aguiar, P.H., Tella, O.I., Jr, Pereira, C.U., Godinho, F., Simm, R., 2002. Chiari type I presenting as left glossopharyngeal neuralgia with cardiac syncope. *Neurosurg Rev* 25, 99-102.
- Agustí, M., Adàlia, R., Fernández, C., Gomar, C., 2004. Anaesthesia for caesarean section in a patient with syringomyelia and Arnold-Chiari type I malformation. *Int J Obstet Anesth* 13, 114-116.
- Aitken, L.A., Lindan, C.E., Sidney, S., Gupta, N., Barkovich, A.J., Sorel, M., Wu, Y.W., 2009. Chiari type I malformation in a pediatric population. *Pediatr. Neurol* 40, 449-454.
- Akbarnia, B.A., Gabriel, K.R., Beckman, E., Chalk, D., 1992. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 17, S244-248.
- Albert, G.W., Menezes, A.H., Hansen, D.R., Greenlee, J.D.W., Weinstein, S.L., 2010. Chiari malformation Type I in children younger than age 6 years: presentation and surgical outcome. *J Neurosurg Pediatr* 5, 554-561.
- Alegre, S., García-Rubira, J.C., Patrignani, G., 1994. Cardiac arrest in a 31-year-old man because of the Arnold-Chiari malformation. *Int. J. Cardiol* 46, 286-288.
- Alexander, T., Nolte, C., Krumlauf, R., 2009. Hox genes and segmentation of the hindbrain and axial skeleton. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 25, 431-456.
- Alexiou, G.A., Prodromou, N., 2009. Torticollis as an initial sign of Chiari I malformation. *Pediatr Emerg Care* 25, 215.
- Allen, R.P., Picchietti, D.L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, W.G., Walters, A.S., Winkelman, J.W., Zucconi, M., Ferri, R., Trenkwalder, C., Lee, H.B., International Restless Legs Syndrome Study Group, 2014. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 15, 860-873.
- Alles, A.J., Sulik, K.K., 1992. Pathogenesis of retinoid-induced hindbrain malformations in an experimental model. *Clin. Dysmorphol.* 1, 187-200.
- Allsopp, G.M., Karkanavatos, A., Bickerton, R.C., 2000. Abductor vocal fold palsy as a manifestation of type one Arnold Chiari malformation. *J Laryngol Otol* 114, 221-223.
- Alpers, B.J., Berry, R.G., Paddison, R.M., 1959. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *AMA Arch Neurol*

Psychiatry 81, 409–418.

Alter, M.D., Kharkar, R., Ramsey, K.E., Craig, D.W., Melmed, R.D., Grebe, T.A., Bay, R.C., Ober-Reynolds, S., Kirwan, J., Jones, J.J., Turner, J.B., Hen, R., Stephan, D.A., 2011. Autism and increased paternal age related changes in global levels of gene expression regulation. *PLoS ONE* 6, e16715.

Alvarez, D., Requena, I., Arias, M., Valdés, L., Pereiro, I., De la Torre, R., 1995. Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. *Eur. Respir. J* 8, 661–663.

American Academy of Sleep Medicine, n.d. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd edition. ed. Westchester.

Amin-Hanjani, S., Sathi, S., Scott, R.M., 1995. De novo Chiari-I malformation in infants demonstrated by sequential magnetic resonance imaging scans. Report of two cases. *Pediatr Neurosurg* 22, 299–302.

Amirjamshidi, A., Abbassioun, K., Parsa, K., 2007. Hiccup and neurosurgeons: a report of 4 rare dorsal medullary compressive pathologies and review of the literature. *Surg Neurol* 67, 395–402; discussion 402.

Ammerman, J.M., Goel, R., Polin, R.S., 2006. Resolution of Chiari malformation after treatment of acromegaly. Case illustration. *J. Neurosurg.* 104, 980.

Anderson, R.C.E., Emerson, R.G., Dowling, K.C., Feldstein, N.A., 2003. Improvement in brainstem auditory evoked potentials after suboccipital decompression in patients with chiari I malformations. *J. Neurosurg.* 98, 459–464.

Aparici F, Menor F, Matí- Bonmatí, Miguel A, Pàmies J, Sancho A, 2001. Herniación amigdalina en la malformación de Chiari I en la edad pediátrica: observación y evolución en el tiempo. *Radiología* 43, 243–248.

Arifa, N., Léger, J., Garel, C., Czernichow, P., Hassan, M., 1999. [Cerebral anomalies associated with growth hormone insufficiency in children: major markers for diagnosis?]. *Arch Pediatr* 6, 14–21.

Armonda, R.A., Citrin, C.M., Foley, K.T., Ellenbogen, R.G., 1994. Quantitative cine-mode magnetic resonance imaging of Chiari I malformations: an analysis of cerebrospinal fluid dynamics. *Neurosurgery* 35, 214–223; discussion 223–224.

Arunkumar, M.J., Korah, I., Chandy, M.J., 1998. Dynamic CSF flow study in the pathophysiology of syringomyelia associated with arachnoid cysts of the posterior fossa. *Br J Neurosurg* 12, 33–36.

Asai-Coakwell, M., French, C.R., Ye, M., Garcha, K., Bigot, K., Perera, A.G., Staehling-Hampton, K., Mema, S.C., Chanda, B., Mushegian, A., Bamforth, S., Doschak, M.R., Li, G., Dobbs, M.B., Giampietro, P.F., Brooks, B.P., Vijayalakshmi, P., Sauvé, Y., Abitbol, M., Sundaresan, P., van Heyningen, V., Pourquié, O., Underhill, T.M., Waskiewicz, A.J., Lehmann, O.J., 2009. Incomplete penetrance and phenotypic variability characterize Gdf6-attributable oculo-skeletal phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 18, 1110–1121.

Atkinson, J.L., Kokmen, E., Miller, G.M., 1998. Evidence of posterior fossa hypoplasia in the familial variant of adult Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery* 42, 401–403; discussion 404.

Aulehla, A., Pourquié, O., 2010. Signaling gradients during paraxial mesoderm development. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2, a000869.

Avellino, A.M., Britz, G.W., McDowell, J.R., Shaw, D.W., Ellenbogen, R.G., Roberts, T.S., 1999. Spontaneous resolution of a cervicothoracic syrinx in a child. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 30, 43–46.

Avellino, A.M., Kim, D.K., Weinberger, E., Roberts, T.S., 1996. Resolution of spinal syringes and Chiari I malformation in a child. Case illustration. *J. Neurosurg* 84, 708.

Aydin, S., Hanimoglu, H., Tanriverdi, T., Yentur, E., Kaynar, M.Y., 2005. Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surg Neurol* 64, 237–241; discussion 241.

Bachetti, T., Robbiano, A., Parodi, S., Matera, I., Merello, E., Capra, V., Baglietto, M.P., Rossi, A., Ceccherini, I., Ottonello, G., 2006. Brainstem anomalies in two patients affected by congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 706–709.

Badie, B., Mendoza, D., Batzdorf, U., 1995. Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery* 37, 214–218.

Baffi, M.O., Slattery, E., Sohn, P., Moses, H.L., Chytil, A., Serra, R., 2004. Conditional deletion of the TGF-beta type II receptor in Col2a expressing cells results in defects in the axial skeleton without alterations in chondrocyte differentiation or embryonic development of long bones. *Dev. Biol.* 276, 124–142.

- Bag, T., Saha, D.P., Dutta, R., De, A.K., Shah, A., 2012. A successful pregnancy outcome after antenatal surgical decompression of Arnold Chiari malformation. *J Obstet Gynaecol India* 62, 13–15.
- Baker, H.L., 1963. Myelographic examination of the posterior fossa with positive contrast médium. *Radiology* 81, 791–801.
- Balding, D.J., 2006. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat. Rev. Genet.* 7, 781–791.
- Ball, W.S., Jr, Crone, K.R., 1995. Chiari I malformation: from Dr Chiari to MR imaging. *Radiology* 195, 602–604.
- Baloh, R.W., Spooner, J.W., 1981. Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus. *Neurology* 31, 304–310.
- Banik, R., Lin, D., Miller, N.R., 2006. Prevalence of Chiari I malformation and cerebellar ectopia in patients with pseudotumor cerebri. *J. Neurol. Sci* 247, 71–75.
- Banna, M., 1988. Syringomyelia in association with posterior fossa cysts. *AJNR Am J Neuroradiol* 9, 867–873.
- Barkovich AJ, 1991. Brain development: normal and abnormal, in: *Magnetic Resoanance Imaging of the Brain and Spine*. Raven, New York, pp. 165–166.
- Barkovich, A.J., Wippold, F.J., Sherman, J.L., Citrin, C.M., 1986. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 7, 795–799.
- Barnette, T., Gourraud, P.-A., Cambon-Thomsen, A., 2005. Strategies in analysis of the genetic component of multifactorial diseases; biostatistical aspects. *Transpl. Immunol.* 14, 255–266.
- Barry, A., Patten, B.M., Stewart, B.H., 1957. Possible factors in the development of the Arnold-Chiari malformation. *J. Neurosurg* 14, 285–301.
- Barton, J.J., Sharpe, J.A., 1993. Oscillopsia and horizontal nystagmus with accelerating slow phases following lumbar puncture in the Arnold-Chiari malformation. *Ann. Neurol* 33, 418–421.
- Bass NE, Ruggieri PM, Cohen BH, Rothner AD, Zepp R, Patel N., 1995. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in pediatric headache. *Annals of Neurology* 38, 527.
- Battaglia, A., Chines, C., Carey, J.C., 2006. The FG syndrome: report of a large Italian series. *Am. J. Med. Genet. A* 140, 2075–2079.
- Battiata, A.P., Pazos, G., 2004. Grisel's syndrome: the two-hit hypothesis--a case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 83, 553–555.
- Battistella, P.A., Perilongo, G., Carollo, C., 1996. Neurofibromatosis type 1 and type I Chiari malformation: an unusual association. *Childs Nerv Syst* 12, 336–338.
- Bauer, A.M., Mueller, D.M., Oró, J.J., 2005. Arachnoid cyst resulting in tonsillar herniation and syringomyelia in a patient with achondroplasia. Case report. *Neurosurg Focus* 19, E14.
- Bavinck, J.N., Weaver, D.D., 1986. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 23, 903–918.
- Bayrakli, F., Bilguvar, K., Ceyhan, D., Ercan-Sencicek, A.G., Cankaya, T., Bayrakli, S., Guney, I., Mane, S.M., State, M.W., Gunel, M., 2010. Heterozygous 5p13.3-13.2 deletion in a patient with type I Chiari malformation and bilateral Duane retraction syndrome. *Clin. Genet* 77, 499–502.
- Bayrakli, F., Guclu, B., Yacicier, C., Balaban, H., Kartal, U., Erguner, B., Sagioglu, M.S., Yuksel, S., Ozturk, A.R., Kazanci, B., Ozum, U., Kars, H.Z., 2013. Mutation in MEOX1 gene causes a recessive Klippel-Feil syndrome subtype. *BMC Genet.* 14, 95.
- Beier, A.D., Barrett, R.J., Burke, K., Kole, B., Soo, T.M., 2009. Leopard syndrome and Chiari type I malformation: a case report and review of the literature. *Neurologist* 15, 37–39.
- Bejjani, G.K., 2003. Association of the Adult Chiari Malformation and Idiopathic Intracranial Hypertension: more than a coincidence. *Med. Hypotheses* 60, 859–863.
- Bejjani, G.K., 2001. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview. *Neurosurg Focus* 11, E1.
- Ben-Omran, T., Teebi, A.S., 2005. Structural central nervous system (CNS) anomalies in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 137, 100–103.

- Bentley, S.J., Campbell, M.J., Kaufmann, P., 1975. Familial syringomyelia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 38, 346–349.
- Bertholon, P., Bronstein, A.M., Davies, R.A., Rudge, P., Thilo, K.V., 2002. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalithiasis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 72, 366–372.
- Bertrand, R.A., Martinez, S.N., Robert, F., 1973. Vestibular manifestations of cerebellar ectopia. (Sub-group of Chiari I). *Adv. Otorhinolaryngol* 19, 355–366.
- Bewermeyer, H., Dreesbach, H.A., Hünermann, B., Heiss, W.D., 1984. MR imaging of familial basilar impression. *J Comput Assist Tomogr* 8, 953–956.
- Bhadelia, R.A., Bogdan, A.R., Wolpert, S.M., Lev, S., Appignani, B.A., Heilman, C.B., 1995. Cerebrospinal fluid flow waveforms: analysis in patients with Chiari I malformation by means of gated phase-contrast MR imaging velocity measurements. *Radiology* 196, 195–202.
- Bhadelia, R.A., Frederick, E., Patz, S., Dubey, P., Erbay, S.H., Do-Dai, D., Heilman, C., 2011. Cough-associated headache in patients with Chiari I malformation: CSF Flow analysis by means of cine phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32, 739–742.
- Biousse, V., Newman, N.J., Petermann, S.H., Lambert, S.R., 2000. Isolated comitant esotropia and Chiari I malformation. *Am. J. Ophthalmol* 130, 216–220.
- Blevins, N.H., Deschler, D.G., Kingdom, T.T., Lee, K.C., 1997. Chiari-I malformation presenting as vocal cord paralysis in the adult. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117, S191–194.
- Bloch, S., Van Rensburg, M.J., Danziger, J., 1974. The Arnold-Chiari malformation. *Clin Radiol* 25, 335–341.
- Bode, M.K., Tikkakoski, T., Tuisku, S., Rönty, H., Ilkko, E., 2001. [Dysphagia, cough and headache caused by Arnold-Chiari type I malformation]. *Duodecim* 117, 1651–1654.
- Bogdanov, E.I., Heiss, J.D., Mendelevich, E.G., Mikhaylov, I.M., Haass, A., 2004. Clinical and neuroimaging features of “idiopathic” syringomyelia. *Neurology* 62, 791–794.
- Bojinova, V., Dimova, P., Belopitova, L., 2000. Clinical manifestations of cerebrovascular hypoplasias in childhood. *J. Child Neurol.* 15, 166–171.
- Bolland, E., Manzur, A.Y., Milward, T.M., Muntoni, F., 2000. Velocardiofacial syndrome associated with atrophy of the shoulder girdle muscles and cervicomedullary narrowing. *Eur. J. Paediatr. Neurol* 4, 73–76.
- Botelho, R.V., Bittencourt, L.R.A., Rotta, J.M., Tufik, S., 2005. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev* 28, 169–176.
- Botelho, R.V., Bittencourt, L.R., Rotta, J.M., Tufik, S., 2000. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *Neurosurg Rev* 23, 151–155.
- Boyles, A.L., Enterline, D.S., Hammock, P.H., Siegel, D.G., Slifer, S.H., Mehlretter, L., Gilbert, J.R., Hu-Lince, D., Stephan, D., Batzdorf, U., Benzel, E., Ellenbogen, R., Green, B.A., Kula, R., Menezes, A., Mueller, D., Oro, J.J., Iskandar, B.J., George, T.M., Milhorat, T.H., Speer, M.C., 2006. Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am. J. Med. Genet. A* 140, 2776–2785.
- Braca, J., Hornyak, M., Murali, R., 2005. Hemifacial spasm in a patient with Marfan syndrome and Chiari I malformation. Case report. *J. Neurosurg.* 103, 552–554.
- Braga, M., Pederzoli, M., Beretta, S., Ferrarini, M., Canovaro, P., Arpaia, G., Crespi, V., 2009. Agenesis of the right internal carotid artery and Klippel-Feil syndrome: case report. *Spine* 34, E740–742.
- Brill, C.B., Peyster, R.G., Keller, M.S., Galtman, L., 1987. Isolation of the right subclavian artery with subclavian steal in a child with Klippel-Feil anomaly: an example of the subclavian artery supply disruption sequence. *Am. J. Med. Genet.* 26, 933–940.
- Bronstein, A.M., Miller, D.H., Rudge, P., Kendall, B.E., 1987. Down beating nystagmus: magnetic resonance imaging and neuro-otological findings. *J. Neurol. Sci* 81, 173–184.
- Brooks, L.J., Topol, H.I., 2003. Enuresis in children with sleep apnea. *J. Pediatr.* 142, 515–518.
- Brown, B.J., Habelt, S., Koral, K., Sacco, D., Herman, J.H., Baker, L.A., 2010. Secondary nocturnal enuresis caused by central sleep apnea from Chiari malformation type 1. *J Pediatr Urol* 6, 265–269.

