

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto



**Manifestações clínicas e radiográficas de doenças esqueléticas genéticas que se associam
a alterações do crânio, coluna e sistema nervoso**

Antônio Lopes da Cunha Júnior
Belo Horizonte - MG
2020

Antônio Lopes da Cunha Júnior

**Manifestações clínicas e radiográficas de doenças esqueléticas genéticas que se associam
a alterações do crânio, coluna e sistema nervoso**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2020

Cunha Júnior, Antônio Lopes da.
C972m Manifestações clínicas e radiográficas de Doenças Esqueléticas Genéticas que se associam a alterações do Crânio, Coluna e Sistema Nervoso [manuscrito]. / Antônio Lopes da Cunha Júnior. - - Belo Horizonte: 2020.
177f.: il.
Orientador (a): Teresa Cristina de Abreu Ferrari.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Medula Espinal. 2. Hidrocefalia. 3. Traumatismos da Medula Espinal. 4. Compressão da Medula Espinal. 5. Radiografia. 6. Tomografia. 7. Dissertação Acadêmica. I. Ferrari, Teresa Cristina de Abreu. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WL 403



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RADIOGRÁFICAS DE DOENÇAS ESQUELÉTICAS GENÉTICAS QUE SE ASSOCIAM A ALTERAÇÕES DO CRÂNIO, COLUNA E SISTEMA NERVOSO

ANTÔNIO LOPES DA CUNHA JÚNIOR

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia dezoito de dezembro de dois mil e vinte, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Teresa Cristina de Abreu Ferrari - Orientadora
UFMG

Rogério Gomes Beato
UFMG

Melissa Machado Viana
HC-UFMG

Maria Teresa Carvalho de Lacerda
Hermes Pardini

Denise Pontes Cavalcanti
UNICAMP

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Teresa Carvalho de Lacerda, Usuário Externo**, em 18/12/2020, às 17:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora do Magistério Superior**, em 18/12/2020, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denise Pontes Cavalcanti, Usuário Externo**, em 20/12/2020, às 17:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Melissa Machado Viana, Usuário Externo**, em 20/12/2020, às 22:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rogério Gomes Beato, Professor do Magistério Superior**, em 23/12/2020, às 09:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0468150** e o código CRC **274A5295**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)

Reitora:

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor:

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica:

Profa. Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Luciana Diniz Silva

Profa. Maria de Lourdes Abreu Ferrari

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fernanda Aziz Barbosa – Discente Titular

Mariana Benevides Paiva Machado – Discente Suplente

DEDICATÓRIA

Dedicado à minha família.
Vocês são minha razão e emoção de viver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço o incentivo, a disponibilidade, a tolerância, a colaboração, o carinho e o afeto:

Aos pacientes afetados pelas doenças esqueléticas genéticas e seus familiares que viabilizaram a realização deste estudo.

À orientadora, Professora Doutora Teresa Cristina de Abreu Ferrari, que participou da construção da habilidade de pesquisar.

À minha família: meus pais (Antônio e Maria), Thales e Niara, minha irmã (Júnia), meu cunhado (Reinaldo), meu sobrinho (Victor) e minhas companheiras (Lola - *in memoriam* -, Nina, Chica, Vitória e Tatá). Dedico a vocês toda minha gratidão e amor.

Ao Dr. Aloysio Campos da Paz (*in memoriam*), Dra. Lúcia Willadinho Braga e aos responsáveis pelos setores envolvidos da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, em especial às equipes da Radiologia (técnicos e enfermagem), do atendimento ao público e Biblioteca. Ao Fernando, estatístico do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina.

À Dra. Mônica de Magalhães Machado Navarro, por sua especial atenção e carinho comigo e com os pacientes.

À Dra. Ana Paula Silva Champs, Dra. Carla Meirelles de Mello, Dra. Cássia Maria Barduco de Carvalho, Dr. Frederico José de Carvalho Godinho, Dr. Gustavo Mello e Dr. Rafael Xavier da Silva Neto que contribuíram para o projeto.

EPÍGRAFE

“É preciso ter coragem para ser diferente” ...

Ângela G. A. Beirão

NOTA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – Universidade Federal de Minas Gerais, a tese será apresentada sob a forma de dois artigos originais.

Essa formatação é normatizada pelas regras de Vancouver. Assim, esta dissertação contém:

- I – Considerações iniciais;
- II – Objetivos;
- III – Pacientes e métodos;
- IV – Primeiro artigo científico;
- VI – Segundo artigo científico;
- VI – Considerações finais;
- VII – Apêndices;
- VIII – Anexos.

RESUMO

Cunha Jr AL. **Manifestações clínicas e radiográficas de doenças esqueléticas genéticas que se associam a alterações do crânio, coluna e sistema nervoso.** 173f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto. Universidade Federal de Minas Gerais, 2020.

Palavras-chave: Cérebro. Medula espinhal. Hidrocefalia. Traumatismos da medula espinhal. Compressão da medula espinhal. Radiografia. Tomografia. Imagem por ressonância magnética. Displasias ósseas. Osteocondrodismplasias. Análise multivariada. Concordância interobservador. Reprodutibilidade intraobservador.

Objetivos: Descrever as lesões neurológicas encontradas em uma grande amostra de pacientes com doenças esqueléticas genéticas (DEGs) e investigar a associação entre lesão do sistema nervoso central (SNC) e parâmetros clínicos, antropometria e imagem. Descrever e comparar as medidas da transição craniovertebral (TCV) em pacientes com DEGs utilizando radiografia digital (RX), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

Métodos: Este estudo transversal observacional e analítico foi realizado de janeiro de 2001 a dezembro de 2016 com inclusão prospectiva de pacientes com DEGs. Os 287 participantes (153 mulheres; idade mediana de 22 anos [IIQ 15-32]) foram submetidos de modo cego e independente a avaliação clínica, antropometria e exames de imagem do neuroeixo, sendo realizadas RX de toda a coluna, TC da coluna cervical e RM do neuroeixo. Os participantes foram separados em grupos com e sem lesão medular cervical. Três medidas de craniometria foram realizadas com cada método de imagem. Foram analisadas a confiabilidade interobservador e a reprodutibilidade intraobservador.

Resultados: Lesão do SNC foi diagnosticada em 24,7%. Havia lesão cerebral em 5,6% e lesão medular em 20,2%. Lesão de nervo periférico foi encontrada em 5,2%. A análise univariada mostrou uma chance maior de lesão do SNC na presença de *os odontoideum* (OR = 4,2; IC 95%

= 1,7-10,6), alterações dos discos intervertebrais torácicos (OR = 1,8; IC 95% = 1,0-3,3), anormalidades do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) (OR = 2,9; IC 95% = 1,3-6,2), platispondilia (OR = 2,5; IC 95% = 1,3-4,9), impressão basilar / invaginação (OR = 2,4; IC 95% = 1,2-4,9), anormalidades radiográficas da coluna (OR = 2,3; IC 95% = 1,3-3,9), forame magno estreito (OR = 2,3; IC 95% = 1,9-4,8) e lombalgia (OR = 2,2; IC 95% = 1,2-3,9). Apenas os três primeiros parâmetros permaneceram independentemente associados à lesão do SNC. Lesão medular cervical foi identificada em 4,5%. Estenose do canal vertebral em C2 (78,8%), compressão da junção bulbomedular pelo odontoide (20,2%), impressão / invaginação basilar (12,9%), estreitamento do forame magno (12,5%) e os odontoideum (5,9%) estavam associados com maior chance de lesão medular cervical. Hipoplasia basio-occipital (58,5%), instabilidade atlantoaxial (7,0%), instabilidade atlanto-occipital (3,1%), osso terminal em C2 (2,1%) e platibasia (1,7%), não estavam associadas a uma maior chance de lesão medular cervical. A TC mostrou a maior confiabilidade e reprodutibilidade para diagnóstico de anormalidades ósseas. Os pontos de corte para o diâmetro anteroposterior do canal espinhal para diagnosticar lesão medular cervical foram 17,3 mm com RX (sensibilidade [Se] = 92%, intervalo de confiança de 95% [IC]: 82%, 100%; especificidade [E] = 57% , IC de 95%: 46%, 68%), 12,9 mm com CT (S = 96%, IC de 95%: 88%, 100%; E = 50%, IC de 95%: 39%, 61%) e 10,4 mm com RM (S = 99%, IC 95%: 95%, 100%; E = 64%, IC 95%: 54%, 75%).

Conclusões: Lesões do sistema nervoso central foram frequentes em pacientes com doenças esqueléticas genéticas. Anormalidades do desenvolvimento neuropsicomotor, presença de os odontoideum e alterações radiográficas da coluna associaram-se de modo independente a lesão do sistema nervoso central. A TC mostrou boa confiabilidade e reprodutibilidade na avaliação da transição craniovertebral em doenças esqueléticas genéticas. A XR apresentou maiores limitações, mas forneceu dados complementares à RM.

ABSTRACT

Cunha Jr AL. Clinical and radiographic manifestations of genetic skeletal disorders associated with skull, spine and nervous system changes. 173p. Thesis (PhD) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto. Universidade Federal de Minas Gerais, 2020.

Keywords: *Brain. Spinal cord. Hydrocephalus. Spinal cord injury. Spinal cord compression. X-rays. Radiography. Tomography. Magnetic Resonance Imaging. Bone diseases, Developmental. Osteochondrodysplasias. Multivariate analysis. Interobserver reliability. Intraobserver reproducibility.*

Objectives: *To describe neurological lesions found in a large sample of patients with genetic skeletal disorders (GSDs) and to investigate associations between clinical and/or radiological central nervous system injury (CNSI) and clinical, anthropometry and imaging parameters. To describe and compare craniocervical junction (CCJ) measurements in patients with GSDs using digital radiography (XR), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).*

Methods: *This cross-sectional observational and analytical study conducted from January 2001 to December 2016 prospectively included participants with GSDs. The 287 patients (153 women; median age 22 years [IQR 15-32]) underwent blinded and independent clinical, anthropometric and neuroaxis imaging evaluations. XR of the whole spine, computed tomography of the cervical spine and magnetic resonance imaging of the neuroaxis were performed. The participants were separated into groups with and without cervical spinal cord injury (SCI). Three craniometry measurements were performed with each imaging method. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility were analyzed.*

Results: *Clinical and/or radiological CNSI was diagnosed in 24.7%, brain injury in 5.6% and spinal cord injury (SCI) in 20.2%. Peripheral nerve injury was found in 5.2%. Univariate analysis demonstrated a greater chance of CNSI in the presence of os odontoideum (OR = 4.2; 95% CI = 1.7-10.6), thoracic intervertebral discs alterations (OR = 1.8; 95% CI = 1.0-3.3), abnormal neuropsychomotor development (ANPMD) (OR = 2.9; 95% CI = 1.3-6.2),*

platyspondilia (OR = 2.5; 95% CI = 1.3-4.9), basilar impression/invagination (OR = 2.4; 95% CI = 1.2-4.9), radiological spine abnormalities (OR = 2.3; 95% CI = 1.3-3.9), a narrowed foramen magnum (OR = 2.3; 95% CI = 1.9-4.8) and low back pain (OR = 2.2; 95% CI = 1.2-3.9). Only the first three parameters remained independently associated with clinical and/or radiological CNSI. Cervical SCI was identified in 4.5%. Spinal canal stenosis at C2 (78.8%), ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid (20.2%), basilar impression/invagination (12.9%), a narrowed foramen magnum (12,5%) and os odontoideum (5.9%) were associated with an increased chance of cervical SCI. Basio-occipital hypoplasia (58,5%), atlantoaxial instability (7.0%), atlanto-occipital (3.1%) instability, platybasia (1,7%) and terminal bone at C2 (2,1%) were not associated with an increased chance of SCI. CT showed the highest reliability and reproducibility for bone abnormality diagnoses. The cutoff points for the anteroposterior diameter of the spinal canal to diagnose cervical SCI were 17.3 mm with XR (sensitivity [Se]= 92%, 95% confidence interval [CI]: 82%, 100%; specificity [Sp]= 57%, 95%CI: 46%, 68%), 12.9 mm with CT (Se= 96%, 95%CI: 88%, 100%; Sp= 50%, 95%CI: 39%, 61%) and 10.4 mm with MRI (Se= 99%, 95%CI: 95%, 100%; Sp= 64%, 95%CI: 54%, 75%).

Conclusions: *Clinical and/or radiological central nervous system injury was frequent in patients with genetic skeletal disorders. Abnormal neuropsychomotor development, presence of os odontoideum and of radiological spine abnormalities were independently associated with clinical and/or radiological central nervous system injury. CT showed good reliability and reproducibility in evaluating the craniocervical junction in genetic skeletal disorders. XR presented greater limitations but provided complementary data to MRI.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

I.2 – ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	Página
Figura 1	36
<p>Alterações encefálicas primárias (cistos aracnoides em fossa posterior [a], na fossa média [b] e na fossa anterior c; malformação como holoprosencefalia em paciente com displasia epifisária múltipla [d]; leucoencefalopatia e ventriculomegalia em paciente com mucopolissacaridose [e] e/ou secundárias (malacia causada por fratura em paciente com osteogênese imperfeita [f]). Arquivo pessoal do autor.</p>	
Figura 2	36
<p>Platispondilia e estenose do canal em paciente com 18 anos de idade, mucopolissacaridose e lesão da medula espinhal no plano dos corpos vertebrais de C2 e C3: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.</p>	
Figura 3	37
<p>Derivação ventricular (válvula), platispondilia e estenose do canal em paciente com 21 anos de idade, mucopolissacaridose e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1, C2 e C3: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.</p>	
Figura 4	37
<p>Osteoartrose atlanto-odontoide e alterações degenerativas da coluna em paciente com 65 anos de idade, displasia espondiloepifisária e lesão da medula espinhal no plano dos corpos vertebrais de C2 e C3: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.</p>	

- Figura 5 Cifoescoliose em paciente com 35 anos de idade com raquitismo hipofosfatêmico e mielopatia torácica: radiografias da coluna cervical em perfil (a), da coluna torácica nas incidências anteroposterior (b) e perfil (c) e ressonância magnética plano sagital (d). Arquivo pessoal do autor. 38
- Figura 6 Alterações do processo odontoide – ossículo terminal (a,b,c), hipoplasia (d,e,f) e aplasia do processo odontoide (g,h,i), osso odontoide ortotópico (j,k,l) e distópico (m,n,o): radiografia (a,d,g), tomografia computadorizada (b,e,h,j,k,l,m,n,o) e ressonância magnética (c,f,i). Arquivo pessoal do autor. 47,48
- Figura 7 Platibasia e invaginação basilar em paciente com seis anos de idade, displasia espondiloepifisária, sem compressão da medula espinhal: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor. 49
- Figura 8 Platibasia e impressão basilar em paciente com 49 anos de idade, osteogênese imperfeita, compressão e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor. 49
- Figura 9 Hipoplasia do clivo, estenose do forame magno e do canal vertebral em paciente com 13 anos de idade, acondroplasia e lesão da medula espinhal no plano dos corpos vertebrais de C4 e C5: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor. 50

- Hipoplasia do clivo, estenose do forame magno e do canal vertebral em paciente com 12 anos de idade, acondroplasia e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.
- Figura 10 50
- Arqueamento do processo odontoide em paciente com 25 anos de idade, condrodistrofia de *Jwartz-Jampell*, estenose do canal e compressão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (c) e ressonância magnética (d). Arquivo pessoal do autor.
- Figura 11 51
- Osso odontoide em paciente com 36 anos de idade, displasia metatrópica e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.
- Figura 12 51
- Osso odontoide em paciente com 37 anos de idade, displasia espondilometafisária e lesão da medula espinhal no plano do corpo vertebral de C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.
- Figura 13 52
- Instabilidade atlanto-odontoide (a,b,c,d) e instabilidade atlanto-occipital (e,f,g): radiografia (a,e) e tomografia computadorizada dinâmica (reformatação sagital em neutro b,f, em flexão b e em extensão c). Arquivo pessoal do autor.
- Figura 14 53

III – DETALHAMENTO DA METODOLOGIA

Figura 15 Fluxograma dos casos no estudo. 59

Radiografias da coluna em perfil e anteroposterior para avaliação do equilíbrio nos planos sagital e coronal da coluna – ângulos medidos: da cifose torácica ([a] entre platôs superior de T4 e inferior de T12), da lordose lombar ([b] entre platôs superior de L1 e inferior de L5), ângulo de inclinação sacral ([c] entre linha horizontal e platô superior de S1), ângulo de inclinação das curvaturas da escoliose ([d] método de COBB) entre platôs inferior de T4 e superior de T10 e entre platôs inferior de T11 e superior de L4. Arquivo pessoal do autor.