- Brown, J.P.R., Lea, D.E., Douglas, M.J., 2013. Acquired Chiari I malformation: a differential diagnosis in severe postdural puncture headache? *Int J Obstet Anesth* 22, 81–83.
- Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E., McCarley, R.W., 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 92, 1087–1187.
- Brunet, L.J., McMahon, J.A., McMahon, A.P., Harland, R.M., 1998. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. *Science* 280, 1455–1457.
- Bull, J.W., Nixon, W.L., Pratt, R.T., 1955. The radiological criteria and familial occurrence of primary basilar impression. *Brain* 78, 229–247.
- Busis, N.A., Hochberg, F.H., 1985. Familial syringomyelia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 48, 936–938.
- Cahan, L.D., Bentson, J.R., 1982. Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. *J. Neurosurg.* 57, 24–31.
- Cai, C., Zhang, Q., Shen, C., Sun, G., Wang, C., 2008. Chiari malformation caused by craniometaphyseal dysplasia: case report and review of literature. *Eur J Pediatr Surg* 18, 198–201.
- Calandrelli, R., D'Apolito, G., Marco, P., Zampino, G., Tartaglione, T., Colosimo, C., 2015. Costello syndrome: Analysis of the posterior cranial fossa in children with posterior fossa crowding. *Neuroradiol J* 28, 254–258.
- Caldarelli, M., Di Rocco, C., 2004. Diagnosis of Chiari I malformation and related syringomyelia: radiological and neurophysiological studies. *Childs Nerv Syst* 20, 332–335.
- Caldemeyer, K.S., Boaz, J.C., Wappner, R.S., Moran, C.C., Smith, R.R., Quets, J.P., 1995. Chiari I malformation: association with hypophosphatemic rickets and MR imaging appearance. *Radiology* 195, 733–738.
- Callaway, G.H., O'Brien, S.J., Tehrany, A.M., 1996. Chiari I malformation and spinal cord injury: cause for concern in contact athletes? *Med Sci Sports Exerc* 28, 1218–1220.
- Campbell, E.J., 1965. Respiratory failure. *Br Med J* 1, 1451–1460.
- Caraceni, T., Giovannini, P., 1977. Familial syringomyelia: a report of four cases. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970)* 224, 331–340.
- Caranci, G., Mercurio, A., Altieri, M., Di Piero, V., 2008. Trigeminal neuralgia as the sole manifestation of an Arnold-Chiari type I malformation: case report. *Headache* 48, 625–627.
- Carcao, M., Blaser, S.I., Grant, R.M., Weksberg, R., Siegel-Bartelt, J., 1998. MRI findings in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *Am. J. Med. Genet* 76, 165–167.
- Cardon, L.R., Bell, J.I., 2001. Association study designs for complex diseases. *Nat. Rev. Genet.* 2, 91–99.
- Carlson, M.D., Muraszko, K.M., 2003. Chiari I malformation with syrinx. *Pediatr. Neurol* 29, 167–169.
- Castillo, M., Wilson, J.D., 1995. Spontaneous resolution of a Chiari I malformation: MR demonstration. *AJNR Am J Neuroradiol* 16, 1158–1160.
- Cavender, R.K., Schmidt, J.H., 1995. Tonsillar ectopia and Chiari malformations: monozygotic triplets. Case report. *J. Neurosurg.* 82, 497–500.
- Caviness, V.S., 1976. The Chiari malformations of the posterior fossa and their relation to hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 18, 103–116.
- Caykoylu, A., Ekinci, O., Albayrak, Y., Kuloglu, M., Deniz, O., 2008. Arnold-Chiari I malformation association with generalized anxiety disorder: a case report. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1613–1614.
- Chait, G.E., Barber, H.O., 1979. Arnold-Chiari malformation--some otoneurological features. *J Otolaryngol* 8, 65–70.
- Chakraborty, A., Bavetta, S., Leach, J., Kitchen, N., 2003. Trigeminal neuralgia presenting as Chiari I malformation. *Minim Invasive Neurosurg* 46, 47–49.
- Chantigian, R.C., Koehn, M.A., Ramin, K.D., Warner, M.A., 2002. Chiari I malformation in parturients. *J Clin Anesth* 14, 201–205.
- Chapman, D.L., Cooper-Morgan, A., Harrelson, Z., Papaioannou, V.E., 2003. Critical role for Tbx6 in mesoderm specification in the mouse embryo. *Mech. Dev.* 120, 837–847.

- Chaturvedi, S., Lukovits, T.G., Chen, W., Gorelick, P.B., 1999. Ischemia in the territory of a hypoplastic vertebrobasilar system. *Neurology* 52, 980–983.
- Chaudhuri, A., 2004. Painful arm in syringomyelia and Fabry disease. *QJM* 97, 241–242.
- Chawla, S., Wee, D.T.H., Arora, V., 2008. Adult chiari malformation presenting as bilateral vocal cord paralysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 60, 382–383.
- Chen, J.A., Coutin-Churchman, P.E., Nuwer, M.R., Lazareff, J.A., 2012. Suboccipital craniotomy for Chiari I results in evoked potential conduction changes. *Surg Neurol Int* 3, 165.
- Chen, J.-J., Chang, H.-F., Chen, D.-L., Tseng, C.-H., 2015. Which Vestibulopathy is Vertebral Artery Hypoplasia Related with in Vestibular Migraine? *Acta Neurol Taiwan* 24, 1–10.
- Chen, P.-K., Fuh, J.-L., Wang, S.-J., 2009. Cough headache: a study of 83 consecutive patients. *Cephalalgia* 29, 1079–1085.
- Chen, Y.-Y., Lirng, J.-F., Fuh, J.-L., Chang, F.-C., Cheng, H.-C., Wang, S.-J., 2004. Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: a morphometric MRI study. *Cephalalgia* 24, 694–699.
- Chern, J.J., Gordon, A.J., Mortazavi, M.M., Tubbs, R.S., Oakes, W.J., 2011. Pediatric Chiari malformation Type 0: a 12-year institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 8, 1–5.
- Chiari, H., 1987. Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus. 1891. *Pediatr Neurosci* 13, 3–8.
- Chisholm, B.T., Velamoor, R., Chandarana, P.C., Cochrane, D.K., 1993. Anxiety disorder in a case of Arnold-Chiari malformation. *J Psychiatry Neurosci* 18, 67–68.
- Choudhari, K.A., Cooke, C., Tan, M.H., Gray, W.J., 2002. Papilloedema as the sole presenting feature of Chiari I malformation. *Br J Neurosurg* 16, 398–400.
- Christ, B., Wilting, J., 1992. From somites to vertebral column. *Ann. Anat.* 174, 23–32.
- Christophe, C., Dan, B., 1999. Magnetic resonance imaging cranial and cerebral dimensions: is there a relationship with Chiari I malformation? A preliminary report in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol* 3, 15–23.
- Cinalli, G., Renier, D., Sebag, G., Sainte-Rose, C., Arnaud, E., Pierre-Kahn, A., 1995. Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *J. Neurosurg.* 83, 575–582.
doi:10.3171/jns.1995.83.4.0575
- Ciprero, K.L., Clayton-Smith, J., Donnai, D., Zimmerman, R.A., Zackai, E.H., Ming, J.E., 2005. Symptomatic Chiari I malformation in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 132A, 273–275.
- Cirignotta, F., Coccagna, G., Zucconi, M., Gerardi, R., Lugaresi, A., Cortelli, P., Tralli, G., Lugaresi, E., 1991. Sleep apneas, convulsive syncopes and autonomic impairment in type I Arnold-Chiari malformation. *Eur. Neurol.* 31, 36–40.
- Ciruna, B.G., Schwartz, L., Harpal, K., Yamaguchi, T.P., Rossant, J., 1997. Chimeric analysis of fibroblast growth factor receptor-1 (Fgfr1) function: a role for FGFR1 in morphogenetic movement through the primitive streak. *Development* 124, 2829–2841.
- Ciruna, B., Rossant, J., 2001. FGF signaling regulates mesoderm cell fate specification and morphogenetic movement at the primitive streak. *Dev. Cell* 1, 37–49.
- Colombo, A., Cislighi, M.G., 1993. Familial syringomyelia: case report and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 14, 637–639.
- Colpan, M.E., Sekerci, Z., 2005. Chiari type I malformation presenting as hemifacial spasm: case report. *Neurosurgery* 57, E371; discussion E371.
- Combarros, O., Alvarez de Arcaya, A., Berciano, J., 1998. Isolated unilateral hypoglossal nerve palsy: nine cases. *J. Neuro* 245, 98–100.
- Conway, R.L., Danielpour, M., Graham, J.M., 2007a. Surgical management of cerebellar tonsillar herniation in three patients with macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. Report of three cases. *J. Neurosurg* 106, 296–301.
doi:10.3171/ped.2007.106.4.296
- Conway, R.L., Pressman, B.D., Dobyns, W.B., Danielpour, M., Lee, J., Sanchez-Lara, P.A., Butler, M.G., Zackai, E., Campbell, L., Saitta, S.C., Clericuzio, C.L., Milunsky, J.M., Hoyme, H.E., Shieh, J., Moeschler, J.B., Crandall, B., Lauzon, J.L., Viskochil, D.H., Harding, B., Graham, J.M., 2007b. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am. J. Med. Genet. A* 143A, 2981–3008.

- Coria, F., Quintana, F., Rebollo, M., Combarros, O., Berciano, J., 1983. Occipital dysplasia and Chiari type I deformity in a family. Clinical and radiological study of three generations. *J. Neurol. Sci* 62, 147–158.
- Currarino, G., 2007. Sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets and related diseases. *Pediatr Radiol* 37, 805–812.
- Dagtekin, A., Avci, E., Kara, E., Uzmansel, D., Dagtekin, O., Koseoglu, A., Talas, D., Bagdatoglu, C., 2011. Posterior cranial fossa morphometry in symptomatic adult Chiari I malformation patients: comparative clinical and anatomical study. *Clin Neurol Neurosurg* 113, 399–403.
- Dahdaleh, N.S., Menezes, A.H., 2008. Incomplete lateral medullary syndrome in a patient with Chiari malformation Type I presenting with combined trigeminal and vagal nerve dysfunction. *J Neurosurg Pediatr* 2, 250–253.
- Danzer, E., Johnson, M.P., Wilson, R.D., Flake, A.W., Hedrick, H.L., Sutton, L.N., Adzick, N.S., 2004. Fetal head biometry following in-utero repair of myelomeningocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24, 606–611.
- da Silva, J.A., Brito, J.C., da Nóbrega, P.V., 1992. [Autonomic nervous system disorders in 230 cases of basilar impression and Arnold-Chiari deformity]. *Neurochirurgia (Stuttg)* 35, 183–188.
- Da Silva, J.A., Da Silva, E.B., de Souza, M.B., 1978. [Familial occurrence of basilar impression]. *Arq Neuropsiquiatr* 36, 227–229.
- Dauser, R.C., DiPietro, M.A., Venes, J.L., 1988. Symptomatic Chiari I malformation in childhood: a report of 7 cases. *Pediatr Neurosci* 14, 184–190.
- Dauvilliers, Y., Stal, V., Abril, B., Coubes, P., Bobin, S., Touchon, J., Escourrou, P., Parker, F., Bourgin, P., 2007. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 78, 1344–1348.
- Day, R.A., Park, T.S., Ojemann, J.G., Kaufman, B.A., 1997. Foramen magnum decompression for cervicomedullary encroachment in craniometaphyseal dysplasia: case report. *Neurosurgery* 41, 960–964.
- Defoort-Dhellemmes, S., Denion, E., Arndt, C.F., Bouvet-Drumare, I., Hache, J.-C., Dhellemmes, P., 2002. Resolution of acute acquired comitant esotropia after suboccipital decompression for Chiari I malformation. *Am. J. Ophthalmol* 133, 723–725.
- Delrue, M.-A., Chateil, J.-F., Arveiler, B., Lacombe, D., 2003. Costello syndrome and neurological abnormalities. *Am. J. Med. Genet. A* 123A, 301–305.
- Demir, R., Seval, Y., Huppertz, B., 2007. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem.* 109, 257–265.
- Deng, X., Wang, K., Wu, L., Yang, C., Yang, T., Zhao, L., Xu, Y., 2014. Asymmetry of tonsillar ectopia, syringomyelia and clinical manifestations in adult Chiari I malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 156, 715–722.
- Deng, X., Yang, C., Gan, J., Yang, B., Wu, L., Yang, T., Xu, Y., 2015. Chiari malformation type 1.5 in male monozygotic twins: case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 130, 155–158.
- Dequéant, M.-L., Pourquié, O., 2008. Segmental patterning of the vertebrate embryonic axis. *Nat. Rev. Genet.* 9, 370–382.
- Derkay, C.S., Kenna, M.A., Pang, D., 1987. Refractory torticollis: an uncommon complication of adenotonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 14, 87–93.
- Dietrich, S., Gruss, P., 1995. undulated phenotypes suggest a role of Pax-1 for the development of vertebral and extravertebral structures. *Dev. Biol.* 167, 529–548.
- DiMario, F.J., Jr, Ramsby, G., Greenstein, R., Langshur, S., Dunham, B., 1993. Neurofibromatosis type 1: magnetic resonance imaging findings. *J. Child Neurol* 8, 32–39.
- Dlouhy, B.J., Menezes, A.H., 2011. Osteopetrosis with Chiari I malformation: presentation and surgical management. *J Neurosurg Pediatr* 7, 369–374.
- Dolar, M.T., Haughton, V.M., Iskandar, B.J., Quigley, M., 2004. Effect of craniocervical decompression on peak CSF velocities in symptomatic patients with Chiari I malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 142–145.
- Dong, M.L., 1987. Arnold-Chiari malformation type I appearing after tonsillectomy. *Anesthesiology* 67, 120–122.
- Dooley, J., Vaughan, D., Riding, M., Camfield, P., 1993. The association of Chiari type I malformation and neurofibromatosis type 1. *Clin Pediatr (Phila)* 32, 189–190.
- Dornbos, D., Ikeda, D.S., Slivka, A., Powers, C., 2014. Vertebral artery dissection after neck extension in an adult patient with

- Klippel-Feil syndrome. *J Clin Neurosci* 21, 685–688.
- Dos Santos, C., Essioux, L., Teinturier, C., Tauber, M., Goffin, V., Bougnères, P., 2004. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat. Genet.* 36, 720–724.
- Duester, G., 2008. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis. *Cell* 134, 921–931.
- Dufton, J.A., Habeeb, S.Y., Heran, M.K.S., Mikulis, D.J., Islam, O., 2011. Posterior fossa measurements in patients with and without Chiari I malformation. *Can J Neurol Sci* 38, 452–455.
- Dulai, S., Briody, J., Schindeler, A., North, K.N., Cowell, C.T., Little, D.G., 2007. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type I: results from a pediatric cohort. *J Pediatr Orthop* 27, 472–475.
- Duncan, P.A., Shapiro, L.R., Stangel, J.J., Klein, R.M., Addonizio, J.C., 1979. The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J. Pediatr.* 95, 399–402.
- Dure, L.S., Percy, A.K., Cheek, W.R., Laurent, J.P., 1989. Chiari type I malformation in children. *J. Pediatr* 115, 573–576.
- Dyste, G.N., Menezes, A.H., 1988. Presentation and management of pediatric Chiari malformations without myelodysplasia. *Neurosurgery* 23, 589–597.
- Dyste, G.N., Menezes, A.H., VanGilder, J.C., 1989. Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome. *J. Neurosurg* 71, 159–168.
- Eberle, M.A., Ng, P.C., Kuhn, K., Zhou, L., Peiffer, D.A., Galver, L., Viaud-Martinez, K.A., Lawley, C.T., Gunderson, K.L., Shen, R., Murray, S.S., 2007. Power to detect risk alleles using genome-wide tag SNP panels. *PLoS Genet.* 3, 1827–1837.
- Ejarque, I., Millán-Salvador, J.M., Oltra, S., Pseudo-Martínez, J.V., Beneyto, M., Pérez-Aytés, A., 2015. [Arnold-Chiari malformation in Noonan syndrome and other syndromes of the RAS/MAPK pathway]. *Rev Neurol* 60, 408–412.
- Elster, A.D., Chen, M.Y., 1992. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology* 183, 347–353.
- Elta, G.H., Caldwell, C.A., Nostrant, T.T., 1996. Esophageal dysphagia as the sole symptom in type I Chiari malformation. *Dig. Dis. Sci* 41, 512–515.
- Ertsey, C., Jelencsik, I., 2000. Cough headache associated with Chiari type-I malformation: responsiveness to indomethacin. *Cephalalgia* 20, 518–520.
- Fahrner, J.A., Bjornsson, H.T., 2014. Mendelian disorders of the epigenetic machinery: tipping the balance of chromatin states. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 15, 269–293.
- Faria, M.A., Jr, Spector, R.H., Tindall, G.T., 1980. Downbeat nystagmus as the salient manifestation of the Arnold-Chiari malformation. *Surg Neurol* 13, 333–336.
- Felício, A.C., Godeiro-Junior, C. de O., Borges, V., Silva, S.M. de A., Ferraz, H.B., 2007. Hemifacial spasm in a patient with neurofibromatosis and Arnold-Chiari malformation: a unique case association. *Arq Neuropsiquiatr* 65, 855–857.
- Fernández, A.A., Guerrero, A.I., Martínez, M.I., Vázquez, M.E.A., Fernández, J.B., Chesa i Octavio, E., Labrado, J.D. la C., Silva, M.E., de Aroz, M.F. de G.F., García-Ramos, R., Ribes, M.G., Gómez, C., Valdivia, J.I., Valbuena, R.N., Ramón, J.R., 2009. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC Musculoskelet Disord* 10 Suppl 1, S1.
- Fernández-Jaén, A., Calleja-Pérez, B., Pascual-Castroviejo, I., 1998. [Syringomyelia, Chiari's malformation and scoliosis in a patient with type I neurofibromatosis]. *An. Esp. Pediatr* 48, 522–524.
- Ferré Masó, A., Poca, M.A., de la Calzada, M.D., Solana, E., Romero Tomás, O., Sahuquillo, J., 2014. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia* 29, 294–304.
- Ferrero, G.B., Biamino, E., Sorasio, L., Banaudi, E., Peruzzi, L., Forzano, S., di Cantogno, L.V., Silengo, M.C., 2007. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. *Eur J Med Genet* 50, 327–337.
- Fish, D.R., Howard, R.S., Wiles, C.M., Simon, L., 1988. Respiratory arrest: a complication of cerebellar ectopia in adults. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 51, 714–716.
- Fishman, R.A., Dillon, W.P., 1993. Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension. *Neurology* 43, 609–611.