Figura 16 63

Parâmetros da transição craniovertebral medidos na radiografia: (a) altura do processo odontoide; (b) diâmetro anteroposterior do processo odontoide; (c) ângulo basal= entre linhas traçadas do násio ao tubérculo selar (TS) e a partir deste até bácio (Bas); (d) comprimento do clivo= distância do ponto mais alto da sela túrcica até bácio; (e) diâmetro anteroposterior do forame magno (DAP FM)= distância entre bácio e opístio; (f) posição do ápice do odontoide em relação à linha de base (LB) traçada entre bácio (Bas) e opístio; (g) posição do ápice do odontoide (OD) em relação à linha *Chamberlain* (CH) traçada entre palato duro (PD) e ponto médio do opístio (OP); (h) posição do ápice do odontoide em relação à linha *McGregor* (MGR) traçada entre palato duro e face inferior osso occipital (OC); (i) intervalo atlanto-odontoide= distância entre face dorsal do arco anterior de C1 (ponto médio) e face ventral do processo odontoide; (j)

Figura 17 64,65

largura do canal espinhal (LCE)= distância entre face dorsal do processo odontoide e linha espinolaminar no plano da primeira vértebra cervical (C1); (k) intervalo básico-odontoide (IBO)= distância entre básico e ápice do processo odontoide; (l) intervalo basioaxial (IBA)= distância entre básico e linha axial posterior (AP) que tangencia o dorso do odontoide; (m) índice de *Powers*= proporção entre distâncias do básico à linha espinolaminar (EP) e da face posterior do arco anterior de C1 ao opístio. Arquivo pessoal do autor.

Figura 18 Parâmetros da transição craniovertebral medidos na tomografia computadorizada: (a) altura do processo odontoide; (b) diâmetro anteroposterior do processo odontoide; (c) ângulo basal; (d) comprimento do clivo; (e) diâmetro anteroposterior do forame magno (DAP FM); (f) posição do ápice do odontoide em relação à linha de base (LB); (g) posição do ápice do odontoide (Od) em relação à linha *Chamberlain* (CH); (h) posição do ápice do odontoide em relação à linha *McGregor* (MGR); (i) intervalo atlanto-odontoide; (j) largura do canal espinhal (LCE); (k) intervalo básico-odontoide (IBO); (l) intervalo basioaxial (IBA); (m) índice de *Powers*; TS: tubérculo selar; Bas: básico; OP: opístio; PD: palato duro; OD: odontoide; EP: espinolaminar. Arquivo pessoal do autor. 66,67

Figura 19 Parâmetros da transição craniovertebral medidos na ressonância magnética: (a) altura do processo odontoide; (b) diâmetro anteroposterior do processo odontoide; (c) ângulo basal; (d) comprimento do clivo; (e) diâmetro anteroposterior do forame magno (DAP FM); (f) posição do ápice do odontoide em relação à linha de base (LB); (g) posição do ápice do odontoide (OD) em relação à linha *Chamberlain* (CH); (h) posição do ápice do odontoide em relação à linha 68,69

McGregor (MGR); (j) largura do canal espinhal (LCE); (k) intervalo básico-odontoide (IBO); (l) intervalo basioaxial (IBA); (m) índice de *Powers*. TS: tubérculo selar; Bas: básico; OP: opístio; PD: palato duro; OD: odontoide; EP: espinolaminar. Arquivo pessoal do autor.

Parâmetros da transição craniovertebral medidos na tomografia computadorizada (a), (b) e (c), e na ressonância magnética (d), (e) e (f): (a) e (d) – diâmetro transverso do forame magno (DT FM)= distância entre margens laterais do forame magno; (b) e (e) – intervalo atlanto-occipital (IAOC)= distância bilateral no ponto médio das articulações entre cêndilos occipitais e massas laterais da primeira vértebra cervical (C1); (c) e (f) – compressão da junção bulbomedular (JB)= distância da porção mais posterior da dura máter que cobre o processo odontoide e linha traçada do básico á porção mais posterior do corpo vertebral da segunda vértebra cervical (C2). Arquivo pessoal do autor.

Figura 20 70

Ângulo atlanto-occipital medido na tomografia computadorizada, entre linhas paralelas às articulações atlanto-occipitais no ponto de intersecção no centro do processo odontoide. Arquivo pessoal do autor.

Figura 21 70

Figura 22 Ressonância magnética do encéfalo e pontos de referência para avaliação das dimensões dos ventrículos laterais (relação de *Evans*, índice cerebroventricular e largura máxima do terceiro ventrículo): (a) corno anterior VL= maior distância das margens externas dos cornos anteriores dos ventrículos laterais; diâmetro bifrontal interno= maior diâmetro transversal interno do crânio no plano dos cornos anteriores dos ventrículos laterais; diâmetro bitemporal interno= maior distância entre face interna dos ossos temporais; (b) V3= largura máxima do terceiro ventrículo. Arquivo pessoal do autor. 72

Figura 23 Ressonância magnética da coluna cervical, torácica e lombossacra – referências para medidas da espessura da medula espinhal e das colunas liquóricas anterior e posterior, e do diâmetro anteroposterior do saco dural no plano de cada corpo vertebral: (a) coluna cervical; (b) coluna torácica; (c) coluna lombossacra. Arquivo pessoal do autor. 73

V – SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL

Figure 1 Flow chart of the study. 119

Figure 2 CCJ measurement reliability and reproducibility on XR (a), CT (b) and MRI (c) by the Bland-Altman method. M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; 123

FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis angle.

Figure 3 CCJ measurement reliability and reproducibility on XR (a), CT (b) and MRI (c) by kappa statistics. M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis.

Figure 4 CCJ measurement reliability between XR-CT and MRI-CT by the Bland-Altman method (a) and by kappa statistics (b). CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital

interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid.

Figure 5	Correlation (a, c ,e) and reliability (b, d, e) measurements of the diameter of the spinal canal (DSC) and of the clivus length (CL) between XR-CT (a, b, c, d) and MRI-CT of the DSC (e, f) by the Bland-Altman method.	132,133
Figure 6	Correlation (a, c) and reliability (b, d) measurements of the atlantodental interval (ADI) on MRI-CT and the atlanto-occipital interval (AOI) on MRI-CT by the Bland-Altman method.	134
Figure 7	Correlation (a) and reliability (b) measurements for the powers ratio (PR) on XR- CT by the Bland-Altman method.	135
Figure 8	ROC curve for cervical SCI as an outcome using measurements of the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 (DSC) on XR, CT and MRI. SCI: spinal cord injury; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal at C2.	136

LISTA DE QUADROS E TABELAS

I.2 – ANTECEDENTES CIENTÍFICOS		Página
Quadro 1	Publicações da revisão bibliográfica no período de 1980 a 2020 com palavras-chave: transição craniovertebral, traumatismos da medula espinhal, compressão da medula espinhal, displasias ósseas e osteocondrodisplasias	40-43
Quadro 2	Critérios diagnósticos das alterações TCV encontrados na revisão bibliográfica	44-46
Quadro 3	Critérios para avaliação das dimensões dos ventrículos	55
Quadro 4	Critérios diagnósticos das alterações da TCV	71
 IV – PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL		
Table 1	GSD groups and ANPMD frequency	94
Table 2	The frequency of CRSNCI in GSD patients	95
Table 3	Comparison of anthropometry between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI	96

Table 4	Comparison of the clinical manifestations between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI	97
Table 5	Comparison of radiological abnormalities between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI	98
Table 6	Comparison of the CCJ abnormalities between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI	99
Table 7	Comparison of spine radiological abnormalities between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI	100
Table 8	Predictors of clinical and/or radiological CNSI in GSD patients	101
Table 9	Univariate analysis of predictors of clinical and/or radiological CNSI in GSD	102,103
Table 10	Multivariate analysis predictors after adjustments	104

V – SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL

Table 1	Demographics of the Study Participants	120
Table 2	CCJ Abnormalities in Patients with GSDs with and without Cervical SCI	121
Table 3	CCJ Measurement Reliability and Reproducibility on XR, CT and MRI by the Bland-Altman Method	124,125

Table 4	CCJ Measurement Reliability and Reproducibility on XR, CT and MRI by Kappa Statistics	127,128
Table 5	CCJ Measurement Reliability between XR-CT and MRI-CT by the Bland- Altman Method and Kappa Statistics	130
Table 6	Correlations of the CCJ Parameters Assessed by XR, CT and MRI	131
Table 7	Anteroposterior Diameter of the Spinal Canal at C2 (DSC) on XR, CT and MRI for the Diagnosis of Cervical SCI	135

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SCIWORA: Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality; CNSI: central nervous system injury; ISSD: International Society of Skeletal Dysplasia; NPMD; neuropsychomotor development; ISNCSCI: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; CNS: central nervous system; XR: digital radiography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; CI: confidence interval; OFC: occipitofrontal circumference; SD: standard deviation; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; TRPV4: transient receptor potential action channel subfamily V member 4; SCI: spinal cord injury.

Figure 2 – CCJ measurement reliability and reproducibility on XR (a), CT (b) and MRI (c) by the Bland-Altman method. M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis angle.

Abbreviations GSD(s): genetic skeletal disorder(s); CCJ: craniocervical junction; NS: nervous system; FM: foramen magnum; BII: basilar impression/invagination; SCIWORA: Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality; CNSI: central nervous system injury; ISSD: International Society of Skeletal Dysplasia; NPMD; neuropsychomotor development; ISNCSCI: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; CNS: central nervous system; XR: digital radiography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; CI: confidence interval; OFC: occipitofrontal circumference; SD: standard deviation; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; TRPV4: transient receptor potential action channel subfamily V member 4; SCI: spinal cord injury.

CCJ: craniocervical junction; C2: second cervical vertebra; GSD(s): genetic skeletal disorder(s); SCI: spinal cord injury; XR: digital radiography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; ROC: receiver operating characteristic; SCIWORA: spinal cord injury without radiographic abnormality; ; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; CI: confidence interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line;

APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; AOC: atlanto-occipital joint axis angle; M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; SD: standard deviation; Se: sensitivity; Sp: specificity.

ABAS	Ângulo basal
ACH	Acondroplasia
ADNPM	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
AIS	<i>ASIA Impairment scale</i> (Escala de Deficiência ASIA)
ALARA	<i>As low as reasonably achievable</i> (Menor dose possível para o diagnóstico)
AO	Aplasia do processo odontoide
AP	Anteroposterior
AP	Axial posterior
AAOC	Ângulo atlanto-occipital
AOC	Atlanto-occipital
AOD	Atlanto-odontoide
ASIA	<i>American Spinal Injury Association</i> (Associação Americana da Lesão Medular)
Bas	Básio
BII	basilar impression/invagination (impressão
C	Cervical

C1	Primeira vértebra cervical (atlas)
C2	Segunda vértebra cervical (áxis)
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
CCL	Comprimento do clivo
CH	Linha de <i>Chamberlain</i> Distância do ápice do odontoide a linha de <i>Chamberlain</i>
CID	Código Internacional de Doenças
CJB	Medida de compressão da junção bulbomedular
DAP	Diâmetro anteroposterior
DEG (GSD)	Doença esquelética genética (genetic skeletal disorder)
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DT	Diâmetro transverso
E	Especificidade
EP	Espinolaminar
<i>FGFR3</i>	<i>Receptor 3 Fibroblast Growth Factor</i> (Receptor 3 de fator de crescimento de fibroblastos)
FM	Forame magno (foramen magnum)
<i>GE</i>	<i>General Electric</i> (sem tradução)
HO	Hipoplasia do processo odontoide
IAOC	Intervalo atlanto-occipital
IAOD	Intervalo atlanto-odontoide

IBA	Intervalo basioaxial
IBO	Intervalo básico-odontoide
IC	Intervalo de confiança
ICV	<i>Cerebroventricular index</i> (Índice cerebroventricular dos cornos frontais)
Id	Idade
IMC	Índice de massa corporal
IIQ	Intervalo interquartílico
IP	Índice de <i>Powers</i>
ISDS	<i>International Skeletal Dysplasia Society</i> (Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas)
ISNCSCI	<i>The International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury</i> (Normas Internacionais para Classificação Neurológica das Lesões na Medula Espinhal)
JB	Junção bulbomedular
Kg	Quilograma(s)
kV	Quilo volt(s)
L	Lombar
LB	Linha de base
LCE	Largura do canal espinhal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LGTD	Longitudinal
LILACS	Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde

md	Mediana
MG	Minas Gerais
MGR	Linha de <i>McGregor</i> Distância do ápice do odontoide a linha de <i>McGregor</i>
Min	Minutos
M1	Primeira medida pelo primeiro observador
M2	Segunda medida pelo primeiro observador
M3	Terceira medida pelo segundo observador
N, n	Número de pacientes na amostra
OC	Occipital
OD	Odontoide
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> (Catálogo <i>on line</i> de doenças hereditárias em humanos)
OT	Ossículo terminal
OO	Osso odontoide
OP	Opístio
OR	<i>Odds ratio</i> (razão das chances)
PC	Perímetro cefálico
PD	Palato duro
<i>PTHrp</i>	<i>Parathyroid Hormone related peptide</i> (Peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide)
RE	<i>Evans ratio</i> ou <i>Evans index</i> (Relação de Evans)

RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i> (características operacionais do receptor)
RX	Radiografia digital
S	Sensibilidade
SN (NS)	Sistema nervoso (nervous system)
SNC	Sistema nervoso central
SD	Desvio padrão
SS	Segmento superior
SI	Segmento inferior
<i>SCIWORA</i>	<i>Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality</i> (lesão da medula espinhal sem anormalidades radiográficas)
T	Tesla
T	Torácica
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCV (CCJ)	Transição craniovertebral (craniocervical junction)
<i>TRPV4</i>	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4</i> (receptor transitório potencial dos canais de cátion membro 4 da subfamília V)
TRV	Transverso
TS	Tubérculo selar

UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonografia
V3	<i>Maximum width of third ventricle</i> (Largura máxima do terceiro ventrículo)
VL	Ventrículos laterais

SUMÁRIO

I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS	32
1. Introdução.....	32
2. Antecedentes científicos.....	34
2.1. Transição craniovertebral.....	39
II – OBJETIVOS	57
1. Objetivo geral.....	57
2. Objetivos específicos.....	57
III – PACIENTES E MÉTODOS	58
1. Delineamento do estudo e pacientes.....	58
2. Métodos diagnósticos.....	60
2.1. Avaliação clínica.....	60
2.2. Exames por imagem.....	61
2.3. Exames laboratoriais.....	73
3. Programa e análise estatística.....	74
4. Referências.....	76
IV - PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL	87
Article type.....	87
Title of article.....	87
Running head.....	87
Authors.....	87
Correspondence.....	87
Conflict of interest.....	87
Author’s contribution.....	88
Abstract.....	88
Abbreviations.....	89
Keywords.....	89
Introduction.....	89

Material and methods.....	90
Patient selection.....	90
Clinical and radiological evaluation.....	91
Data analysis and statistics	92
Results.....	93
Discussion.....	105
Limitations and strengths.....	107
References.....	108
V – SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL.....	111
Article type.....	111
Title of article.....	111
Running head.....	111
Key results.....	111
Summary statement.....	111
Authors.....	111
Correspondence.....	112
Conflict of interest.....	112
Author’s contribution.....	112
Abstract.....	112
Abbreviations.....	113
Keywords.....	114
Introduction.....	115
Material and methods.....	116
Patients.....	116
Image Acquisition and Analysis	116
Statistical Analysis	117
Results.....	118
Participant Demographics.....	119
CCJ Abnormalities.....	120
Interobserver Reproducibility	122
Imaging Method Agreement.....	129
Anteroposterior Diameter of the Spinal Canal at C2	135
Discussion.....	136