- Fleiss, J.L., 1986. Confidence intervals vs significance tests: quantitative interpretation. *Am J Public Health* 76, 587–588.
- Floemer, F., Magerkurth, O., Jauckus, C., Lütschg, J., Schneider, J.F., 2008. Klippel-Feil syndrome and Sprengel deformity combined with an intraspinal course of the left subclavian artery and a bovine aortic arch variant. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 306–307.
- Fong, G.H., Rossant, J., Gertsenstein, M., Breitman, M.L., 1995. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 376, 66–70.
- Fontecha, C.G., Navarro Cano, E., Soldado, F., Barber, I., 2014. Severe Sprengel deformity associated with Klippel-Feil syndrome and a complex vascular abnormality that determined the corrective surgery technique. *J Pediatr Orthop B* 23, 589–593.
- Fraser, A.R., Zimble, S.M., 1975. Hindbrain stroke in children caused by extracranial vertebral artery trauma. *Stroke* 6, 153–159.
- Freeman, A.F., Collura-Burke, C.J., Patronas, N.J., Ilcus, L.S., Darnell, D., Davis, J., Puck, J.M., Holland, S.M., 2007. Brain abnormalities in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatrics* 119, e1121–1125.
- Fujita, K., Aida, N., Asakura, Y., Kurosawa, K., Niwa, T., Muroya, K., Adachi, M., Nishimura, G., Inoue, T., 2009. Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 629–634.
- Funahashi, Y., Shawber, C.J., Vorontchikhina, M., Sharma, A., Outtz, H.H., Kitajewski, J., 2010. Notch regulates the angiogenic response via induction of VEGFR-1. *J Angiogenesis Res* 2, 3.
- Furtado, S.V., Reddy, K., Hegde, A.S., 2009. Posterior fossa morphometry in symptomatic pediatric and adult Chiari I malformation. *J Clin Neurosci* 16, 1449–1454.
- Furtado, S.V., Thakre, D.J., Venkatesh, P.K., Reddy, K., Hegde, A.S., 2010. Morphometric analysis of foramen magnum dimensions and intracranial volume in pediatric Chiari I malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 152, 221–227; discussion 227.
- Futane, S., Salunke, P., 2013. Klippel-Feil syndrome with atlanto-axial dislocation, anomalous vertebral artery, dextrocardia and situs inversus. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 2304–2306.
- Gagnadoux, F., Meslier, N., Svab, I., Menei, P., Racineux, J.L., 2006. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology* 66, 136–138.
- Galarza, M., López-Guerrero, A.L., Martínez-Lage, J.F., 2010a. Posterior fossa arachnoid cysts and cerebellar tonsillar descent: short review. *Neurosurg Rev* 33, 305–314; discussion 314.
- Galarza, M., Martínez-Lage, J.F., Ham, S., Sood, S., 2010b. Cerebral Anomalies and Chiari Type 1 Malformation. *Pediatr Neurosurg* 46, 442–449.
- Gardner, W.J., 1965. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 28, 247–259.
- Gendell, H.M., McCallum, J.E., Reigel, D.H., 1978. Cricopharyngeal achalasia associated with Arnold-Chiari malformation in childhood. *Childs Brain* 4, 65–73.
- Genitori, L., Peretta, P., Nurisso, C., Macinante, L., Mussa, F., 2000. Chiari type I anomalies in children and adolescents: minimally invasive management in a series of 53 cases. *Childs Nerv Syst* 16, 707–718.
- George, S., Page, A.B., 2006. Familial Arnold-Chiari Type I malformation. *Eye (Lond)* 20, 400–402. doi:10.1038/sj.eye.6701887
- Germain, D.P., Benistan, K., Halimi, P., 2006. Chiari type I malformation in four unrelated patients affected with Fabry disease. *Eur J Med Genet* 49, 419–425.
- Giampietro, P.F., Raggio, C.L., Blank, R.D., McCarty, C., Broeckel, U., Pickart, M.A., 2013. Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations. *Mol Syndromol* 4, 94–105.
- Giménez-Roldán, S., Benito, C., Mateo, D., 1978. Familial communicating syringomyelia. *J. Neurol. Sci.* 36, 135–146.
- Giuffrè, R., Sherkat, S., 2000. Maldevelopmental pathology of the vertebral artery in infancy and childhood. *Childs Nerv Syst* 16, 627–632.
- Giussani, C., Selicorni, A., Fossati, C., Ingelmo, P., Canonico, F., Landi, A., Trezza, A., Riva, M., Sganzerla, E.P., 2012. The association of neural axis and craniovertebral junction anomalies with scoliosis in Rubinstein-Taybi syndrome. *Childs Nerv Syst* 28, 2163–2168.

- Gladding, P., Whyte, K., 2005. Subacute respiratory failure due to Arnold-Chiari I malformation. *Intern Med J* 35, 731–732.
- Glenn, C., Cheema, A.A., Safavi-Abbasi, S., Gross, N.L., Martin, M.D., Mapstone, T.B., 2015. Spinal cord detethering in children with tethered cord syndrome and Chiari type 1 malformations. *J Clin Neurosci*.
- Gnanalingham, K., Joshi, S.M., Lopez, B., Ellamushi, H., Hamlyn, P., 2005. Trigeminal neuralgia secondary to Chiari's malformation--treatment with ventriculoperitoneal shunt. *Surg Neurol* 63, 586–588; discussion 588–589.
- Goh, S., Bottrell, C.L., Aiken, A.H., Dillon, W.P., Wu, Y.W., 2008. Presyrinx in children with Chiari malformations. *Neurology* 71, 351–356.
- Goldie, L.C., Nix, M.K., Hirschi, K.K., 2008. Embryonic vasculogenesis and hematopoietic specification. *Organogenesis* 4, 257–263.
- Goldstein, F., Kepes, J.J., 1966. The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 25, 654–666.
- Gosalakkal, J.A., 2008. Sleep-disordered breathing in Chiari malformation type 1. *Pediatr. Neurol* 39, 207–208.
- Gottfried, O.N., Hedlund, G.L., Opitz, J.M., Walker, M.L., 2005. Chiari I malformation in patients with FG syndrome. *J. Neurosurg* 103, 148–155.
- Greenberg, J.K., Yarbrough, C.K., Radmanesh, A., Godzik, J., Yu, M., Jeffe, D.B., Smyth, M.D., Park, T.S., Piccirillo, J.F., Limbrick, D.D., 2015. The Chiari Severity Index: a preoperative grading system for Chiari malformation type 1. *Neurosurgery* 76, 279–285; discussion 285.
- Green, G.E., Huq, F.S., Emery, S.B., Mukherji, S.K., Martin, D.M., 2014. CHD7 mutations and CHARGE syndrome in semicircular canal dysplasia. *Otol. Neurotol.* 35, 1466–1470.
- Greenlee, J.D.W., Donovan, K.A., Hasan, D.M., Menezes, A.H., 2002. Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics* 110, 1212–1219.
- Gripp, K.W., Hopkins, E., Doyle, D., Dobyns, W.B., 2010. High incidence of progressive postnatal cerebellar enlargement in Costello syndrome: brain overgrowth associated with HRAS mutations as the likely cause of structural brain and spinal cord abnormalities. *Am. J. Med. Genet. A* 152A, 1161–1168.
- Gripp, K.W., Scott, C.I., Nicholson, L., Magram, G., Grissom, L.E., 1997. Chiari malformation and tonsillar ectopia in twin brothers and father with autosomal dominant spondylo-epiphyseal dysplasia tarda. *Skeletal Radiol.* 26, 131–133.
- Gripp, K.W., Zand, D.J., Demmer, L., Anderson, C.E., Dobyns, W.B., Zackai, E.H., Denenberg, E., Jenny, K., Stabley, D.L., Sol-Church, K., 2013. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am. J. Med. Genet. A* 161A, 2420–2430.
- Gunderson, C.H., Greenspan, R.H., Glaser, G.H., Lubs, H.A., 1967. The Klippel-Feil syndrome: genetic and clinical reevaluation of cervical fusion. *Medicine (Baltimore)* 46, 491–512.
- Gupta, A., Vitali, A.M., Rothstein, R., Cochrane, D.D., 2008. Resolution of syringomyelia and Chiari malformation after growth hormone therapy. *Childs Nerv Syst* 24, 1345–1348.
- Gutierrez, J., Sultan, S., Bagci, A., Rundek, T., Alperin, N., Elkind, M.S.V., Sacco, R.L., Wright, C.B., 2013. Circle of Willis configuration as a determinant of intracranial dolichoectasia. *Cerebrovasc. Dis.* 36, 446–453.
- Hamilton, J., Blaser, S., Daneman, D., 1998a. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 1609–1615.
- Hamilton, J., Chitayat, D., Blaser, S., Cohen, L.E., Phillips, J.A., 3rd, Daneman, D., 1998b. Familial growth hormone deficiency associated with MRI abnormalities. *Am. J. Med. Genet* 80, 128–132.
- Haouzi, P., Marchal, J., Alloui, E.M., Hannhart, B., Chalon, B., Braun, M., 2000. Corticospinal pathway and exercise hyperpnea: lessons from a patient with Arnold Chiari malformation. *Respir Physiol* 123, 13–22.
- Hara, H., Arakawa, H., 2005. Coexistence of neurofibromatosis 1 and chiari type I malformation: an unusual association. *J. Dermatol* 32, 34–37.
- Hara, M., Ichikawa, K., Minemura, K., Kobayashi, H., Suzuki, N., Sakurai, A., Nishii, Y., Hashizume, K., Ohtsuka, K., 1996. Acromegaly associated with Chiari-I malformation and polycystic ovary syndrome. *Intern. Med.* 35, 803–807.

- Harris, E.F., 1993. Size and form of the cranial base in isolated cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac. J* 30, 170–174.
- Hasan, I., Wapnick, S., Kutscher, M.L., Couldwell, W.T., 2002. Vertebral arterial dissection associated with Klippel-Feil syndrome in a child. *Childs Nerv Syst* 18, 67–70.
- Hauser, E.R., Watanabe, R.M., Duren, W.L., Bass, M.P., Langefeld, C.D., Boehnke, M., 2004. Ordered subset analysis in genetic linkage mapping of complex traits. *Genet. Epidemiol.* 27, 53–63.
- Heiss, J.D., Patronas, N., DeVroom, H.L., Shawker, T., Ennis, R., Kammerer, W., Eidsath, A., Talbot, T., Morris, J., Eskioglu, E., Oldfield, E.H., 1999. Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J. Neurosurg* 91, 553–562.
- Heliövaara, A., Hurmerinta, K., 2006. Craniofacial cephalometric morphology in children with CATCH 22 syndrome. *Orthod Craniofac Res* 9, 186–192.
- Hendrix, R.A., Bacon, C.K., Sclafani, A.P., 1992. Chiari-I malformation associated with asymmetric sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 21, 102–107.
- Henriques-Filho, P.S.A., Pratesi, R., 2008. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr* 66, 344–349.
- Henriques Filho, P.S.A., Pratesi, R., 2006. Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations types I and II. *Arq Neuropsiquiatr* 64, 619–623.
- Hentschel, S.J., Yen, K.G., Lang, F.F., 2005. Chiari I malformation and acute acquired comitant esotropia: case report and review of the literature. *J. Neurosurg* 102, 407–412.
- Herman, M.D., Cheek, W.R., Storrs, B.B., 1990. Two siblings with the Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg* 16, 183–184.
- Heuer, G.G., Gabel, B., Lemberg, P.S., Sutton, L.N., 2008. Chiari I malformation presenting with hearing loss: surgical treatment and literature review. *Childs Nerv Syst* 24, 1063–1066.
- Hilal, L., Hajaji, Y., Vie-Luton, M.-P., Ajaltouni, Z., Benazzouz, B., Chana, M., Chraïbi, A., Kadiri, A., Amselem, S., Sobrier, M.-L., 2008. Unusual phenotypic features in a patient with a novel splice mutation in the GHRHR gene. *Mol. Med* 14, 286–292.
- Hoffman, H.J., Hendrick, E.B., Humphreys, R.P., 1976. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction. *Childs Brain* 2, 145–155.
- Hoffman, H.J., Tucker, W.S., 1976. Cephalocranial disproportion. A complication of the treatment of hydrocephalus in children. *Childs Brain* 2, 167–176.
- Hofkes, S.K., Iskandar, B.J., Turski, P.A., Gentry, L.R., McCue, J.B., Haughton, V.M., 2007. Differentiation between symptomatic Chiari I malformation and asymptomatic tonsillar ectopia by using cerebrospinal fluid flow imaging: initial estimate of imaging accuracy. *Radiology* 245, 532–540.
- Hofmann, E., Warmuth-Metz, M., Bendszus, M., Solymosi, L., 2000. Phase-contrast MR imaging of the cervical CSF and spinal cord: volumetric motion analysis in patients with Chiari I malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 151–158.
- Holder-Espinasse, M., Winter, R.M., 2003. Type 1 Arnold-Chiari malformation and Noonan syndrome. A new diagnostic feature? *Clin. Dysmorphol* 12, 275.
- Holland, S.M., DeLeo, F.R., Elloumi, H.Z., Hsu, A.P., Uzel, G., Brodsky, N., Freeman, A.F., Demidowich, A., Davis, J., Turner, M.L., Anderson, V.L., Darnell, D.N., Welch, P.A., Kuhns, D.B., Frucht, D.M., Malech, H.L., Gallin, J.I., Kobayashi, S.D., Whitney, A.R., Voyich, J.M., Musser, J.M., Woellner, C., Schäffer, A.A., Puck, J.M., Grimbacher, B., 2007. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N. Engl. J. Med* 357, 1608–1619.
- Hopkins, T.E., Haines, S.J., 2003. Rapid development of Chiari I malformation in an infant with Seckel syndrome and craniosynostosis. Case report and review of the literature. *J. Neurosurg* 98, 1113–1115.
- Hosokawa, R., Urata, M., Han, J., Zehnaly, A., Bringas, P., Nonaka, K., Chai, Y., 2007. TGF-beta mediated Msx2 expression controls occipital somites-derived caudal region of skull development. *Dev. Biol.* 310, 140–153.
- Houle, M., Prinos, P., Iulianella, A., Bouchard, N., Lohnes, D., 2000. Retinoic acid regulation of Cdx1: an indirect mechanism for retinoids and vertebral specification. *Mol. Cell. Biol.* 20, 6579–6586.
- Houle, M., Sylvestre, J.-R., Lohnes, D., 2003. Retinoic acid regulates a subset of Cdx1 function in vivo. *Development* 130, 6555–6567.

- Huang, P.P., Constantini, S., 1994. "Acquired" Chiari I malformation. Case report. *J. Neurosurg.* 80, 1099–1102.
- Hullander, R.M., Bogard, T.D., Leivers, D., Moran, D., Dewan, D.M., 1992. Chiari I malformation presenting as recurrent spinal headache. *Anesth. Analg.* 75, 1025–1026.
- Hultman, C.S., Riski, J.E., Cohen, S.R., Burstein, F.D., Boydston, W.R., Hudgins, R.J., Grattan-Smith, D., Uhas, K., Simms, C., 2000. Chiari malformation, cervical spine anomalies, and neurologic deficits in velocardiofacial syndrome. *Plast. Reconstr. Surg.* 106, 16–24.
- Hunziker, E.B., Wagner, J., Zapf, J., 1994. Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J. Clin. Invest.* 93, 1078–1086.
- ICHD 2 International classification of headache disorders (second edition), n.d. . *Cephalalgia* 24 (suppl 1), 24–33.
- Iglesias-Osma, C., Gómez Sánchez, J.C., Suquia Múgica, B., Querol Prieto, R., de Portugal Alvarez, J., 1997. [Paget's disease of bone and basilar impression associated with an Arnold-Chiari type-1 malformation]. *An Med Interna* 14, 519–522.
- Imes, R.K., Quinn, T.A., 2001. Acute comitant esotropia in Chiari 1 malformation. *Ophthalmology* 108, 834.
- Inoue, M., Nakata, Y., Minami, S., Kitahara, H., Otsuka, Y., Isobe, K., Takaso, M., Tokunaga, M., Itabashi, T., Nishikawa, S., Moriya, H., 2003. Idiopathic scoliosis as a presenting sign of familial neurologic abnormalities. *Spine* 28, 40–45.
- Interlici, S., Montanari, E., Conrieri, M., Peretta, P., Genitori, L., Benso, L., 2000. A patient with early puberty associated with Chiari 1 malformation. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 13 Suppl 1, 849–851.
- International HapMap 3 Consortium, Altshuler, D.M., Gibbs, R.A., Peltonen, L., Altshuler, D.M., Gibbs, R.A., Peltonen, L., Dermitzakis, E., Schaffner, S.F., Yu, F., Peltonen, L., Dermitzakis, E., Bonnen, P.E., Altshuler, D.M., Gibbs, R.A., de Bakker, P.I.W., Deloukas, P., Gabriel, S.B., Gwilliam, R., Hunt, S., Inouye, M., Jia, X., Palotie, A., Parkin, M., Whittaker, P., Yu, F., Chang, K., Hawes, A., Lewis, L.R., Ren, Y., Wheeler, D., Gibbs, R.A., Muzny, D.M., Barnes, C., Darvishi, K., Hurles, M., Korn, J.M., Kristiansson, K., Lee, C., McCarroll, S.A., Nemesh, J., Dermitzakis, E., Keinan, A., Montgomery, S.B., Pollack, S., Price, A.L., Soranzo, N., Bonnen, P.E., Gibbs, R.A., Gonzaga-Jauregui, C., Keinan, A., Price, A.L., Yu, F., Anttila, V., Brodeur, W., Daly, M.J., Leslie, S., McVean, G., Moutsianas, L., Nguyen, H., Schaffner, S.F., Zhang, Q., Ghorri, M.J.R., McGinnis, R., McLaren, W., Pollack, S., Price, A.L., Schaffner, S.F., Takeuchi, F., Grossman, S.R., Shlyakhter, I., Hostetter, E.B., Sabeti, P.C., Adebamowo, C.A., Foster, M.W., Gordon, D.R., Licinio, J., Manca, M.C., Marshall, P.A., Matsuda, I., Ngare, D., Wang, V.O., Reddy, D., Rotimi, C.N., Royal, C.D., Sharp, R.R., Zeng, C., Brooks, L.D., McEwen, J.E., 2010. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature* 467, 52–58.
- Iranzo, A., Santamaría, J., 2005. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 28, 203–206.
- Ishikawa, M., Kikuchi, H., Fujisawa, I., Yonekawa, Y., 1988. Tonsillar herniation on magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 22, 77–81.
- Isik, N., Elmaci, I., Kaksi, M., Gokben, B., Isik, N., Celik, M., 2011. A new entity: Chiari Zero malformation and its surgical method. *Turk Neurosurg* 21, 264–268.
- Iskandar, B.J., Haughton, V., 2005. Age-related variations in peak cerebrospinal fluid velocities in the foramen magnum. *J. Neurosurg* 103, 508–511.
- Iskandar, B.J., Hedlund, G.L., Grabb, P.A., Oakes, W.J., 1998. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J. Neurosurg* 89, 212–216.
- Iskandar, B.J., Quigley, M., Haughton, V.M., 2004. Foramen magnum cerebrospinal fluid flow characteristics in children with Chiari I malformation before and after craniocervical decompression. *J. Neurosurg* 101, 169–178.
- Issaivanan, M., Virdi, V.S., Parmar, V.R., 2002. Subclavian artery supply disruption sequence-Klippel-Feil and Mobius anomalies. *Indian J Pediatr* 69, 441–442.
- Isu, T., Chono, Y., Iwasaki, Y., Koyanagi, I., Akino, M., Abe, H., Abumi, K., Kaneda, K., 1992. Scoliosis associated with syringomyelia presenting in children. *Childs Nerv Syst* 8, 97–100.
- Isu, T., Iwasaki, Y., Akino, M., Abe, H., 1990. Hydrosyringomyelia associated with a Chiari I malformation in children and adolescents. *Neurosurgery* 26, 591–596; discussion 596–597.
- Ito, Y., Yeo, J.Y., Chytil, A., Han, J., Bringas, P., Nakajima, A., Shuler, C.F., Moses, H.L., Chai, Y., 2003. Conditional inactivation of *Tgfb2* in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Development* 130, 5269–5280.