References.....	140
VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	144
VII – APÊNDICES.....	146
1. APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido para adultos.....	146
2. APÊNDICE B - Protocolo de investigação de sinais e sintomas, avaliação clínica e antropometria por M1.....	147
3. APÊNDICE C - Protocolo da antropometria por M3.....	149
4. APÊNDICE D - Protocolo de avaliação radiológica por M1.....	150
5. APÊNDICE E - Protocolo de avaliação da coluna por ressonância magnética por M1....	153
6. APÊNDICE F - Protocolo de avaliação radiológica da TCV por M2.....	154
7. APÊNDICE G - Termos técnicos radiológicos.....	155
8. APÊNDICE H – Técnica antropométrica.....	157
9. APÊNDICE I - Escala de deficiência ASIA – revisão 2019.....	158
VIII – ANEXOS.....	159
1. ANEXO A - Aprovação do Núcleo de direção do Hospital SARAH para realizar atendimentos.....	159
2. ANEXO B - Folha de Rosto do Plataforma Brasil.....	160
3. ANEXO C - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da Rede SARAH.	161
4. ANEXO D - Autorização do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.....	167
5. ANEXO E - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.....	170

I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. Introdução

Doenças esqueléticas genéticas (DEGs) são um grupo heterogêneo de doenças caracterizado por anormalidade intrínseca no crescimento e desenvolvimento ósseo que resulta em um esqueleto anormal.¹ O crescimento anormal causa desproporção entre as partes do corpo (cabeça, pescoço, tronco e membros): macrocefalia, tronco curto,² e desproporção dos membros, que ocorre pelo encurtamento proximal dos braços e coxas (rizomelia), encurtamento da porção média dos antebraços e pernas (mesomelia) e encurtamento das extremidades – mãos e pés (acromelia).³

DEGs podem se manifestar no período pré-natal, neonatal (no primeiro ano de vida) ou depois de dois a três anos de idade.³

DEGs compreendem: osteodisplasias (anormalidades da densidade e mineralização dos ossos), osteocondrodismplasias (anormalidades que afetam a formação das cartilagens e dos ossos, comprometendo o crescimento) e disostoses (anormalidade focal de um osso ou de um grupo de ossos afetando certos elementos do esqueleto).⁴

A incidência das DEGs é de aproximadamente um em 5.000 nascidos vivos^{3,5,6} e a prevalência atual na América Latina é 3,2/10.000 nascidos vivos. As DEGs em conjunto representam número significativo de pacientes.⁷

Quando o crescimento está afetado, manifestação clínica mais comum das DEGs,² pode ocorrer lentidão (exemplo: acondroplasia), aceleração (exemplo: síndrome de Marfan) ou deformidade de algo que cresce em direção incomum (exemplo: síndrome de exostoses múltiplas).⁸

As DEGs podem ocorrer devido ao crescimento anormal das epífises e metáfises; ao número anormal dos ossos do crânio, tronco, membros e extremidades (mãos e pés); à forma anormal dos ossos do crânio, tronco, membros e extremidades; e às anormalidades na mineralização, ossificação e maturação dos ossos.¹

A esquelotogênese é modulada por mecanismo genético complexo. Quando há alterações numéricas ou estruturais de genes responsáveis pela regulação das fases de formação das cartilagens e ossos, ocorre expressão anormal de enzimas e proteínas que participam nas vias de sinalização/regulação, daí o grande número de DEGs que podem resultar desde pequenas alterações morfológicas até morte neonatal.¹

Existem cerca de 461 diferentes de DEGs, classificadas em 42 grupos, de acordo com os seus fenótipos clínicos, radiográficos e moleculares. Pelo menos 437 genes podem estar afetados nos pacientes com DEGs.⁹ Cerca de 110 DEGs têm repercussão no sistema nervoso central (SNC).¹

Alterações neurológicas têm papel determinante pois podem ser utilizadas para o diagnóstico, como manifestação da DEG, e podem ser utilizadas para avaliação do prognóstico, além de poderem determinar manifestações clínicas limitantes. Alterações ósseas que afetam o crânio e as vértebras podem causar compressão e lesão do SNC e das raízes espinhais. Alterações genéticas que têm repercussão no esqueleto também podem manifestar-se no sistema gastrointestinal, endócrino, cardiopulmonar e SNC.¹

Não há consenso entre radiologistas sobre o melhor método de avaliação por imagem do esqueleto axial nos pacientes com DEGs.^{1,3,4} Dificuldades para realização dos exames radiológicos são causadas por deformidades ósseas e articulares. Há mais discussões sobre os exames de imagem que precisam ser realizados para avaliação da transição craniovertebral (TCV), existindo diferentes técnicas para realizar o exame.¹¹⁻¹⁷ Soma-se a este fato a complexidade para interpretação, das alterações morfológicas e estruturais dos ossos do esqueleto axial.¹¹ Discute-se, ainda, se déficit neurológico ao exame clínico associam-se à compressão ou estão relacionados a condições pré-existentes ou concomitantes.¹⁸ E, por fim, há incerteza sobre critérios para seleção de pacientes com DEGs que precisam de acompanhamento clínico e/ou de tratamento cirúrgico, a fim de proporcionar maior quantidade de vida com qualidade.

Assim, é necessário melhor conhecimento da existência de manifestações clínicas e radiográficas de compressão e/ou lesão do cérebro e da medula espinhal nas DEGs para se entender melhor se os métodos por imagem podem nos auxiliar no reconhecimento precoce de fatores relacionados à compressão nervosa antes que a lesão se estabeleça. É importante

ressaltar que a lesão neurológica é grave e irreversível, pode ocorrer sem trauma e em indivíduos jovens, aumentando a relevância dos resultados.

Há também que se analisar a concordância dos métodos de imagem entre si na avaliação da TCV em pacientes com DEGs e avaliar vantagens de cada tipo de exame e quais medidas podem ser utilizadas para descrever alterações em cada método.

Em revisão da literatura, não foi encontrado estudo realizado em uma amostra significativa com diversos tipos de DEGs e com amplo espectro de alterações neurológicas. Nos estudos analisados, não foram realizados simultaneamente, em todos pacientes, avaliação clínica e pelos três métodos de avaliação por imagem do cérebro e da coluna – radiografias digitais (RX) do esqueleto axial, tomografia computadorizada (TC) da TCV e ressonância magnética (RM) do neuroeixo, de modo cego e independente.

Neste contexto é que se insere o presente estudo, que tem as seguintes finalidades básicas: acrescentar informações sobre características clínicas e radiológicas das DEGs que estão associadas com compressão e/ou lesão do SNC; estudar a frequência de lesão neurológica e quando ela ocorre em pacientes acometidos por DEGs; e investigar possíveis fatores preditores de lesão nervosa. Espera-se que a identificação precoce dos sinais e sintomas clínicos e alterações nos exames por imagens de compressão de estruturas neurais do SNC possam reduzir a extensão, retardar ou prevenir lesões neurológicas.

2. Antecedentes científicos

O esqueleto humano contém cerca de 206 ossos¹ com dois tipos de crescimento: endocondral e membranoso. As zonas de crescimento ósseo endocondral são epífises e metáfises. As zonas de crescimento ósseo membranoso correspondem às porções dos ossos com perióstio.⁸

O diagnóstico do tipo de DEG tem como base o estudo de alterações clínicas e radiográficas no esqueleto que podem orientar a necessidade de análise genética, dependendo da disponibilidade em razão dos custos e da necessidade de recursos altamente especializados. O diagnóstico preciso é de crucial importância para condução, definição do prognóstico e aconselhamento

genético dos pacientes e seus familiares.¹ Há indicação de RXs de esqueleto quando há baixa estatura desproporcional: anteroposterior (AP) e perfil do crânio, perfil da coluna cervical, AP e perfil da coluna toracolombar, AP do tórax, AP da pelve, posteroanterior (PA) das mãos e punhos unilateral ou bilateral; AP dos braços, antebraços, coxas e pernas unilateral ou bilateral. O diagnóstico é difícil para o radiologista,³ sendo necessária a correlação das alterações esqueléticas nas RXs com dados clínicos.

O crânio, quando anormal, pode evidenciar: sela túrcica em “J”, hipoplasia dos ossos da face, ossos wormianos (ossos supranumerários que ocorrem nas suturas do crânio), craniossinostose (anomalia decorrente da fusão prematura das suturas) e mineralização óssea anormal.³ O envolvimento da coluna caracteriza-se por: alterações do alinhamento das vértebras, com deformidades graves da coluna como escoliose e cifose;¹⁹ e alterações da forma das vértebras, como platispondilia (corpos vertebrais achatados), arredondamento ou bico anterior na coluna anterior.³

As alterações do SNC podem ser primárias (causadas pelo defeito genético) e/ou secundárias (causadas pela alteração esquelética primária);¹¹ ou seja, podem coexistir alterações primárias e secundárias do SNC^{1,20,21} (Figuras 1, 2 e 3).