- Ivanez, V., Moreno, M., 1999. [Trigeminal neuralgia in children as the only manifestation of Chiari I malformation]. *Rev Neurol* 28, 485–487.
- Iwasaki, Y., Hida, K., Onishi, K., Nanba, R., 2000. Chiari malformation and syringomyelia in monozygotic twins: birth injury as a possible cause of syringomyelia—case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 40, 176–178.
- Jacobs-McDaniels, N.L., Albertson, R.C., 2011. Chd7 plays a critical role in controlling left-right symmetry during zebrafish somitogenesis. *Dev. Dyn.* 240, 2272–2280.
- James, C.G., Woods, A., Underhill, T.M., Beier, F., 2006. The transcription factor ATF3 is upregulated during chondrocyte differentiation and represses cyclin D1 and A gene transcription. *BMC Mol. Biol.* 7, 30.
- Jatavallabhula, N.S., Armstrong, J., Sgouros, S., Whitehouse, W., 2006. Spontaneous resolution of isolated Chiari I malformation. *Childs Nerv Syst* 22, 201–203.
- Jayarao, M., Sohl, K., Tanaka, T., 2015. Chiari malformation I and autism spectrum disorder: an underrecognized coexistence. *J Neurosurg Pediatr* 15, 96–100.
- Jennum, P., Borgeesen, S.E., 1989. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 95, 279–283.
- Johnson, G.D., Harbaugh, R.E., Lenz, S.B., 1994. Surgical decompression of Chiari I malformation for isolated progressive sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 15, 634–638.
- Jones, D.N., Davies, R., Sage, M.R., Hanieh, A., Morris, L., 1992. Assimilation of the atlas with associated syringomyelia and Chiari I malformation (Klippel-Feil type 2). *Australas Radiol* 36, 339–342.
- Jones, J., Wolf, S., 1998. Neuropathic shoulder arthropathy (Charcot joint) associated with syringomyelia. *Neurology* 50, 825–827.
- Kadom, N., Rosman, N.P., Jubouri, S., Trofimova, A., Egloff, A.M., Zein, W.M., 2015. Neuroimaging experience in pediatric Horner syndrome. *Pediatr Radiol* 45, 1535–1543.
- Kagami, M., Nagai, T., Fukami, M., Yamazawa, K., Ogata, T., 2007. Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24, 131–136.
- Kagawa, M., Jinnai, T., Matsumoto, Y., Kawai, N., Kunishio, K., Tamiya, T., Nagao, S., 2006. Chiari I malformation accompanied by assimilation of the atlas, Klippel-Feil syndrome, and syringomyelia: case report. *Surg Neurol* 65, 497–502; discussion 502.
- Kanpolat, Y., Unlu, A., Savas, A., Tan, F., 2001. Chiari Type I malformation presenting as glossopharyngeal neuralgia: case report. *Neurosurgery* 48, 226–228.
- Kaplan, K.M., Spivak, J.M., Bendo, J.A., 2005. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J* 5, 564–576.
- Kaplan, P., Kirschner, M., Watters, G., Costa, M.T., 1989. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatrics* 84, 895–899.
- Kaplan, Y., Oksuz, E., 2008a. Chronic migraine associated with the Chiari type 1 malformation. *Clin Neurol Neurosurg* 110, 818–822.
- Kaplan, Y., Oksuz, E., 2008b. Association between restless legs syndrome and Chiari type 1 malformation. *Clin Neurol Neurosurg* 110, 408–410.
- Karaca, E., Yuregir, O.O., Bozdogan, S.T., Aslan, H., Pehlivan, D., Jhangiani, S.N., Akdemir, Z.C., Gambin, T., Bayram, Y., Atik, M.M., Erdin, S., Muzny, D., Gibbs, R.A., Lupski, J.R., Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics, 2015. Rare variants in the notch signaling pathway describe a novel type of autosomal recessive Klippel-Feil syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 167^a, 2795–2799.
- Karagöz, F., Izgi, N., Kapıciyođlu Sencer, S., 2002. Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir (Wien)* 144, 165–171; discussion 171.
- Keefover, R., Sam, M., Bodensteiner, J., Nicholson, A., 1995. Hypersomnolence and pure central sleep apnea associated with the Chiari I malformation. *J. Child Neurol.* 10, 65–67.
- Keh, Y.S., Abernethy, L., Pettorini, B., 2013. Association between Noonan syndrome and Chiari I malformation: a case-based update. *Childs Nerv Syst* 29, 749–752.
- Kerrison, J.B., Biousse, V., Newman, N.J., 2000. Isolated Horner’s syndrome and syringomyelia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*

69, 131–132.

Khan, A.A., Bhatti, S.N., Khan, G., Ahmed, E., Aurangzeb, A., Ali, A., Khan, A., Afzal, S., 2010. Clinical and radiological findings in Arnold Chiari malformation. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 22, 75–78.

Kibar, Z., Capra, V., Gros, P., 2007. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. *Clin. Genet.* 71, 295–310.

Kim, I.-K., Wang, K.-C., Kim, I.-O., Cho, B.-K., 2010. Chiari 1.5 malformation : an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg Soc* 48, 375–379.

Kim, S.H., Lim, B.C., Chae, J.H., Kim, K.J., Hwang, Y.S., 2010. A case of Rubinstein-Taybi Syndrome with a CREB-binding protein gene mutation. *Korean J Pediatr* 53, 718–721.

Kochanski, A., Merritt, T.A., Gadzinowski, J., Jopek, A., 2013. The impact of assisted reproductive technologies on the genome and epigenome of the newborn. *J Neonatal Perinatal Med* 6, 101–108.

Koga, T., Abe, T., Noriyuki, H., Iwatani, N., Otsuka, T., 1998. Isolated partial growth hormone deficient short stature with syringomyelia not associated with birth injury. *Intern. Med* 37, 674–677.

Kohl, T., Hering, R., Heep, A., Schaller, C., Meyer, B., Greive, C., Bizjak, G., Buller, T., Van de Vondel, P., Gogarten, W., Bartmann, P., Knopfle, G., Gembruch, U., 2006. Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human--early clinical experience and potential. *Fetal. Diagn. Ther* 21, 185–193.

Kondoh, H., Takemoto, T., 2012. Axial stem cells deriving both posterior neural and mesodermal tissues during gastrulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 22, 374–380.

Konen, O., Armstrong, D., Clarke, H., Padfield, N., Weksberg, R., Blaser, S., 2008. C1-2 vertebral anomalies in 22q11.2 microdeletion syndrome. *Pediatr Radiol* 38, 766–771.

Kontaridis, M.I., Swanson, K.D., David, F.S., Barford, D., Neel, B.G., 2006. PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects. *J. Biol. Chem.* 281, 6785–6792.

Kopchick, J.J., 2016. Lessons learned from studies with the growth hormone receptor. *Growth Horm. IGF Res.* 28, 21–25.

Korf, B.R., Schneider, G., Poussaint, T.Y., 1999. Structural anomalies revealed by neuroimaging studies in the brains of patients with neurofibromatosis type 1 and large deletions. *Genet. Med* 1, 136–140.

Kornreich, L., Horev, G., Schwarz, M., Karmazyn, B., Laron, Z., 2002. Craniofacial and brain abnormalities in Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). *Eur. J. Endocrinol* 146, 499–503.

Kowal, L., Yahalom, C., Shuey, N.H., 2006. Chiari 1 malformation presenting as strabismus. *Binocul Vis Strabismus Q* 21, 18–26.

Kreiborg, S., Marsh, J.L., Cohen, M.M., Liversage, M., Pedersen, H., Skovby, F., Børgesen, S.E., Vannier, M.W., 1993. Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. *J Craniomaxillofac Surg* 21, 181–188.

Krishnakumar, P., Jisha, P., 2007. Congenital mirror movements in a child with Chiari type 1 malformation. *Indian Pediatr* 44, 152–153.

Krueger, K.D., Haughton, V.M., Hetzel, S., 2010. Peak CSF velocities in patients with symptomatic and asymptomatic Chiari I malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 1837–1841.

Kuether, T.A., Piatt, J.H., 1998. Chiari malformation associated with vitamin D-resistant rickets: case report. *Neurosurgery* 42, 1168–1171.

Kulkarni, M.L., Marakkanavar, S.N., Sushanth, S., Pradeep, N., Ashok, C., Balaji, M.D., Sajith, K.P., Srinivas, G., 2007. Osteopetrosis with Arnold Chiari malformation type I and brain stem compression. *Indian J Pediatr* 74, 412–415.

Kumar, A., Patni, A.H., Charbel, F., 2002. The Chiari I malformation and the neurotologist. *Otol. Neurotol* 23, 727–735.

Kumar, S., Verma, A., 2013. Holocord syrinx presenting as hemi anhidrosis. *Indian Dermatol Online J* 4, 109–111.

Kuroki, H., Inomata, N., Hamanaka, H., Higa, K., Chosa, E., Tajima, N., 2015. Two siblings with neuropathic scoliosis caused by Chiari malformation type I with syringomyelia. *J Orthop Sci* 20, 579–583.

Kurschel, S., Maier, R., Gellner, V., Eder, H.G., 2007. Chiari I malformation and intra-cranial hypertension: a case-based review. *Childs Nerv Syst* 23, 901–905.

- Kurup H, Lawrence T, Hargreaves D, 2005. Transient Quadripareisis following neck injury: presentation of a Chiari I malformation. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 15, 319–321.
- Kyoshima, K., Bogdanov, E.I., 2003. Spontaneous resolution of syringomyelia: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 53, 762–768; discussion 768–769.
- Laberge, L., Tremblay, R.E., Vitaro, F., Montplaisir, J., 2000. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 106, 67–74.
- Ladner, T.R., Dewan, M.C., Day, M.A., Shannon, C.N., Tomycz, L., Tulipan, N., Wellons, J.C., 2015a. Posterior odontoid process angulation in pediatric Chiari I malformation: an MRI morphometric external validation study. *J Neurosurg Pediatr* 16, 138–145.
- Ladner, T.R., Dewan, M.C., Day, M.A., Shannon, C.N., Tomycz, L., Tulipan, N., Wellons, J.C., 2015b. Evaluating the relationship of the pB-C2 line to clinical outcomes in a 15-year single-center cohort of pediatric Chiari I malformation. *J Neurosurg Pediatr* 15, 178–188.
- Lai, L., Bohnsack, B.L., Niederreither, K., Hirschi, K.K., 2003. Retinoic acid regulates endothelial cell proliferation during vasculogenesis. *Development* 130, 6465–6474.
- Lammer, E.J., Chen, D.T., Hoar, R.M., Agnish, N.D., Benke, P.J., Braun, J.T., Curry, C.J., Fernhoff, P.M., Grix, A.W., Lott, I.T., 1985. Retinoic acid embryopathy. *N. Engl. J. Med.* 313, 837–841.
- Lander, E., Kruglyak, L., 1995. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat. Genet.* 11, 241–247.
- Lapierre, O., Montplaisir, J., 1992. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 42, 1371–1374.
- Lapunzina, P., Gairí, A., Delicado, A., Mori, M.A., Torres, M.L. de, Goma, A., Navia, M., Pajares, I.L., 2004. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: report of six new patients and a review. *Am. J. Med. Genet. A* 130A, 45–51.
- Laufer, I., Engel, M., Feldstein, N., Souweidane, M.M., 2008. Chiari malformation presenting as a focal motor deficit. Report of two cases. *J Neurosurg Pediatr* 1, 392–395.
- Leal Filho, M.B., Dias-Tosta, E., Allan, N., Said, P., Mendonça, J.L., Henriques, F.G., 1992. [Hemifacial spasm and basilar impression associated with Arnold-Chiari deformity. Report of a case]. *Arq Neuropsiquiatr* 50, 387–390.
- Lee, J., Hida, K., Seki, T., Kitamura, J., Iwasaki, Y., 2003. Pierre-Robin syndrome associated with Chiari type I malformation. *Childs Nerv Syst* 19, 380–383.
- Lee, J.S., Byun, C.K., Kim, H., Lim, B.C., Hwang, H., Choi, J.E., Hwang, Y.S., Seong, M.-W., Park, S.S., Kim, K.J., Chae, J.-H., 2015. Clinical and mutational spectrum in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome: the spectrum of brain MRI abnormalities. *Brain Dev.* 37, 402–408.
- Legault, L., Gagnon, C., Lapointe, N., 2001. Growth hormone deficiency in Costello syndrome: a possible explanation for the short stature. *J. Pediatr.* 138, 151–152.
- Leikola, J., Koljonen, V., Valanne, L., Hukki, J., 2010. The incidence of Chiari malformation in nonsyndromic, single suture craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 26, 771–774.
- Lemar, H.J., Perloff, J.J., Merenich, J.A., 1994. Symptomatic Chiari-I malformation in a patient with acromegaly. *South. Med. J.* 87, 284–285.
- Lennerstrand, G., Gallo, J.E., 1990. Neuro-ophthalmological evaluation of patients with myelomeningocele and Chiari malformations. *Dev Med Child Neurol* 32, 415–422.
- Levine, D.N., 2004. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J. Neurol. Sci.* 220, 3–21.
- Lewis, A.R., Kline, L.B., Sharpe, J.A., 1996. Acquired esotropia due to Arnold-Chiari I malformation. *J Neuroophthalmol* 16, 49–54.
- Lewis, D.W., Dorbad, D., 2000. The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. *Headache* 40, 629–632.
- Lichtenstein BW, 1942. Distant neuroanatomic complications of sina bifida (spinal dysraphism).Hydrocephalus, Arnold-Chiari deformity, stenosis o the aqueduct of Silvius, etc.:pathogenesis and pathology. *Arch Neurol Psychiatry* 47, 195–214.