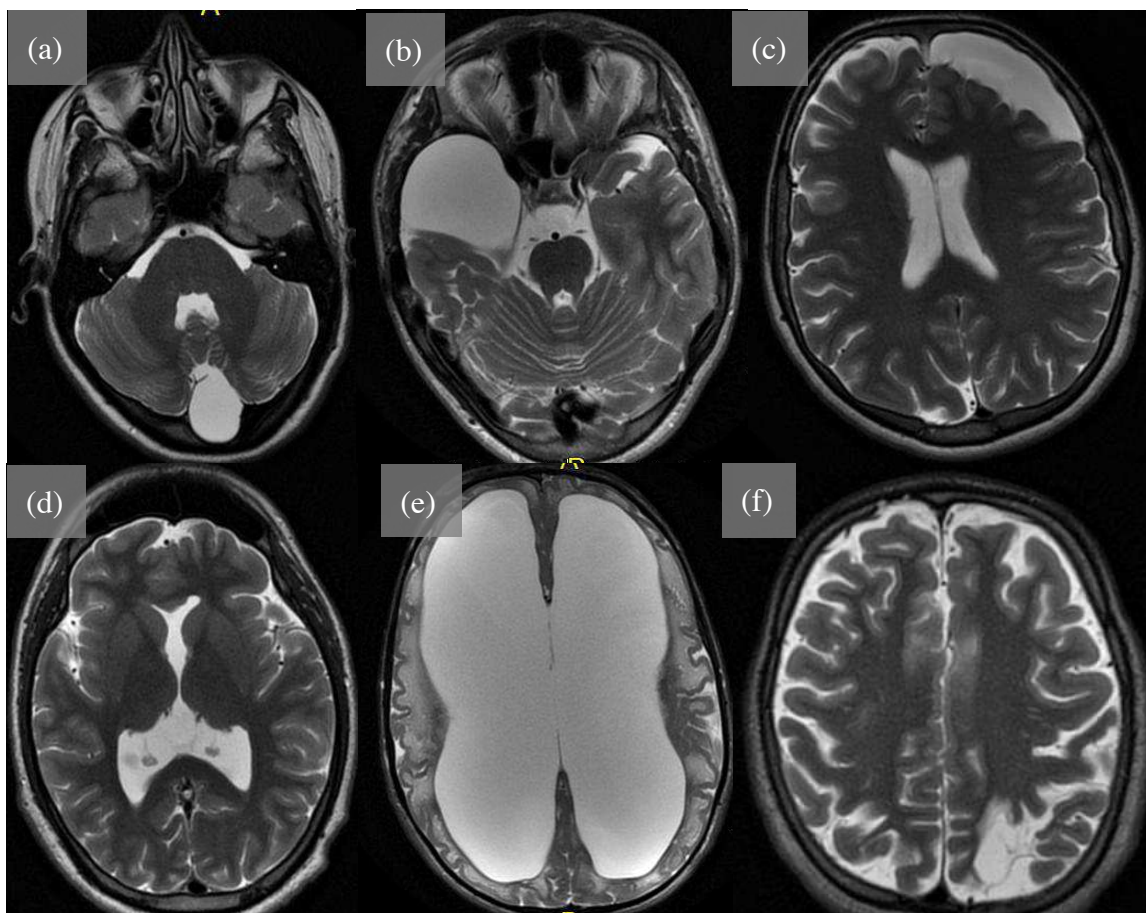


Figura 1: Alterações encefálicas primárias (cistos aracnoides em fossa posterior [a], na fossa média [b] e na fossa anterior c; malformação como holoprosencefalia em paciente com displasia epifisária múltipla [d]; leucoencefalopatia e ventriculomegalia em paciente com mucopolissacaridose [e] e/ou secundárias (malacia causada por fratura em paciente com osteogênese imperfeita [f]). Arquivo pessoal do autor.



Figura 2: Platispondília e estenose do canal em paciente com 18 anos de idade, mucopolissacaridose e lesão da medula espinhal no plano dos corpos vertebrais de C2 e C3: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

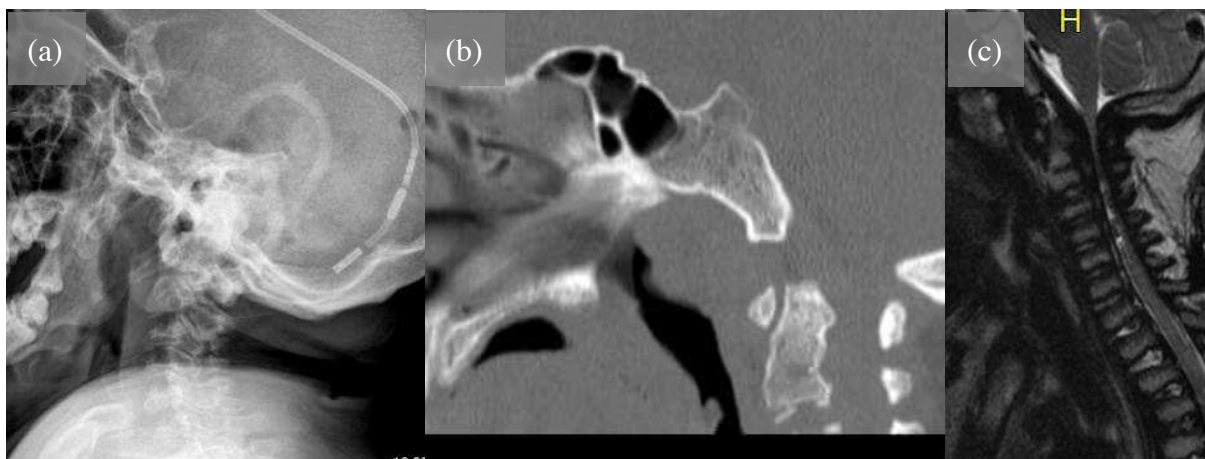


Figura 3: Derivação ventricular (válvula), platisspondilia e estenose do canal em paciente com 21 anos de idade, mucopolissacaridose e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1, C2 e C3: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

As alterações secundárias do SNC ocorrem em pacientes com DEGs que apresentam maior risco de lesão cerebral e/ou medular por acometimento da TCV, discos intervertebrais e ossos do esqueleto axial.^{11,12,22} A lesão neurológica pode ocorrer mesmo na ausência de trauma¹⁵ e, se o trauma ocorre, a lesão é mais frequente,²³ o que se verifica em centros de reabilitação que acolhem e prestam assistência aos pacientes com lesões neurológicas (Figura 4)²⁵.

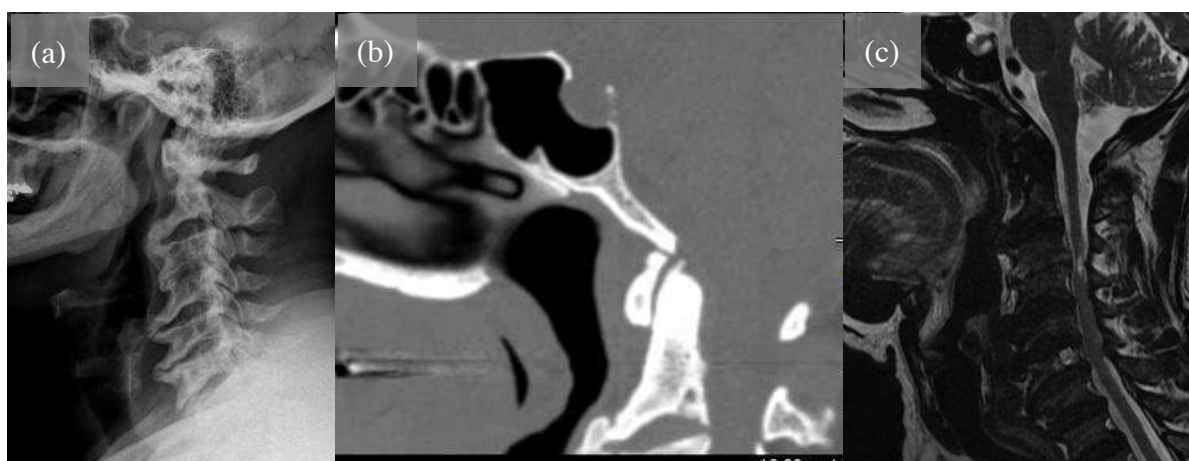


Figura 4: Osteoartrose atlanto-odontoide e alterações degenerativas da coluna em paciente com 65 anos de idade, displasia espondiloepifisária e lesão da medula espinhal no plano dos corpos vertebrais de C2 e C3: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

Os mecanismos de lesão secundária do SNC^{11,12,15,25} nas DEGs são: amolecimento e fragilidade óssea com maior susceptibilidade a fraturas que podem lesar diretamente o cérebro e/ou medula espinhal (Figura 1f); alterações da configuração e estrutura óssea do crânio e dos corpos vertebrais; alterações do equilíbrio no plano sagital da coluna (Figura 5), caracterizadas por acentuação ou inversão das curvaturas fisiológicas, modificando a distribuição da carga axial; compressão neurológica pela presença de elementos anormais; e frouxidão ligamentar que predispõe à instabilidade das vértebras com subluxações e luxações.