- Liebenberg, W.A., Georges, H., Demetriades, A.K., Hardwidge, C., 2005. Does posterior fossa decompression improve oculomotor and vestibulo-ocular manifestations in Chiari 1 malformation? *Acta Neurochir (Wien)* 147, 1239–1240; discussion 1240.
- Li, F., Yang, Y., Liu, Y., Li, Q., Zhu, S., 2012. Glossopharyngeal neuralgia as onset of Chiari type I malformation. *Headache* 52, 1576–1578.
- List CF, 1941. Neurologic syndromes accompanying developmental anomalies of occipital bone, atlas and axis. *Arch Neurol* 45, 577–616.
- Listernick, R., Tomita, T., 1991. Persistent crying in infancy as a presentation of Chiari type I malformation. *J. Pediatr.* 118, 567–569.
- Liu, F.-D., Zhao, R., Wang, S., Li, W.-T., Tao, X.-X., Sun, T., Shen, X.-L., Liu, J.-R., 2015. Repeated Transient Wallenberg's Syndrome: Probable Association with Ipsilateral Vertebral Artery Hypoplasia and Aortic Valve Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24, e205–207.
- Liu, T.M., Lee, E.H., 2013. Transcriptional regulatory cascades in Runx2-dependent bone development. *Tissue Eng Part B Rev* 19, 254–263.
- Loft, L.M., Ward, R.F., 1992. Hiccups. A case presentation and etiologic review. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 118, 1115–1119.
- Long, F., Ornitz, D.M., 2013. Development of the endochondral skeleton. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5, a008334.
- Loukas, M., Shayota, B.J., Oelhafen, K., Miller, J.H., Chern, J.J., Tubbs, R.S., Oakes, W.J., 2011. Associated disorders of Chiari Type I malformations: a review. *Neurosurg Focus* 31, E3.
- Machinis, K., Pantel, J., Netchine, I., Léger, J., Camand, O.J., Sobrier, M.L., Dastot-Le Moal, F., Duquesnoy, P., Abitbol, M., Czernichow, P., Amselem, S., 2001. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am. J. Hum. Genet.* 69, 961–968.
- Mahore, A., Shah, A., Nadkarni, T., Goel, A., 2010. Craniofrontonasal dysplasia associated with Chiari malformation. *J Neurosurg Pediatr* 5, 375–379.
- Maksymowicz, M., Raczyńska, K., 1997. [Optic symptoms in Arnold-Chiari syndrome]. *Klin Oczna* 99, 195–198.
- Malessa, R., Jörg, J., 1986. [Discordant syringomyelia twins in familial syringomyelia]. *Nervenarzt* 57, 422–426.
- Marín-Padilla, M., 1991. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *Can J Neurol Sci* 18, 153–169.
- Marin-Padilla, M., 1979. Notochordal-basichondrocranium relationships: abnormalities in experimental axial skeletal (dysraphic) disorders. *J Embryol Exp Morphol* 53, 15–38.
- Marin-Padilla, M., 1966. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J Embryol Exp Morphol* 15, 261–269.
- Marin-Padilla, M., Marin-Padilla, T.M., 1981. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J. Neurol. Sci* 50, 29–55.
- Marin, S.A., Skinner, C.R., Da Silva, V.F., 2010. Posterior fossa arachnoid cyst associated with Chiari I and syringomyelia. *Can J Neurol Sci* 37, 273–275.
- Markunas, C.A., Enterline, D.S., Dunlap, K., Soldano, K., Cope, H., Stajich, J., Grant, G., Fuchs, H., Gregory, S.G., Ashley-Koch, A.E., 2014a. Genetic evaluation and application of posterior cranial fossa traits as endophenotypes for Chiari type I malformation. *Ann. Hum. Genet.* 78, 1–12.
- Markunas, C.A., Lock, E., Soldano, K., Cope, H., Ding, C.-K.C., Enterline, D.S., Grant, G., Fuchs, H., Ashley-Koch, A.E., Gregory, S.G., 2014b. Identification of Chiari Type I Malformation subtypes using whole genome expression profiles and cranial base morphometrics. *BMC Med Genomics* 7, 39.
- Markunas, C.A., Soldano, K., Dunlap, K., Cope, H., Asiimwe, E., Stajich, J., Enterline, D., Grant, G., Fuchs, H., Gregory, S.G., Ashley-Koch, A.E., 2013. Stratified whole genome linkage analysis of Chiari type I malformation implicates known Klippel-Feil syndrome genes as putative disease candidates. *PLoS ONE* 8, e61521.
- Markunas, C.A., Tubbs, R.S., Moftakhar, R., Ashley-Koch, A.E., Gregory, S.G., Oakes, W.J., Speer, M.C., Iskandar, B.J., 2012. Clinical, radiological, and genetic similarities between patients with Chiari Type I and Type 0 malformations. *J Neurosurg Pediatr* 9, 372–378.

- Martínez-Lage, J.F., Almagro, M.J., Ros de San Pedro, J., Ruiz-Espejo, A., Felipe-Murcia, M., 2007. Regression of syringomyelia and tonsillar herniation after posterior fossa arachnoid cyst excision. Case report and literature review. *Neurocirugia (Astur)* 18, 227–231.
- Martínez-Lage, J.F., Guillén-Navarro, E., Almagro, M.-J., Felipe-Murcia, M., López López-Guerrero, A., Galarza, M., 2010. Hydrocephalus and Chiari type 1 malformation in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a case-based update. *Childs Nerv Syst* 26, 13–18.
- Martinot, A., Hue, V., Leclerc, F., Vallee, L., Closset, M., Pruvo, J.P., 1993. Sudden death revealing Chiari type 1 malformation in two children. *Intensive Care Med* 19, 73–74.
- Martins, H.A. de L., Ribas, V.R., Lima, M.D.C., Oliveira, D.A. de, Viana, M.T., Ribas, K.H. dos S., Valença, M.M., 2010. Headache precipitated by Valsalva maneuvers in patients with congenital Chiari I malformation. *Arq Neuropsiquiatr* 68, 406–409.
- Marzuillo, P., Grandone, A., Coppola, R., Cozzolino, D., Festa, A., Messa, F., Luongo, C., Del Giudice, E.M., Perrone, L., 2013. Novel cAMP binding protein-BP (CREBBP) mutation in a girl with Rubinstein-Taybi syndrome, GH deficiency, Arnold Chiari malformation and pituitary hypoplasia. *BMC Med. Genet.* 14, 28.
- Massey, S.L., Buland, J., Hauber, S., Piatt, J., Goraya, J., Faerber, E., Valencia, I., 2011. Acute VI nerve palsy in a 4 year-old girl with Chiari I malformation and pontomedullary extension of syringomyelia: Case report and review of the literature. *Eur. J. Paediatr. Neurol* 15, 303–309.
- Massimi, L., Della Pepa, G.M., Tamburrini, G., Di Rocco, C., 2011a. Sudden onset of Chiari malformation Type I in previously asymptomatic patients. *J Neurosurg Pediatr* 8, 438–442.
- Massimi, L., Peraio, S., Peppucci, E., Tamburrini, G., Di Rocco, C., 2011b. Section of the filum terminale: is it worthwhile in Chiari type I malformation? *Neurol Sci.* 32, S349-351.
- Matsuoka, T., Ahlberg, P.E., Kessar, N., Iannarelli, P., Dennehy, U., Richardson, W.D., McMahon, A.P., Koentges, G., 2005. Neural crest origins of the neck and shoulder. *Nature* 436, 347–355.
- Maugans, T., Hochwalt, C., Gonzales, G., Geller, J., 2011. Progressive development of Chiari I malformation in a child with trilateral retinoblastoma and acquired growth hormone deficiency. *Pediatr Neurosurg* 47, 464–465.
- Mavinkurve, G.G., Sciubba, D., Amundson, E., Jallo, G.I., 2005. Familial Chiari type I malformation with syringomyelia in two siblings: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 21, 955–959.
- McCarthy, J.G., Reid, C.A., 1980. Craniofacial synostosis in association with vitamin D--resistant rickets. *Ann Plast Surg* 4, 149–153.
- McGaughran, J., Aftimos, S., Jefferies, C., Winship, I., 2001. Clinical phenotypes of nine cases of Kabuki syndrome from New Zealand. *Clin. Dysmorphol* 10, 257–262.
- McGirt, M.J., Nimjee, S.M., Floyd, J., Bulsara, K.R., George, T.M., 2005. Correlation of cerebrospinal fluid flow dynamics and headache in Chiari I malformation. *Neurosurgery* 56, 716–721; discussion 716–721.
- McGirt, M.J., Nimjee, S.M., Fuchs, H.E., George, T.M., 2006. Relationship of cine phase-contrast magnetic resonance imaging with outcome after decompression for Chiari I malformations. *Neurosurgery* 59, 140–146; discussion 140–146.
- McLone, D.G., Knepper, P.A., 1989. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci* 15, 1–12.
- McMahon, J.A., Takada, S., Zimmerman, L.B., Fan, C.M., Harland, R.M., McMahon, A.P., 1998. Noggin-mediated antagonism of BMP signaling is required for growth and patterning of the neural tube and somite. *Genes Dev.* 12, 1438–1452.
- McMillan, H.J., Sell, E., Nzau, M., Ventureyra, E.C.G., 2011. Chiari 1 malformation and holocord syringomyelia presenting as abrupt onset foot drop. *Childs Nerv Syst* 27, 183–186.
- Meadows, J., Kraut, M., Guarnieri, M., Haroun, R.I., Carson, B.S., 2000. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 92, 920–926.
- Medvedev, P., Stanciu, M., Brudno, M., 2009. Computational methods for discovering structural variation with next-generation sequencing. *Nat. Methods* 6, S13–20.
- Melsen B, 1974. The cranial base. *Acta Odontol Scand* 32, 62.
- Menezes, A.H., 2008. Craniocervical developmental anatomy and its implications. *Childs Nerv Syst* 24, 1109–1122.

- Menshawi, K., Mohr, J.P., Gutierrez, J., 2015. A Functional Perspective on the Embryology and Anatomy of the Cerebral Blood Supply. *J Stroke* 17, 144–158.
- Mercuri, E., Atkinson, J., Braddick, O., Rutherford, M.A., Cowan, F.M., Counsell, S.J., Dubowitz, L.M., Bydder, G., 1997. Chiari I malformation in asymptomatic young children with Williams syndrome: clinical and MRI study. *Eur. J. Paediatr. Neurol* 1, 177–181.
- Merello, E., Tattini, L., Magi, A., Accogli, A., Piatelli, G., Pavanello, M., Tortora, D., Cama, A., Kibar, Z., Capra, V., De Marco, P., 2017. Exome sequencing of two Italian pedigrees with non-isolated Chiari malformation type I reveals candidate genes for craniofacial development. *Eur. J. Hum. Genet.* 25, 952–959.
- Mesiwala, A.H., Shaffrey, C.I., Gruss, J.S., Ellenbogen, R.G., 2001. Atypical hemifacial microsomia associated with Chiari I malformation and syrinx: further evidence indicating that chiari I malformation is a disorder of the paraaxial mesoderm. Case report and review of the literature. *J. Neurosurg* 95, 1034–1039.
- Miki, T., Ito, H., Kawai, H., Nakanishi, T., 1999. [Chiari malformation (type I) associated with bilateral abducens nerve palsy: case report]. *No Shinkei Geka* 27, 1037–1042.
- Mikulis, D.J., Diaz, O., Egglin, T.K., Sanchez, R., 1992. Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: preliminary report. *Radiology* 183, 725–728.
- Milhorat, T.H., Bolognese, P.A., Nishikawa, M., Francomano, C.A., McDonnell, N.B., Roonprapunt, C., Kula, R.W., 2009. Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome: preliminary results of sectioning filum terminale. *Surg Neurol* 72, 20–35.
- Milhorat, T.H., Bolognese, P.A., Nishikawa, M., McDonnell, N.B., Francomano, C.A., 2007. Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* 7, 601–609.
- Milhorat, T.H., Chou, M.W., Trinidad, E.M., Kula, R.W., Mandell, M., Wolpert, C., Speer, M.C., 1999. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 44, 1005–1017.
- Milhorat, T.H., Nishikawa, M., Kula, R.W., Dlugacz, Y.D., 2010. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. *Acta Neurochir (Wien)* 152, 1117–1127.
- Miller, J.H., Limbrick, D.D., Callen, M., Smyth, M.D., 2008. Spontaneous resolution of Chiari malformation Type I in monozygotic twins. *J Neurosurg Pediatr* 2, 317–319.
- Mimura, T., Asajima, S., Saruhashi, Y., Matsusue, Y., 2004. A case of Arnold-Chiari syndrome with flaccid paralysis and huge syringomyelia. *Spinal Cord* 42, 541–544.
- Miralbés Terraza, S., García Oguiza, A., López Pisón, J., Sáenz Moreno, I., Jiménez Escobar, V., Peña Segura, J.L., Marco Rived, A., 2008. [Central sleep apnea syndrome as the first sign of type I Chiari malformation]. *An Pediatr (Barc)* 68, 277–281.
- Miró, X., Zhou, X., Boretius, S., Michaelis, T., Kubisch, C., Alvarez-Bolado, G., Gruss, P., 2009. Haploinsufficiency of the murine polycomb gene *Suz12* results in diverse malformations of the brain and neural tube. *Dis Model Mech* 2, 412–418.
- Miura, S., Davis, S., Klingensmith, J., Mishina, Y., 2006. BMP signaling in the epiblast is required for proper recruitment of the prospective paraxial mesoderm and development of the somites. *Development* 133, 3767–3775.
- Moeschler, J.B., Shevell, M., Committee on Genetics, 2014. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 134, e903–918.
- Molina, F.J., Tarongí, S., 2002. [Raeder's paratrigeminal syndrome as manifestation of the Chiari malformation]. *Neurologia* 17, 62–63.
- Mølsted, K., Kjaer, I., Dahl, E., 1995. Cranial base in newborns with complete cleft lip and palate: radiographic study. *Cleft Palate Craniofac. J* 32, 199–205.
- Moncho, D., Poca, M.A., Minoves, T., Ferré, A., Cañas, V., Sahuquillo, J., 2017. Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? *J. Neurosurg.* 126, 606–619.
- Moncho, D., Poca, M.-A., Minoves, T., Ferré, A., Rahnama, K., Sahuquillo, J., 2015. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in relation to clinical and neuroimaging findings in Chiari type 1 malformation. *J Clin Neurophysiol* 32, 130–138.
- Monsoro-Burq, A.-H., 2005. Sclerotome development and morphogenesis: when experimental embryology meets genetics. *Int. J. Dev. Biol.* 49, 301–308.

- Montgomery-Downs, H.E., O'Brien, L.M., Gulliver, T.E., Gozal, D., 2006. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 117, 741–753.
- Monzillo, P., Nemoto, P., Costa, A., Rocha, A.J., 2007. Paroxysmal hemicrania-tic and Chiari I malformation: an unusual association. *Cephalalgia* 27, 1408–1412.
- Moore, D.F., Ye, F., Schiffmann, R., Butman, J.A., 2003. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 1096–1101.
- Moore, H.E., Moore, K.R., 2014. Magnetic resonance imaging features of complex Chiari malformation variant of Chiari I malformation. *Pediatr Radiol* 44, 1403–1411.
- Morgan, D., Williams, B., 1992. Syringobulbia: a surgical appraisal. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 55, 1132–1141.
- Mori O, Mukai E, 1990. Pituitary dwarfism and syringomyelia. *Pediatr Jpn* 31, 1213–1219.
- Morota, N., Ihara, S., 2008. Postnatal ascent of the cerebellar tonsils in Chiari malformation Type II following surgical repair of myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr* 2, 188–193.
- Mueller, D.M., Oro', J., 2005. Chiari I malformation with or without syringomyelia and pregnancy: case studies and review of the literature. *Am J Perinatol* 22, 67–70.
- Mukerji, N., Newman, P., Nath, F.P., 2010. Hemifacial spasm as a feature of Chiari malformation: case report. *Neurosurgery* 67, E1826–1830; discussion E1830.
- Müller, F., O'Rahilly, R., 2003. Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. *J. Anat.* 203, 297–315.
- Müller, F., O'Rahilly, R., 1994. Occipitocervical segmentation in staged human embryos. *J. Anat.* 185 (Pt 2), 251–258.
- Murphy, R.L., Tubbs, R.S., Grabb, P.A., Oakes, W.J., 2007. Chiari I malformation and idiopathic growth hormone deficiency in sibs: report of three cases. *Childs Nerv Syst* 23, 1221–1223.
- Murray, C., Seton, C., Prelog, K., Fitzgerald, D.A., 2006. Arnold Chiari type I malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. *Arch. Dis. Child.* 91, 342–343.
- Mushtaq, T., Bijman, P., Ahmed, S.F., Farquharson, C., 2004. Insulin-like growth factor-I augments chondrocyte hypertrophy and reverses glucocorticoid-mediated growth retardation in fetal mice metatarsal cultures. *Endocrinology* 145, 2478–2486.
- Muthukumar, N., Christopher, J., 2013. Spontaneous resolution of Chiari I malformation and associated syringomyelia following parturition. *Acta Neurochir (Wien)* 155, 817–818.
- Naftel, R.P., Tubbs, R.S., Menendez, J.Y., Oakes, W.J., 2013. Progression of Chiari I malformations while on growth hormone replacement: a report of two cases. *Childs Nerv Syst* 29, 2291–2294.
- Nagib, M.G., 1994. An approach to symptomatic children (ages 4-14 years) with Chiari type I malformation. *Pediatr Neurosurg* 21, 31–35.
- Natarajan, A., Yassa, J.G., Burke, D.P., Fernandes, J.A., 2005. Not all cases of neck pain with/without torticollis are benign: unusual presentations in a paediatric accident and emergency department. *Emerg Med J* 22, 646–649.
- Nathadwarawala, K.M., Richards, C.A., Lawrie, B., Thomas, G.O., Wiles, C.M., 1992. Recurrent aspiration due to Arnold-Chiari type I malformation. *BMJ* 304, 565–566.
- Needleman, J.P., Panitch, H.B., Bierbrauer, K.S., Schidlow, D.V., 2000. Chiari type I malformation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol* 30, 490–492.
- Newhouse, B.J., Kuczkowski, K.M., 2007. Uneventful epidural labor analgesia and vaginal delivery in a parturient with Arnold-Chiari malformation type I and sickle cell disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 275, 311–313.
- Ng, S.B., Turner, E.H., Robertson, P.D., Flygare, S.D., Bigham, A.W., Lee, C., Shaffer, T., Wong, M., Bhattacharjee, A., Eichler, E.E., Bamshad, M., Nickerson, D.A., Shendure, J., 2009. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 461, 272–276.
- Niederreither, K., Dollé, P., 2008. Retinoic acid in development: towards an integrated view. *Nat. Rev. Genet.* 9, 541–553.
- Nishikawa, M., Sakamoto, H., Hakuba, A., Nakanishi, N., Inoue, Y., 1997. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric

- study of the posterior cranial fossa. *J. Neurosurg* 86, 40–47.
- Nishizaki, T., Tamaki, N., Nishida, Y., Matsumoto, S., 1985. Bilateral internuclear ophthalmoplegia due to hydrocephalus: a case report. *Neurosurgery* 17, 822–825.
- Nogués, M.A., Benarroch, E., 2008. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *Neurologist* 14, 273–288.
- Nogués, M., Cammarota, A., Leiguarda, R., Rivero, A., Pardal, A., Encabo, H., 2000. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov. Disord.* 15, 113–119.
- Nogués, M., Gené, R., Benarroch, E., Leiguarda, R., Calderón, C., Encabo, H., 1999. Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology* 52, 1777–1783.
- Noudel, R., 2009. Response. *J. Neurosurg* 111, 1043–1045.
- Noudel, R., Jovenin, N., Eap, C., Scherpereel, B., Pierot, L., Rousseaux, P., 2009. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. *Clinical article. J. Neurosurg* 111, 1046–1052.
- Novegno, F., Caldarelli, M., Massa, A., Chieffo, D., Massimi, L., Pettorini, B., Tamburrini, G., Di Rocco, C., 2008. The natural history of the Chiari Type I anomaly. *J Neurosurg Pediatr* 2, 179–187.
- Oakes, C.C., Smiraglia, D.J., Plass, C., Trasler, J.M., Robaire, B., 2003. Aging results in hypermethylation of ribosomal DNA in sperm and liver of male rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 1775–1780.
- Obuchowska, I., Mariak, Z., 2009. [Internuclear ophthalmoplegia—causes, symptoms and management]. *Klin Oczna* 111, 165–167.
- Oertel, M., Kästner, S., Winking, M., Böker, D.-K., Deinsberger, W., 2006. Chiari malformation type I with concomitant persistent trigeminal artery -- report of an unusual case and a review of the current literature. *Zentralbl. Neurochir.* 67, 30–35.
- O'Grady, M.J., Cody, D., 2011. Symptomatic Chiari I malformation after initiation of growth hormone therapy. *J. Pediatr.* 158, 686.
- Oldfield, E.H., Muraszko, K., Shawker, T.H., Patronas, N.J., 1994. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J. Neurosurg* 80, 3–15.
- Olsen, B.R., Reginato, A.M., Wang, W., 2000. Bone development. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16, 191–220.
- Osuagwu, F.C., Lazareff, J.A., Rahman, S., Bash, S., 2006. Chiari I anatomy after ventriculoperitoneal shunting: posterior fossa volumetric evaluation with MRI. *Childs Nerv Syst* 22, 1451–1456.
- Otsuka, F., Inagaki, K., Suzuki, J., Ogura, T., Makino, H., 2004. Skull Paget's disease developing into Chiari malformation. *Endocr. J* 51, 391–392.
- Owler, B.K., Halmagyi, G.M., Brennan, J., Besser, M., 2004. Syringomyelia with Chiari malformation; 3 unusual cases with implications for pathogenesis. *Acta Neurochir (Wien)* 146, 1137–1143; discussion 1143.
- Paksoy, Y., SEker, M., Kalkan, E., 2004. Klippel-Feil syndrome associated with persistent trigeminal artery. *Spine* 29, E193–196.
- Pandey, A., Robinson, S., Cohen, A.R., 2001. Cerebellar fits in children with Chiari I malformation. *Neurosurg Focus* 11, E4.
- Pannullo, S.C., Reich, J.B., Krol, G., Deck, M.D., Posner, J.B., 1993. MRI changes in intracranial hypotension. *Neurology* 43, 919–926.
- Papanastassiou, A.M., Schwartz, R.B., Friedlander, R.M., 2008. Chiari I malformation as a cause of trigeminal neuralgia: case report. *Neurosurgery* 63, E614–615; discussion E615.
- Papasozomenos, S., Roessmann, U., 1981. Respiratory distress and Arnold-Chiari malformation. *Neurology* 31, 97–100.
- Paradis, R.W., Sax, D.S., 1972. Familial basilar impression. *Neurology* 22, 554–560.
- Pardo Muñoz, A., Reche Sainz, J.A., Sanz López, A., Díaz Orro, B., Lorenzo, G., Sanmillán, J., 2002. [A case of papilledema and Arnold-Chiari type I malformation]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 77, 449–453.
- Parfitt, S.E., Roth, C.K., 2015. Chiari malformation in pregnancy. *Nurs Womens Health* 19, 177–181.
- Parker, E.A., Hegde, A., Buckley, M., Barnes, K.M., Baron, J., Nilsson, O., 2007. Spatial and temporal regulation of GH-IGF-related gene expression in growth plate cartilage. *J. Endocrinol.* 194, 31–40.

- Parker, J.D., Broberg, J.C., Napolitano, P.G., 2002. Maternal Arnold-Chiari type I malformation and syringomyelia: a labor management dilemma. *Am J Perinatol* 19, 445–450.
- Parsley, L., Bellus, G., Handler, M., Tsai, A.C.-H., 2011. Identical twin sisters with Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari malformations and syrinx. *Am. J. Med. Genet. A* 155A, 2766–2770.
- Pascual, J., Oterino, A., Berciano, J., 1992. Headache in type I Chiari malformation. *Neurology* 42, 1519–1521.
- Pasupuleti, D.V., Vedre, A., 2005. Postural orthostatic tachycardia warrants investigation of Chiari I malformation as a possible cause. *Cardiology* 103, 55–56.
- Patel, A.J., Raol, V.H., Jea, A., 2011. Rare association between cystic fibrosis, Chiari I malformation, and hydrocephalus in a baby: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 5, 366.
- Payner, T.D., Prenger, E., Berger, T.S., Crone, K.R., 1994. Acquired Chiari malformations: incidence, diagnosis, and management. *Neurosurgery* 34, 429–434; discussion 434.
- Pedersen, R.A., Troost, B.T., Abel, L.A., Zorub, D., 1980. Intermittent downbeat nystagmus and oscillopsia reversed by suboccipital craniectomy. *Neurology* 30, 1239–1242.
- Peever, J., Luppi, P.-H., Montplaisir, J., 2014. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci.* 37, 279–288.
- Peiris, A., Ball, M.J., 1982. Chiari (type 1) malformation and syringomyelia in a patient with Noonan's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 45, 753–754.
- Pellanda, N., Mojon, D., 2005. [Arnold-Chiari I malformation: three unusual manifestations]. *Klin Monbl Augenheilkd* 222, 218–221.
- Peñarrocha, M., Okeson, J.P., Peñarrocha, M.S., Angeles Cervelló, M., 2001. Orofacial pain as the sole manifestation of syringobulbia-syringomyelia associated with Arnold-Chiari malformation. *J Orofac Pain* 15, 170–173.
- Penfield W, Coburn D, 1938. Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. *Arch Neurol Psychiatry* 40, 328–336.
- Pérez-Garrigues, H., Yaya, R., López-Arlandis, J., Burguera, J.A., Morera, C., Alamar, A., Grau, E., 1991. [Oculographic findings in the Arnold-Chiari malformation type I]. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 18, 479–490.
- Pettorini, B.L., Oesman, C., Magdum, S., 2010. New presenting symptoms of Chiari I malformation: report of two cases. *Childs Nerv Syst* 26, 399–402.
- Pilon, A., Rhee, P., Newman, T., Messner, L., 2007. Bilateral abducens palsies and facial weakness as initial manifestations of a Chiari I malformation. *Optom Vis Sci* 84, 936–940.
- Pirinen, S., Majurin, A., Lenko, H.L., Koski, K., 1994. Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol* 14, 144–152.
- Plaza Mayor, G., Báron Rubio, M., Herraiz Puchol, C., López Lafuente, J., Aparicio Fernández, J.M., 2006. [Neuro-otological manifestations as presentation of type I Chiari malformation]. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 33, 613–622.
- Pober, B.R., Filiano, J.J., 1995. Association of Chiari I malformation and Williams syndrome. *Pediatr. Neurol* 12, 84–88.
- Pohl, E., Aykut, A., Beleggia, F., Karaca, E., Durmaz, B., Keupp, K., Arslan, E., Palamar, M., Onay, M.P., Yigit, G., Özkinay, F., Wollnik, B., 2013. A hypofunctional PAX1 mutation causes autosomal recessively inherited otofaciocervical syndrome. *Hum. Genet.* 132, 1311–1320.
- Pollack, I.F., Pang, D., Kocoshis, S., Putnam, P., 1992. Neurogenic dysphagia resulting from Chiari malformations. *Neurosurgery* 30, 709–719.
- Prats, J.M., Garaizar, C., 1994. Duane retraction syndrome associated with Chiari I malformation. *Pediatr. Neurol* 10, 340.
- Pucarelli, I., Accardo, F., Tarani, L., Demiraj, V., Segni, M., Pasquino, A.M., 2010. Precocious puberty in two girls with Chiari I malformation: a contribution to a larger use of brain MRI in the diagnosis of central precocious puberty. *Minerva Pediatr.* 62, 315–317.
- Puget, S., Kondageski, C., Wray, A., Boddaert, N., Roujeau, T., Di Rocco, F., Zerah, M., Sainte-Rose, C., 2007. Chiari-like tonsillar herniation associated with intracranial hypotension in Marfan syndrome. Case report. *J. Neurosurg.* 106, 48–52.

- Pujol, J., Roig, C., Capdevila, A., Pou, A., Martí-Vilalta, J.L., Kulisevsky, J., Escartín, A., Zannoli, G., 1995. Motion of the cerebellar tonsils in Chiari type I malformation studied by cine phase-contrast MRI. *Neurology* 45, 1746–1753.
- Purkiss, S.B., Driscoll, B., Cole, W.G., Alman, B., 2002. Idiopathic scoliosis in families of children with congenital scoliosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 27–31.
- Putnam, P.E., Orenstein, S.R., Pang, D., Pollack, I.F., Proujansky, R., Kocoshis, S.A., 1992. Cricopharyngeal dysfunction associated with Chiari malformations. *Pediatrics* 89, 871–876.
- Quebada, P.B., Duhaime, A.-C., 2005. Chiari malformation Type I and a dolichoodontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. *J. Neurosurg* 103, 567–570.
- Quigley, M.F., Iskandar, B., Quigley, M.E., Nicosia, M., Haughton, V., 2004. Cerebrospinal fluid flow in foramen magnum: temporal and spatial patterns at MR imaging in volunteers and in patients with Chiari I malformation. *Radiology* 232, 229–236.
- Rabec, C., Laurent, G., Baudouin, N., Merati, M., Massin, F., Foucher, P., Brondel, L., Reybet-Degat, O., 1998. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. *Eur. Respir. J.* 12, 1482–1485.
- Rafia, S., Pascual-Castroviejo, I., 2001. [Syringohydromyelia. Report of a case which resolved spontaneously]. *Rev Neurol* 32, 635–637.
- Rakheja, D., Xu, Y., Burns, D.K., Veltkamp, D.L., Margraf, L.R., 2003. Cystic fibrosis and Chiari type I malformation: autopsy study of two infants with a rare association. *Pediatr. Dev. Pathol* 6, 88–93.
- Raouf, A., Seth, A., 2000. Ets transcription factors and targets in osteogenesis. *Oncogene* 19, 6455–6463.
- Ravindra, V.M., Neil, J.A., Mazur, M.D., Park, M.S., Couldwell, W.T., Taussky, P., 2015. Motion-related vascular abnormalities at the craniocervical junction: illustrative case series and literature review. *Neurosurg Focus* 38, E6.
- Reinker, K.A., Stevenson, D.A., Tsung, A., 2011. Orthopaedic conditions in Ras/MAPK related disorders. *J Pediatr Orthop* 31, 599–605.
- Rekate, H.L., Nadkarni, T.D., Teaford, P.A., Wallace, D., 1999. Brainstem dysfunction in chiari malformation presenting as profound hypoglycemia: presentation of four cases, review of the literature, and conjecture as to mechanism. *Neurosurgery* 45, 386–391.
- Ricchetti, E.T., Hosalkar, H.S., Gholve, P.A., Cameron, D.B., Drummond, D.S., 2008. Advanced imaging of the cervical spine and spinal cord in 22q11.2 deletion syndrome: age-matched, double-cohort, controlled study. *J Child Orthop* 2, 333–341.
- Ricchetti, E.T., States, L., Hosalkar, H.S., Tamai, J., Maisenbacher, M., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Drummond, D.S., 2004. Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 86-A, 1751–1760.
- Richtsmeier, J.T., 1987. Comparative study of normal, Crouzon, and Apert craniofacial morphology using finite element scaling analysis. *Am. J. Phys. Anthropol.* 74, 473–493.
- Ricke, T.L., Mancao, M.Y., Savells, K.L., Martino, A.M., 2008. An unusual cause for gait disturbance in a child. *Clin Pediatr (Phila)* 47, 711–714.
- Rijken, B.F.M., Lequin, M.H., Van Veelen, M.-L.C., de Rooi, J., Mathijssen, I.M.J., 2015. The formation of the foramen magnum and its role in developing ventriculomegaly and Chiari I malformation in children with craniosynostosis syndromes. *J Craniomaxillofac Surg.* 43, 1042-1048.
- Robenek, M., Kloska, S.P., Husstedt, I.W., 2006. Evidence of familial syringomyelia in discordant association with Chiari type I malformation. *Eur. J. Neurol.* 13, 783–785.
- Rodman, T., Resnick, M.E., Berkowitz, R.D., Fennelly, J.F., Olivia, J., 1962. Alveolar hypoventilation due to involvement of the respiratory center by obscure disease of the central nervous system. *Am. J. Med.* 32, 208–217.
- Rodrigues, V.J., Elsayed, S., Loeys, B.L., Dietz, H.C., Yousem, D.M., 2009. Neuroradiologic manifestations of Loeys-Dietz syndrome type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 1614–1619.
- Rosman, N.P., Adhami, S., Mannheim, G.B., Katz, N.P., Klucznik, R.P., Muriello, M.A., 2003. Basilar artery occlusion in children: misleading presentations, “locked-in” state, and diagnostic importance of accompanying vertebral artery occlusion. *J. Child Neurol.* 18, 450–462.
- Ross, C.A., Curnes, J.T., Greenwood, R.S., 1987. Recurrent vertebrobasilar embolism in an infant with Klippel-Feil anomaly. *Pediatr. Neurol.* 3, 181–183.

- Rousseaux, M., Salomez, J.L., Petit, H., 1983. [Syncope and transitory neurologic manifestations revealing cervico-occipital joint malformations. Evidence of a vascular mechanism]. *Sem Hop* 59, 729–732.
- Royal, S.A., Tubbs, R.S., D'Antonio, M.G., Rauzzino, M.J., Oakes, W.J., 2002. Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 23, 724–729.
- Royo-Salvador, M.B., 1996. [Syringomyelia, scoliosis and idiopathic Arnold-Chiari malformations: a common etiology]. *Rev Neurol* 24, 937–959.
- Royo-Salvador, M.B., Solé-Llenas, J., Doménech, J.M., González-Adrio, R., 2005. Results of the section of the filum terminale in 20 patients with syringomyelia, scoliosis and Chiari malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 147, 515–523; discussion 523.
- Ruff, M.E., Oakes, W.J., Fisher, S.R., Spock, A., 1987. Sleep apnea and vocal cord paralysis secondary to type I Chiari malformation. *Pediatrics* 80, 231–234.
- Ruiz-Juretschke, F., García-Leal, R., Garcia-Duque, S., Panadero, T., Aracil, C., 2012. Glossopharyngeal neuralgia in the context of a Chiari type I malformation. *J Clin Neurosci* 19, 614–616.
- Rusakow, L.S., Guarín, M., Lyon, R.M., Splaingard, M.L., 1995. Syringomyelia and chiari malformation presenting as scoliosis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 19, 317–318.
- Russell, L.J., Weaver, D.D., Bull, M.J., 1981. The axial mesodermal dysplasia spectrum. *Pediatrics* 67, 176–182.
- Ruzic-Barsic, A., Kovacic, S., Mijatovic, D., Miletic, D., Antulov, R., 2015. Coexistence of left internal carotid agenesis, klippel-feil syndrome and postaxial polydactyly. *Pol J Radiol* 80, 128–130.
- Rydell, R.E., Pulec, J.L., 1971. Arnold-Chiari malformation. Neuro-otologic symptoms. *Arch Otolaryngol* 94, 8–12.
- Sackett, J.F., Hausserman, S.A., Okagaki, H.I., Breed, A.L., 1977. Myelography with metrizamide in intraspinal and spinal abnormalities. *Acta Radiol Suppl* 355, 135–140.
- Sahuquillo, J., Poca, M.A., 1998. [Current surgical treatment of Chiari type I malformation and Chiari I-syringomyelia complex]. *Neurologia* 13, 223–245.
- Saindane, A.M., Bruce, B.B., Desai, N.K., Roller, L.A., Newman, N.J., Biousse, V., 2014. Transverse sinus stenosis in adult patients with Chiari malformation type I. *AJR Am J Roentgenol* 203, 890–896.
- Sala, F., Squintani, G., Tramontano, V., Coppola, A., Gerosa, M., 2011. Intraoperative neurophysiological monitoring during surgery for Chiari malformations. *Neurol. Sci.* 32 Suppl 3, S317–319.
- Saldino, R.M., Steinbach, H.L., Epstein, C.J., 1972. Familial acrocephalosyndactyly (Pfeiffer syndrome). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 116, 609–622.
- Samartzis, D., Herman, J., Lubicky, J.P., Shen, F.H., 2007. Sprengel's deformity in Klippel-Feil syndrome. *Spine* 32, E512–516. doi:10.1097/BRS.0b013e3181333fc8
- Sandell, L.L., Sanderson, B.W., Moiseyev, G., Johnson, T., Mushegian, A., Young, K., Rey, J.-P., Ma, J., Staehling-Hampton, K., Trainor, P.A., 2007. RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes Dev.* 21, 1113–1124.
- Sandham, A., Cheng, L., 1988. Cranial base and cleft lip and palate. *Angle Orthod* 58, 163–168.
- Sanlaville, D., Etchevers, H.C., Gonzales, M., Martinovic, J., Clément-Ziza, M., Delezoide, A.-L., Aubry, M.-C., Pelet, A., Chemouny, S., Cruaud, C., Audollent, S., Esculpavit, C., Goudefroye, G., Ozilou, C., Fredouille, C., Joye, N., Morichon-Delvallez, N., Dumez, Y., Weissenbach, J., Munnich, A., Amiel, J., Encha-Razavi, F., Lyonnet, S., Vekemans, M., Attié-Bitach, T., 2006. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *J. Med. Genet* 43, 211–217.
- Scelsa, S.N., 2000. Syringomyelia presenting as ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol* 111, 1527–1530.
- Schaaf, C.P., Goin-Kochel, R.P., Nowell, K.P., Hunter, J.V., Aleck, K.A., Cox, S., Patel, A., Bacino, C.A., Shinawi, M., 2011. Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomyelia. *Eur. J. Hum. Genet.* 19, 152–156.
- Schady, W., Metcalfe, R.A., Butler, P., 1987. The incidence of craniocervical bony anomalies in the adult Chiari malformation. *J. Neurol. Sci* 82, 193–203.