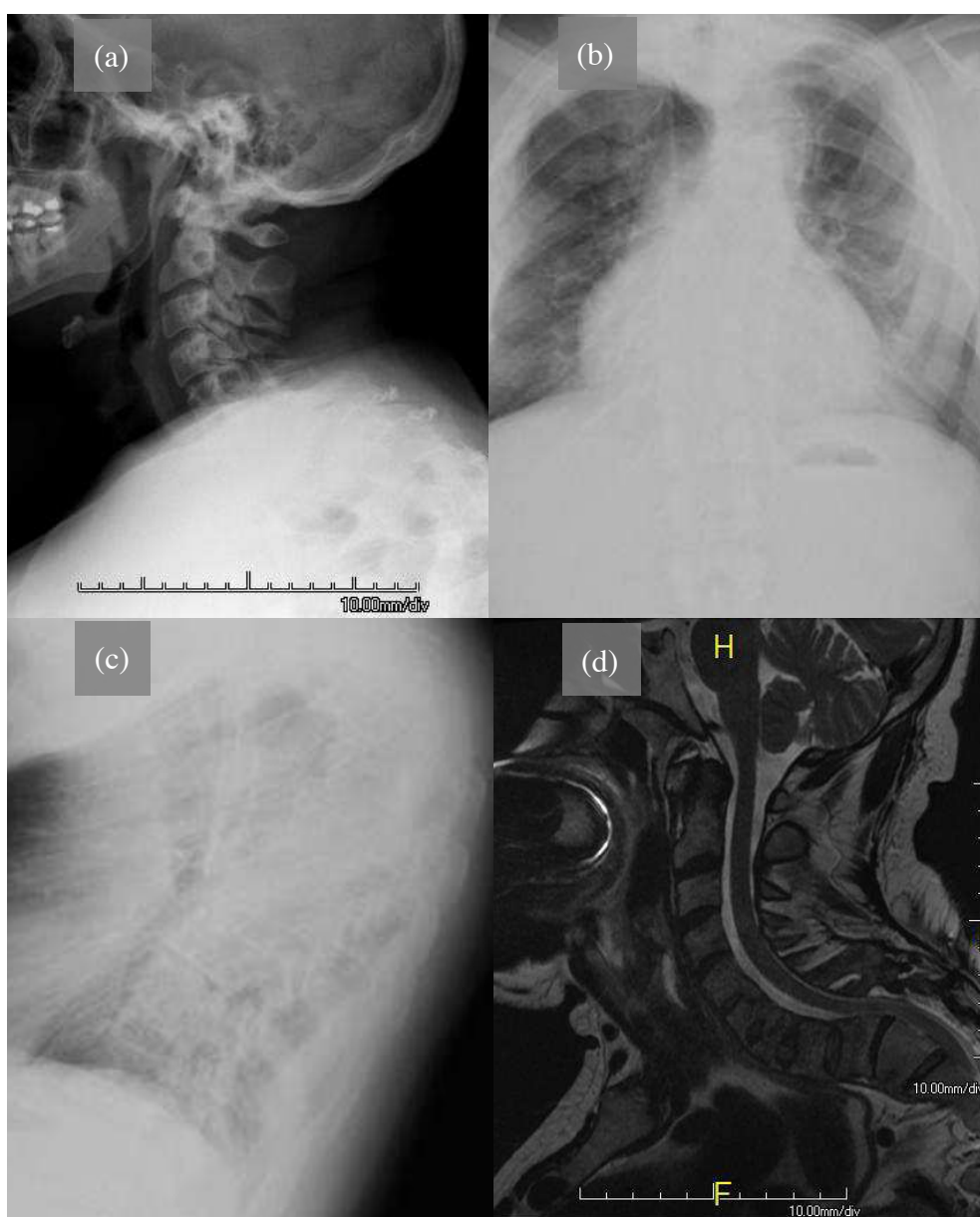


Figura 5: Cifoesciose em paciente com 35 anos de idade com raquitismo hipofosfatêmico e mielopatia torácica: radiografias da coluna cervical em perfil (a), da coluna torácica nas incidências anteroposterior (b) e perfil (c) e ressonância magnética plano sagital (d). Arquivo pessoal do autor.

2.1. Transição craniovertebral

A TCV compreende base do crânio (clivo, osso occipital e forame magno FM), primeira vertebral cervical (C1 ou atlas) e segunda vertebral cervical (C2 ou áxis),²⁶ e nos pacientes com DEGs merece especial atenção. As relações entre estas estruturas é melhor compreendida analisando-se distâncias e proporções estabelecidas pela craniometria.²⁶⁻³¹

Pacientes com DEGs podem: ter lesões neurológicas assintomáticas³¹ e sutis,¹⁷ como paralisia temporária nervos cranianos;³³ apresentar instabilidades da TCV menores que podem progredir e causar mielopatia cervical, tetraparesia e morte;³² desenvolver complicações como infecção,³³ sangramento, não fusão de fraturas com necessidade de tratamento cirúrgico, devido à maior fragilidade óssea e menor taxa de formação do tecido ósseo;³² desenvolver lesão medular local ou à distância do sítio de manuseio cirúrgico.^{34,35}

É notável a complexidade da avaliação da TCV, como se observa na revisão bibliográfica composta por publicações no período de 1980 a 2020, realizada nas bases de dados da Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *PubMed* e *Medline*. Para pesquisa dos artigos foram empregadas palavras-chave pré-definidas (*key words*) em português e inglês: craniometria (*craniometry*), transição craniovertebral (*craniocervical junction*), traumatismos da medula espinhal (*spinal cord injury*), compressão da medula espinhal (*spinal cord compression*), displasias esqueléticas (*skeletal dysplasia*), displasias ósseas (*bone diseases, developmental*) e osteocondrodisplasias (*osteochondrodysplasias*). A busca foi realizada no título ou no resumo, nos idiomas português, espanhol e inglês, em estudos realizados em seres humanos. Apenas publicações indexadas foram incluídas, para garantir a qualidade, e compreendem revisões, estudos epidemiológicos, observacionais transversais e relatos de séries de casos, independentemente do tamanho da amostra. Foram encontrados 37 estudos, descritos em ordem crescente do ano em que foram publicados. Em nenhum dos estudos encontrados foi feita comparação dos três métodos por imagem em amostra significativa de casos (Quadro 1).