- Schanker, B.D., Walcott, B.P., Nahed, B.V., Kahle, K.T., Li, Y.M., Coumans, J.-V.C.E., 2011. Familial Chiari malformation: case series. *Neurosurg Focus* 31, E1.
- Schimmenti, L.A., Shim, H.H., Wirtschafter, J.D., Panzarino, V.A., Kashtan, C.E., Kirkpatrick, S.J., Wargowski, D.S., France, T.D., Michel, E., Dobyns, W.B., 1999. Homonucleotide expansion and contraction mutations of PAX2 and inclusion of Chiari 1 malformation as part of renal-coloboma syndrome. *Hum. Mutat* 14, 369–376.
- Schindeler, A., Little, D.G., 2008. Recent insights into bone development, homeostasis, and repair in type 1 neurofibromatosis (NF1). *Bone* 42, 616–622.
- Schindeler, A., Little, D.G., 2006. Ras-MAPK signaling in osteogenic differentiation: friend or foe? *J. Bone Miner. Res* 21, 1331–1338.
- Schmid, C., Krayenbuehl, P.-A., Bernays, R.-L., Zwimpfer, C., Maly, F.E., Wiesli, P., 2007. Growth hormone (GH) receptor isoform in acromegaly: lower concentrations of GH but not insulin-like growth factor-1 in patients with a genomic deletion of exon 3 in the GH receptor gene. *Clin. Chem.* 53, 1484–1488.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, 2008. *Larsen's Human Embriology*, 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Schwedt, T.J., Guo, Y., Rothner, A.D., 2006. "Benign" imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache* 46, 387–398.
- Seijo-Martinez, M., Castro del Rfo, M., Conde, C., Brasa, J., Vila, O., 2004. Cluster-like headache: association with cervical syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. *Cephalalgia* 24, 140–142.
- Seki, T., Hida, K., Lee, J., Iwasaki, Y., 2004. Hiccups attributable to syringobulbia and/or syringomyelia associated with a Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery* 54, 224–226; discussion 226–227.
- Sekula, R.F., Jr, Jannetta, P.J., Casey, K.F., Marchan, E.M., Sekula, L.K., McCrady, C.S., 2005. Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. *Cerebrospinal Fluid Res* 2, 11.
- Sener, R.N., 1995. Cerebellar agenesis versus vanishing cerebellum in Chiari II malformation. *Comput Med Imaging Graph* 19, 491–494.
- Sewell, M.D., Akram, H., Wadley, J., 2008. Foramen magnum decompression and expansile duroplasty for acquired Chiari type I malformation in craniometaphyseal dysplasia. *Br J Neurosurg* 22, 83–85.
- Sgouros, S., Kountouri, M., Natarajan, K., 2007. Skull base growth in children with Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg* 107, 188–192.
- Sgouros, S., Kountouri, M., Natarajan, K., 2006. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg* 105, 101–106.
- Sgouros, S., Natarajan, K., Hockley, A.D., Goldin, J.H., Wake, M., 1999. Skull base growth in craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 31, 281–293.
- Shaffer, N., Martin, B., Loth, F., 2011. Cerebrospinal fluid hydrodynamics in type I Chiari malformation. *Neurol. Res.* 33, 247–260.
- Shah, A., Goel, A., 2010. Clival dysgenesis associated with Chiari Type I malformation and syringomyelia. *J Clin Neurosci* 17, 400–401.
- Shankar, B., Narayanan, R., Paruthikunnan, S.M., Kulkarni, C.D., 2014. Persistent singultus as presenting symptom of syringobulbia. *BMJ Case Rep* 2014. doi:10.1136/bcr-2014-205314
- Shapiro, R., Robinson, F., 1976. Embryogenesis of the human occipital bone. *AJR Am J Roentgenol* 126, 1063–1068.
- Sheng, H.Z., Moriyama, K., Yamashita, T., Li, H., Potter, S.S., Mahon, K.A., Westphal, H., 1997. Multistep control of pituitary organogenesis. *Science* 278, 1809–1812.
- Shiihara, T., Shimizu, Y., Mitsui, T., Saitoh, E., Sato, S., 1995. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. *Pediatr. Neurol.* 13, 266–267.
- Shokouhi, G., Naghili, B., 2005. Spontaneous resolution of acquired tonsillar herniation caused by isolated cerebellar tonsil inflammation: case report. *Neurosurgery* 56, E1158; discussion E1158.
- Sieben, R.L., Hamida, M.B., Shulman, K., 1971. Multiple cranial nerve deficits associated with the Arnold-Chiari malformation.

Neurology 21, 673–681.

Singhal, A., Bowen-Roberts, T., Steinbok, P., Cochrane, D., Byrne, A.T., Kerr, J.M., 2011. Natural history of untreated syringomyelia in pediatric patients. *Neurosurg Focus* 31, E13.

Smith, B., Strahle, J., Garton, H., Muraszko, K.M., Maher, C.O., 2015. 198 The Association Between Chiari Malformation Type-1 and Tethered Spinal Cord in Children. *Neurosurgery* 62 Suppl 1, Clinical Neurosurgery, 232.

Smpokou, P., Tworog-Dube, E., Kucherlapati, R.S., Roberts, A.E., 2012. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 158A, 3106–3111.

Solth, A., Barrett, C., Holliman, D., Mitchell, P., 2010. Chiari malformation in female monozygotic twins. *Br J Neurosurg* 24, 607–608.

Souirti, Z., Belfkih, R., Messouak, O., Belahsen, F., Fedoul, B., Chakour, K., Chaoui, M.E., 2010. [Adult Chiari malformation revealed by idiopathic intracranial hypertension]. *Rev. Neurol. (Paris)* 166, 1038–1040.

Sparrow, D.B., Sillence, D., Wouters, M.A., Turnpenny, P.D., Dunwoodie, S.L., 2010. Two novel missense mutations in HAIRY-AND-ENHANCER-OF-SPLIT-7 in a family with spondylocostal dysostosis. *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 674–679.

Speer, MC, Enterline, DS, Mehlretter, L, Hammock, P, Joseph, J, Dickerson, M, Ellenbogen, RG, Milhorat, TH, Hauser, MA, George, TM, 2003. chiari type 1 malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. *Journal of genetic counseling* 12, 297–311.

Speer, M.C., George, T.M., Enterline, D.S., Franklin, A., Wolpert, C.M., Milhorat, T.H., 2000. A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg Focus* 8, E12.

Spence, J., Pasterkamp, H., McDonald, P.J., 2010. Isolated central sleep apnea in type I Chiari malformation: improvement after surgery. *Pediatr. Pulmonol.* 45, 1141–1144.

Spina, A., Boari, N., Gagliardi, F., Donofrio, C.A., Mortini, P., 2015. Sudden onset of Chiari malformation type 1 in a young child after trauma. *Childs Nerv Syst* 31, 1589–1594.

Spooner, J.W., Baloh, R.W., 1981. Arnold-Chiari malformation: improvement in eye movements after surgical treatment. *Brain* 104, 51–60.

Stagi, S., Bindi, G., Galluzzi, F., La Cauza, F., Salti, R., 2004. Precocious, early and fast puberty in males with Chiari I malformation. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 17, 1137–1140.

Stern, R.C., Horwitz, S.J., Doershuk, C.F., 1988. Neurologic symptoms during coughing paroxysms in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 112, 909–912.

Stevenson, D.A., Zhou, H., Ashrafi, S., Messiaen, L.M., Carey, J.C., D'Astous, J.L., Santora, S.D., Viskochil, D.H., 2006. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. *Am. J. Hum. Genet* 79, 143–148.

St Louis, E.K., Jinnur, P., McCarter, S.J., Duwell, E.J., Benarroch, E.E., Kantarci, K., Pichelmann, M.A., Silber, M.H., Boeve, B.F., Olson, E.J., Morgenthaler, T.I., Somers, V.K., 2014. Chiari I Malformation Presenting as Central Sleep Apnea during Pregnancy: A Case Report, Treatment Considerations, and Review of the Literature. *Front Neurol* 5, 195.

Stovner, L.J., Bergan, U., Nilsen, G., Sjaastad, O., 1993. Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari I malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology* 35, 113–118.

Stovner, L.J., Cappelen, J., Nilsen, G., Sjaastad, O., 1992. The Chiari type I malformation in two monozygotic twins and first-degree relatives. *Ann. Neurol.* 31, 220–222.

Stovner, L.J., Kruszewski, P., Shen, J.M., 1993. Sinus arrhythmia and pupil size in Chiari I malformation: evidence of autonomic dysfunction. *Funct. Neurol.* 8, 251–257.

Strachan T, Read AP, 2005. *Human molecular genetics*, 3rd ed. ed. Garland Science, New York.

Strahle, J., Muraszko, K.M., Garton, H.J.L., Smith, B.W., Starr, J., Kapurch, J.R., Maher, C.O., 2015a. Syrinx location and size according to etiology: identification of Chiari-associated syrinx. *J Neurosurg Pediatr* 16, 21–29.

Strahle, J., Muraszko, K.M., Kapurch, J., Bapuraj, J.R., Garton, H.J.L., Maher, C.O., 2011. Chiari malformation Type I and syrinx in children undergoing magnetic resonance imaging. *J Neurosurg Pediatr* 8, 205–213.

Strahle, J., Smith, B.W., Martinez, M., Bapuraj, J.R., Muraszko, K.M., Garton, H.J.L., Maher, C.O., 2015b. The association between

- Chiari malformation Type I, spinal syrinx, and scoliosis. *J Neurosurg Pediatr* 15, 607–611.
- Suarez, B., Caldera, A., Castillo, M., 2011. Imaging and clinical features in a child with Loey-Dietz syndrome. A case report. *Interv Neuroradiol* 17, 9–11.
- Sudo, K., Doi, S., Maruo, Y., Tashiro, K., Terae, S., Miyasaka, K., Isu, T., 1990. Syringomyelia with spontaneous resolution. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 53, 437–438.
- Sun, J.C., Steinbok, P., Cochrane, D.D., 2000. Spontaneous resolution and recurrence of a Chiari I malformation and associated syringomyelia. Case report. *J. Neurosurg* 92, 207–210.
- Sun, P.P., Harrop, J., Sutton, L.N., Younkin, D., 2001. Complete spontaneous resolution of childhood Chiari I malformation and associated syringomyelia. *Pediatrics* 107, 182–184.
- Sun, X., Meyers, E.N., Lewandoski, M., Martin, G.R., 1999. Targeted disruption of Fgf8 causes failure of cell migration in the gastrulating mouse embryo. *Genes Dev.* 13, 1834–1846.
- Sze, R.W., Gruss, J.S., Cunningham, M.L., 2001. Unilateral aplasia of the middle cranial fossa floor in atypical hemifacial microsomia. *AJNR Am J Neuroradiol* 22, 1434–1437.
- Szewka, A.J., Walsh, L.E., Boaz, J.C., Carvalho, K.S., Golomb, M.R., 2006. Chiari in the family: inheritance of the Chiari I malformation. *Pediatr. Neurol* 34, 481–485.
- Tajima, T., Hattori, T., Nakajima, T., Okuhara, K., Tsubaki, J., Fujieda, K., 2007. A novel missense mutation (P366T) of the LHX4 gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr. J.* 54, 637–641.
- Tajima, T., Ohtake, A., Hoshino, M., Amemiya, S., Sasaki, N., Ishizu, K., Fujieda, K., 2009. OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 94, 314–319.
- Takagi, J., Otake, K., Takahashi, M., Nakao, N., Hirooka, Y., Sahashi, K., Nogimori, T., 2003. Growth hormone insensitivity syndrome associated with syringomyelia and type I Chiari malformation. *Intern. Med* 42, 1117–1121.
- Takakuwa, S., Asai, A., Igarashi, N., 1996. A case of syringomyelia with type I Arnold-Chiari malformation (ACM): growth hormone (GH) therapy and the size of syrinx on serial MR images. *Endocr. J* 43 Suppl, S129–130.
- Takemoto, T., 2013. Mechanism of cell fate choice between neural and mesodermal development during early embryogenesis. *Congenit Anom (Kyoto)* 53, 61–66.
- Tarani, L., Del Balzo, F., Costantino, F., Properzi, E., D'Eufemia, P., Liberati, N., Spalice, A., 2010. Chiari type I malformation, syncope, headache, hypoglycemia and hepatic steatosis in an 8-year old girl: a causal association? *Pediatr Rep* 2, e8.
- Tassabehji, M., Fang, Z.M., Hilton, E.N., McLaughran, J., Zhao, Z., de Bock, C.E., Howard, E., Malass, M., Donnai, D., Diwan, A., Manson, F.D.C., Murrell, D., Clarke, R.A., 2008. Mutations in GDF6 are associated with vertebral segmentation defects in Klippel-Feil syndrome. *Hum. Mutat.* 29, 1017–1027.
- Terae, S., Miyasaka, K., Abe, S., Abe, H., Tashiro, K., 1994. Increased pulsatile movement of the hindbrain in syringomyelia associated with the Chiari malformation: cine-MRI with presaturation bolus tracking. *Neuroradiology* 36, 125–129.
- Terman, B.I., Dougher-Vermazen, M., Carrion, M.E., Dimitrov, D., Armellino, D.C., Gospodarowicz, D., Böhlen, P., 1992. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 187, 1579–1586.
- Than, K.D., Sharifpour, M., Wang, A.C., Thompson, B.G., Pandey, A.S., 2010. Chiari I malformation manifesting as bilateral trigeminal neuralgia: case report and review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82, 1058–1059.
- Thapa, R., Mukherjee, K., 2010. Seckel syndrome with asymptomatic tonsillar herniation and congenital mirror movements. *J. Child Neurol* 25, 231–233.
- Tokuda, K., Miyasaka, K., Abe, H., Abe, S., Takei, H., Sugimoto, S., Tsuru, M., 1985. Anomalous atlantoaxial portions of vertebral and posterior inferior cerebellar arteries. *Neuroradiology* 27, 410–413.
- Tokunaga, M., Minami, S., Isobe, K., Moriya, H., Kitahara, H., Nakata, Y., 2001. Natural history of scoliosis in children with syringomyelia. *J Bone Joint Surg Br* 83, 371–376.
- Toldo, I., Tangari, M., Mardari, R., Perissinotto, E., Sartori, S., Gatta, M., Calderone, M., Battistella, P.A., 2014. Headache in

children with Chiari I malformation. *Headache* 54, 899–908.

Tracy, M.R., Dormans, J.P., Kusumi, K., 2004. Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 183–190.

Tran, K., Hukins, C.A., 2011. Obstructive and central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: resolution following surgical decompression. *Sleep Breath* 15, 611–613.

Trigylidas, T., Baronia, B., Vassilyadi, M., Ventureyra, E.C.G., 2008. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 24, 329–336.

Trivin, C., Couto-Silva, A.-C., Sainte-Rose, C., Chemaitilly, W., Kalifa, C., Doz, F., Zerah, M., Brauner, R., 2006. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65, 239–245.

Tsara, V., Serasli, E., Kimiskidis, V., Papagianopoulos, S., Katsaridis, V., Fylaktakis, M., Christaki, P., Kazis, A., 2005. Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. *Clin Neurol Neurosurg* 107, 521–524.

Tsuda, M., Takahashi, S., Takahashi, Y., Asahara, H., 2003. Transcriptional co-activators CREB-binding protein and p300 regulate chondrocyte-specific gene expression via association with Sox9. *J. Biol. Chem.* 278, 27224–27229.

Tubbs, R.S., Bailey, M., Barrow, W.C., Loukas, M., Shoja, M.M., Oakes, W.J., 2009. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Childs Nerv Syst* 25, 689–692.

Tubbs, R.S., Beckman, J., Naftel, R.P., Chern, J.J., Wellons, J.C., 3rd, Rozzelle, C.J., Blount, J.P., Oakes, W.J., 2011. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr* 7, 248–256.

Tubbs, R.S., Bui, C.J., Rice, W.C., Loukas, M., Naftel, R.P., Holcombe, M.P., Oakes, W.J., 2007. Critical analysis of the Chiari malformation Type I found in children with lipomyelomeningocele. *J. Neurosurg.* 106, 196–200.

Tubbs, R.S., Elton, S., Blount, J.P., Oakes, W.J., 2001. Preliminary observations on the association between simple metopic ridging in children without trigonocephaly and the Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg* 35, 136–139.

Tubbs, R.S., Elton, S., Grabb, P., Dockery, S.E., Bartolucci, A.A., Oakes, W.J., 2001. Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery* 48, 1050–1054; discussion 1054–1055.

Tubbs, R.S., Griessenauer, C.J., Hendrix, P., Oakes, P., Loukas, M., Chern, J.J., Rozzelle, C.J., Oakes, W.J., 2015. Relationship between pharyngitis and peri-odontoid pannus: A new etiology for some Chiari I malformations? *Clin Anat* 28, 602–607.

Tubbs, R.S., Hill, M., Loukas, M., Shoja, M.M., Oakes, W.J., 2008. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr* 1, 21–24.

Tubbs, R.S., Iskandar, B.J., Bartolucci, A.A., Oakes, W.J., 2004a. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 101, 179–183.

Tubbs, R.S., Lyerly, M.J., Loukas, M., Shoja, M.M., Oakes, W.J., 2007. The pediatric Chiari I malformation: a review. *Childs Nerv Syst* 23, 1239–1250.

Tubbs, R.S., McGirt, M.J., Oakes, W.J., 2003a. Surgical experience in 130 pediatric patients with Chiari I malformations. *J. Neurosurg* 99, 291–296.

Tubbs, R.S., Oakes, W.J., 2007. Winged scapula as the presenting symptom of Chiari I malformation and syringomyelia. *Childs Nerv Syst* 23, 255–257.

Tubbs, R.S., Oakes, W.J., 2006. Chiari I malformation, caudal regression syndrome, and Pierre Robin Syndrome: a previously unreported combination. *Childs Nerv Syst* 22, 1507–1508.

Tubbs, R.S., Oakes, W.J., 2003. Costello syndrome and Chiari I malformation: apropos of a case with a review of the literature regarding a potential association. *J. Child Neurol* 18, 496–498.

Tubbs, R.S., Rutledge, S.L., Kosentka, A., Bartolucci, A.A., Oakes, W.J., 2004. Chiari I malformation and neurofibromatosis type 1. *Pediatr. Neurol* 30, 278–280.

Tubbs, R.S., Webb, D., Smyth, M.D., Oakes, W.J., 2004. Magnetic resonance imaging evidence of posterior pharynx denervation in pediatric patients with Chiari I malformation and absent gag reflex. *J. Neurosurg* 101, 21–24.

Tubbs, R.S., Wellons, J.C., 3rd, Blount, J.P., Grabb, P.A., Oakes, W.J., 2003b. Inclination of the odontoid process in the pediatric Chiari I malformation. *J. Neurosurg* 98, 43–49.

- Tubbs, R.S., Wellons, J.C., 3rd, Smyth, M.D., Bartolucci, A.A., Blount, J.P., Oakes, W.J., Grabb, P.A., 2003c. Children with growth hormone deficiency and Chiari I malformation: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Pediatr Neurosurg* 38, 324–328.
- Tubbs, R.S., Wellons, J.C., Blount, J.P., Oakes, W.J., 2004b. Syringomyelia in twin brothers discordant for Chiari I malformation: case report. *J. Child Neurol.* 19, 459–462.
- Tubbs, R.S., Wellons, J.C., Oakes, W.J., 2002. Asymmetry of tonsillar ectopia in Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg* 37, 199–202.
- Turgut, M., 2001. Chiari type I malformation in two monozygotic twins. *Br J Neurosurg* 15, 279–280.
- Twigg, S.R.F., Vorgia, E., McGowan, S.J., Peraki, I., Fenwick, A.L., Sharma, V.P., Allegra, M., Zaragkoulis, A., Sadighi Akha, E., Knight, S.J.L., Lord, H., Lester, T., Izatt, L., Lampe, A.K., Mohammed, S.N., Stewart, F.J., Verloes, A., Wilson, L.C., Healy, C., Sharpe, P.T., Hammond, P., Hughes, J., Taylor, S., Johnson, D., Wall, S.A., Mavrothalassitis, G., Wilkie, A.O.M., 2013. Reduced dosage of ERF causes complex craniosynostosis in humans and mice and links ERK1/2 signaling to regulation of osteogenesis. *Nat. Genet.* 45, 308–313.
- Ulmer, J.L., Elster, A.D., Ginsberg, L.E., Williams, D.W., 3rd, 1993. Klippel-Feil syndrome: CT and MR of acquired and congenital abnormalities of cervical spine and cord. *J Comput Assist Tomogr* 17, 215–224.
- Urbizu, A., Ferré, A., Poca, M.-A., Rovira, A., Sahuquillo, J., Martin, B.A., Macaya, A., 2017. Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. *J. Neurosurg.* 126, 626–633.
- Urbizu A, Khan TN, Ashley-Koch AE, 2017. Genetic dissection of Chiari malformation type 1 using endophenotypes and stratification. *J Rare Dis Res Treat* 2, 35–42.
- Urbizu, A., Poca, M.-A., Vidal, X., Rovira, A., Sahuquillo, J., Macaya, A., 2014. MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of chiari malformation type I. *J Neuroimaging* 24, 250–256.
- Urbizu, A., Toma, C., Poca, M.A., Sahuquillo, J., Cuenca-León, E., Cormand, B., Macaya, A., 2013. Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. *PLoS ONE* 8, e57241.
- Vanamoorthy, P., Kar, P., Prabhakar, H., 2008. Intractable hiccups as a presenting symptom of Chiari I malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 150, 1207–1208; discussion 1208.
- Vaphiades, M.S., Eggenberger, E.R., Miller, N.R., Frohman, L., Krisht, A., 2002. Resolution of papilledema after neurosurgical decompression for primary Chiari I malformation. *Am. J. Ophthalmol* 133, 673–678.
- Vega, A., Quintana, F., Berciano, J., 1990. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J. Neurol. Sci* 99, 137–145.
- Vega, R.B., Matsuda, K., Oh, J., Barbosa, A.C., Yang, X., Meadows, E., McAnally, J., Pomajzl, C., Shelton, J.M., Richardson, J.A., Karsenty, G., Olson, E.N., 2004. Histone deacetylase 4 controls chondrocyte hypertrophy during skeletogenesis. *Cell* 119, 555–566.
- Ventureyra, E.C.G., Aziz, H.A., Vassilyadi, M., 2003. The role of cine flow MRI in children with Chiari I malformation. *Childs Nerv Syst* 19, 109–113.
- Vidmer, S., Sergio, C., Veronica, S., Flavia, T., Silvia, E., Sara, B., Valentini, L.G., Daria, R., Solero, C.L., 2011. The neurophysiological balance in Chiari type 1 malformation (CM1), tethered cord and related syndromes. *Neurol. Sci.* 32 Suppl 3, S311–316.
- Vince, G.H., Bendszus, M., Westermaier, T., Solymosi, L., Ernestus, R.-I., Matthies, C., 2010. Bilateral trigeminal neuralgia associated with Chiari's type I malformation. *Br J Neurosurg* 24, 474–476.
- Vissers, L.E.L.M., van Ravenswaaij, C.M.A., Admiraal, R., Hurst, J.A., de Vries, B.B.A., Janssen, I.M., van der Vliet, W.A., Huys, E.H.L.P.G., de Jong, P.J., Hamel, B.C.J., Schoenmakers, E.F.P.M., Brunner, H.G., Veltman, J.A., van Kessel, A.G., 2004. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat. Genet.* 36, 955–957.
- Viswanatha, B., 2009. Syringomyelia with syringobulbia presenting as vocal fold paralysis. *Ear Nose Throat J* 88, E20.
- Vlcek, B.W., Ito, B., 1987. Acute paraparesis secondary to Arnold-Chiari type I malformation and neck hyperflexion. *Ann. Neurol* 21, 100–101.
- Vrabec, T.R., Sergott, R.C., Savino, P.J., Bosley, T.M., 1989. Intermittent obstructive hydrocephalus in the Arnold-Chiari malformation. *Ann. Neurol* 26, 401–404.

- Weber, P.C., Cass, S.P., 1993. Neurotologic manifestations of Chiari 1 malformation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109, 853–860.
- Weintraub, M.I., 1990. Ophthalmoplegia and Arnold-Chiari malformation without hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 32, 929.
- Weisfeld-Adams, J.D., Carter, M.R., Likeman, M.J., Rankin, J., 2007. Three sisters with Chiari I malformation with and without associated syringomyelia. *Pediatr Neurosurg* 43, 533–538.
- White, S.M., Graham, J.M., Jr, Kerr, B., Gripp, K., Weksberg, R., Cytrynbaum, C., Reeder, J.L., Stewart, F.J., Edwards, M., Wilson, M., Bankier, A., 2005. The adult phenotype in Costello syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 136, 128–135.
- Wildervanck, L.S., 1960. [A cervico-oculo-acoustic nerve syndrome]. *Ned Tijdschr Geneesk* 104, 2600–2605.
- William, D.A., Saitta, B., Gibson, J.D., Traas, J., Markov, V., Gonzalez, D.M., Sewell, W., Anderson, D.M., Pratt, S.C., Rappaport, E.F., Kusumi, K., 2007. Identification of oscillatory genes in somitogenesis from functional genomic analysis of a human mesenchymal stem cell model. *Dev. Biol.* 305, 172–186.
- Witt, C.E., Wang, A.C., Maher, C.O., Than, K.D., Garton, H.J.L., Muraszko, K.M., 2011. Patient with Chiari malformation Type I presenting with inducible hemifacial weakness. *J Neurosurg Pediatr* 8, 620–624.
- Wittler, L., Shin, E., Grote, P., Kispert, A., Beckers, A., Gossler, A., Werber, M., Herrmann, B.G., 2007. Expression of *Msgn1* in the presomitic mesoderm is controlled by synergism of WNT signalling and *Tbx6*. *EMBO Rep.* 8, 784–789.
- Wójcik, C., Volz, K., Ranola, M., Kitch, K., Karim, T., O’Neil, J., Smith, J., Torres-Martinez, W., 2010. Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari type I malformation caused by a large 16p13.3 microdeletion: a contiguous gene syndrome? *Am. J. Med. Genet. A* 152A, 479–483.
- Wolpert, S.M., Bhadelia, R.A., Bogdan, A.R., Cohen, A.R., 1994. Chiari I malformations: assessment with phase-contrast velocity MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 15, 1299–1308.
- Wong, S.-L., Paviour, D.C., Clifford-Jones, R.E., 2008. Chiari-I malformation and the neck-tongue syndrome: cause or coincidence? *Cephalalgia* 28, 994–995.
- Wu, Y.W., Chin, C.T., Chan, K.M., Barkovich, A.J., Ferriero, D.M., 1999. Pediatric Chiari I malformations: do clinical and radiologic features correlate? *Neurology* 53, 1271–1276.
- Yabe, I., Kikuchi, S., Tashiro, K., 2002. Familial syringomyelia: the first Japanese case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 105, 69–71.
- Yamanouchi, H., Iwasaki, Y., Sugai, K., Mukuno, K., 1993. Duane retraction syndrome associated with Chiari I malformation. *Pediatr. Neurol* 9, 327–329.
- Yamazaki, M., Okawa, A., Furuya, T., Sakuma, T., Takahashi, H., Kato, K., Fujiyoshi, T., Mannoji, C., Takahashi, K., Koda, M., 2012. Anomalous vertebral arteries in the extra- and intraosseous regions of the craniovertebral junction visualized by 3-dimensional computed tomographic angiography: analysis of 100 consecutive surgical cases and review of the literature. *Spine* 37, E1389–1397.
- Yanik, B., Tuncer, S., Seçkin, B., 2004. Neuropathic arthropathy caused by Arnold-Chiari malformation with syringomyelia. *Rheumatol. Int* 24, 238–241.
- Yarbrough, C.K., Powers, A.K., Park, T.S., Leonard, J.R., Limbrick, D.D., Smyth, M.D., 2011. Patients with Chiari malformation Type I presenting with acute neurological deficits: case series. *J Neurosurg Pediatr* 7, 244–247.
- Yasuhara, T., Miyoshi, Y., Date, I., 2011. Chiari malformation with thick occipital bone. *Acta Med. Okayama* 65, 59–61.
- Yee, R.D., Baloh, R.W., Honrubia, V., 1984. Episodic vertical oscillopsia and downbeat nystagmus in a Chiari malformation. *Arch. Ophthalmol* 102, 723–725.
- Ye, M., Berry-Wynne, K.M., Asai-Coakwell, M., Sundaresan, P., Footz, T., French, C.R., Abitbol, M., Fleisch, V.C., Corbett, N., Allison, W.T., Drummond, G., Walter, M.A., Underhill, T.M., Waskiewicz, A.J., Lehmann, O.J., 2010. Mutation of the bone morphogenetic protein *GDF3* causes ocular and skeletal anomalies. *Hum. Mol. Genet.* 19, 287–298.
- Yglesias, A., Narbona, J., Vanaclocha, V., Artieda, J., 1996. Chiari type I malformation, glossopharyngeal neuralgia and central sleep apnoea in a child. *Dev Med Child Neurol* 38, 1126–1130.
- Yoshikawa, Y., Fujimori, T., McMahon, A.P., Takada, S., 1997. Evidence that absence of *Wnt-3a* signaling promotes neuralization instead of paraxial mesoderm development in the mouse. *Dev. Biol.* 183, 234–242.

- Youssef, N.A., Ege, M., Angly, S.S., Strauss, J.L., Marx, C.E., 2011. Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? *Ann Clin Psychiatry* 23, 213–224.
- Zakeri, A., Glasauer, F.E., Egnatchik, J.G., 1995. Familial syringomyelia: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 44, 48–53.
- Zamel, K., Galloway, G., Kosnik, E.J., Raslan, M., Adeli, A., 2009. Intraoperative neurophysiologic monitoring in 80 patients with Chiari I malformation: role of duraplasty. *J Clin Neurophysiol* 26, 70–75.
- Zhong, L., Huang, X., Karperien, M., Post, J.N., 2015. The Regulatory Role of Signaling Crosstalk in Hypertrophy of MSCs and Human Articular Chondrocytes. *Int J Mol Sci* 16, 19225–19247.
- Zhu, Z., Wu, T., Sha, S., Sun, X., Zhu, F., Qian, B., Qiu, Y., 2013. Is curve direction correlated with the dominant side of tonsillar ectopia and side of syrinx deviation in patients with single thoracic scoliosis secondary to Chiari malformation and syringomyelia? *Spine* 38, 671–677.
- Ziadeh, M.J., Richardson, J.K., 2004. Arnold-Chiari malformation with syrinx presenting as carpal tunnel syndrome: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 85, 158–161.
- Zimmerman, C.F., Roach, E.S., Troost, B.T., 1986. See-saw nystagmus associated with Chiari malformation. *Arch. Neurol* 43, 299–300.
- Zondervan, K.T., Cardon, L.R., 2007. Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nat Protoc* 2, 2492–2501.
- Zondervan, K.T., Cardon, L.R., 2004. The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nat. Rev. Genet.* 5, 89–100.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a *Alfons*, mi director de tesis, no sólo su apoyo y paciencia en este trabajo sino su constante presencia en mi vida hasta ahora desde *neuropediatra novata* hasta ahora, en que ya no lo soy tanto.

También quiero agradecer al *Dr Manel Roig* la oportunidad que me ofreció de poder formar parte del excelente equipo de *neuro del Valle* y que fue el inicio de mi camino hasta aquí.

Gracias a *Aintxane* y a *Thaís* porque su ayuda me ha dado el último empujón.

Dedico este trabajo a las personas que compartieron mi vida en *Boston*, donde aprendí todo lo que me ha permitido hacer ahora este trabajo. Mis compañeras *fellows Agnies* y *Melanie*, mis mentores *Elizabeth* y *Ronald* y sobre todo *Paul Caruso*, por su simpatía e inagotable entusiasmo por todo lo que le proponía hacer.

Muchas gracias a la que fue mi gente del día a día: *Ana*, *Francina* y sobre todo a mis compis de muchos años *Yeyi* y *Miki*, junto a los que aprendí a ser *neuropediatra*. Gracias por compartir millones de momentos y por ser inmejorables compañeros.

Y también dedico este trabajo a la que es mi gente ahora: *Teresa*, *Ana*, *Fermina*, *Irene*, *Mar*, *Laia*, *Alberto*, *Paula*, *Eduardo* y todo el resto que comparte mi pasión por los genes y cromosomas.

Muchas gracias a ti, *Igná*, por estar ahí SIEMPRE. No quiero imaginar una vida sin ti a mi lado.

Este trabajo está especialmente dedicado a mis hijos, *Eva*, *Noa* y *Alex*. Por ellos esta tesis ha tardado mucho más en ver la luz, porque ellos han llenado muchísimos días hasta los topes, con sus primeros pasos, risas, llantos, besos, abrazos, partidos y deberes del cole. Pero no lo cambiaría por nada del mundo. También por ellos este trabajo tiene más valor, cuando se lo enseñé dijeron: "Mami, ¿tú has escrito todo esto? ¿Y lo entiendes todo? *Awesome!*"

Por último, gracias al resto de personas de mi vida a las que quiero... ya sabéis quien sois, por haber contribuido a que esté aquí en este preciso momento.