Quadro 1 – Publicações da revisão bibliográfica no período de 1980 a 2020 com palavras-chave: transição craniovertebral, traumatismos da medula espinal, compressão da medula espinal, displasias ósseas e osteocondrodisplasias

Estudo (ano)	Periódico	Delineamento (n, critério inclusão)	Métodos de imagem	Parâmetros
Hecht <i>et al.</i> ³⁶ (1985)	<i>Am J Med</i> <i>Genet</i>	Caso-controle (63, 1DEG=ACH) 157 controles	TC	DAP FM DT FM
Hecht <i>et al.</i> ³⁷ (1989)	<i>Am J Med</i> <i>Genet</i>	Caso-controle (154, 1DEG=ACH) 157 controles	TC	DAP FM DTF M
Smoker ²⁷ (1994)	<i>Radiographics</i>	Descritivo	RX, TC, RM	AAOC, ABAS, CH, OO, OT
Dominguez <i>et al.</i> ¹¹ (1995)	<i>Clin Imaging</i>	Revisão, retrospectivo (24, 12DEGS)	RX, TC, RM	ABAS, CH IAOD IAOC, LCE
Pauli <i>et al.</i> ³⁸ (1995)	<i>Am J Hum</i> <i>Genet</i>	Longitudinal prospectivo (75, 1DEG=ACH)	TC, RM	FM
Lachman. ²² (1997)	<i>Pediatr Radiol</i>	Revisão, descritivo (2100, 150 DEGs)	RX, RM	-
Copley, Dormans. ¹² (1998)	<i>J Am Acad</i> <i>Orthop Surg</i>	Descritivo	-	AO, HO IAOD, OO, OT
Kornblum, Stanitski. ³⁹ (1999)	<i>Orthop Clin of</i> <i>North Am</i>	Descritivo (7 DEGs)	RX, TC, RM	FM
Deliganis <i>et al.</i> ⁴⁰ (2000)	<i>Radiographics</i>	Descritivo	RX, TC, RM	IAOC IAOD IBO

Brühl <i>et al.</i> ⁴¹ (2001)	<i>Eur J Pediatr</i>	Retrospectivo (25, 1DEG=ACH)	RM	ABAS CCL DAP FM LCE
Lustrin <i>et al.</i> ²⁵ (2003)	<i>Radiographics</i>	Descritivo	RX, TC, RM	IAOC IAOD, IBA IP
Holsalkar <i>et al.</i> ⁴² (2005)	<i>J Bone Joint Surg Am.</i>	Retrospectivo	RX, TC, RM	-
Gholve <i>et al.</i> ⁴³ (2007)	<i>J Bone Joint Surg Am.</i>	Retrospectivo (30, anomalia TCV)	TC, RM	CH, IAOD LCE, MGR, OO
Song, Maher. ⁴⁴ (2007)	<i>Neurosurg Clin N Am</i>	Descritivo (7 DEGs)	RM	-
Smoker, Khanna. ²⁶ (2008)	<i>Childs Nerv Syst</i>	Descritivo (5 DEGS)	RX, TC, RM	ABAS, CH
Bertozzi <i>et al.</i> ²⁸ (2009)	<i>AJR Am J Roentgenol</i>	Retrospectivo (117, normais)	TC	IAOC IAOD IBA, IBO, IP
Chang <i>et al.</i> ⁴⁵ (2009)	<i>AJR Am J Roentgenol</i>	Retrospectivo (35, trauma)	TC	IAOC IAOD IBO
Chen, Liu. ⁴⁶ (2009)	<i>Neurosurg Clin N Am</i>	Descritivo	RX, TC, RM	ABAS, CH
Li <i>et al.</i> ⁴⁷ (2009)	<i>Eur Spine J</i>	Retrospectivo (32, cervicalgia)	RX, TC	IP
Rojas <i>et al.</i> ²⁹ (2009)	<i>AJR Am J Roentgenol</i>	Retrospectivo (178, normais)	TC	IAOC
Hung <i>et al.</i> ⁴⁸ (2010)	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	Caso-controle (40) 20 controles	RX, RM	IAOD
Brower <i>et al.</i> ¹⁵	<i>Eur Radiol</i>	Prospectivo	RM	DAP FM

(2012)		(18, 1DEG=ACH)		DT FM IAOD
Radcliff <i>et al.</i> ⁴⁹	<i>Clin Orthop</i>	Prospectivo	TC, RM	IAOC
(2012)	<i>Relat Res</i>	(18, trauma)		
Yin <i>et al.</i> ⁵⁰	<i>Spine (Phila Pa</i>	Caso-controle	TC	CH, IAOD
(2012)	<i>1976)</i>	(63) 20 controles		
Gire <i>et al.</i> ⁵¹	<i>Spine J</i>	Caso-controle	TC	IAOC
(2013)		(10, trauma) 10 controles		IBA IBO, IP
Mukherjee <i>et al.</i> ¹⁶	<i>J Neurosurg</i>	Retrospectivo	RM	DAP FM
(2014)	<i>Pediatr</i>	(34, 1DEG=ACH)		
Zhang <i>et al.</i> ⁵²	<i>World</i>	Retrospectivo	RX, RM	OO
(2014)	<i>Neurosurg</i>	(6,00)		
Batista <i>et al.</i> ⁵³	<i>Neurosurg</i>	Prospectivo	TC	ABAS, CH
(2015)	<i>Focus</i>	(100, normais)		CCL, CJB DAP FM DT FM IAOD
Darras <i>et al.</i> ⁵⁴	<i>Radiol Clin</i>	Revisão	RX, TC,	IAOC
(2015)	<i>North Am</i>		RM	IAOD IBO
Helenius <i>et al.</i> ³²	<i>J Bone Joint</i>	Retrospectivo	RX, RM	IAOD
(2015)	<i>Surg Am</i>	(28, 4DEGs, cirurgia)		
Roy <i>et al.</i> ⁵⁵	<i>Neurosurg</i>	Retrospectivo	TC, RM	IAOD
(2015)	<i>Focus</i>	(8, trauma)		IAOC IBA IBO, IP
Rüegg <i>et al.</i> ⁵⁶	<i>J Neurosurg</i>	Caso-controle	RM	LCE
(2015)	<i>Spine</i>	(52, lesão medular) 77 controles		
Ji <i>et al.</i> ⁵⁷	<i>Spine (Phila Pa</i>	Retrospectivo	TC	CCL
(2015)	<i>1976)</i>	(87, normais)		

Zaho <i>et al.</i> ⁵⁸ (2015)	<i>Neurosurgery</i>	Prospectivo (279, OO)	RX, TC	IAOD, OO
Corcoran <i>et al.</i> ⁵⁹ (2016)	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	Retrospectivo (14, luxação AOC)	TC, RM	IAOC
Martinez-del- campo <i>et al.</i> ⁶⁰ (2016)	<i>J Neurosurg Spine</i>	Caso-controle (22, luxação AOC) 59 controles	TC	IAOC, IP
Plackett <i>et al.</i> ⁶¹ (2016)	<i>Am J Surg</i>	Revisão sistemática	TC, RM	81 estudos, 9 originais

DEG(s) – doença(s) esquelética(s) genética(s); ACH – acondroplasia; RX – radiografia; TC – tomografia computadorizada; RM – ressonância magnética; ABAS – ângulo basal; CCL – comprimento do clivo; CH – distância do ápice do processo odontoide da linha de *Chamberlain*; MGR – distância do ápice do processo odontoide da linha de *McGregor*; IAOD – intervalo atlanto-odontoide; LCE – largura do canal espinhal; FM – forame magno; DAP FM – diâmetro anteroposterior; DT – diâmetro transversal; CJB – compressão da junção bulbomedular; AAOC – ângulo atlanto-occipital; IBO – intervalo básico-odontoide; IBA – intervalo básico-axial; IP – índice de *Powers*; IAOC – intervalo atlanto-occipital; OT – osso terminal; HO – hipoplasia do odontoide; AO – aplasia do odontoide; OO – osso odontoide.

Diversos parâmetros da TCV podem ser avaliados nos exames por imagem, destacando-se a seguir alguns deles que foram estudados no presente estudo: ângulo basal (ABAS), comprimento do clivo (CCL), diâmetro anteroposterior (DAP) e diâmetro transversal (DT) do FM, distância do ápice do odontoide acima da linha de *Chamberlain* (CH) e da linha de *McGregor* (MGR), intervalo atlanto-odontoide (IAOD), largura do canal espinhal (LCE), medida de compressão da junção bulbomedular (CJB) pelo processo odontoide, ângulo atlanto-occipital (AAOC), intervalo básico-odontoide (IBO), intervalo basioaxial (IBA), índice de *Powers* (IP) e intervalo atlanto-occipital (IAOC).

Critérios que permitem diagnóstico de alterações da TCV pela craniometria podem ser observados na revisão bibliográfica. Verifica-se que autores utilizaram valores de referência diferentes e que não há consenso se o mesmo valor pode ser utilizado nos diferentes métodos (RX, TC e RM), como pode ser constatado no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos das alterações TCV encontrados na revisão bibliográfica

Diagnóstico	Parâmetro da TCV	Observações
Platibasia	Ângulo basal	Média =134 a 135 ^{o26} Normal: 98,1 a 129,3° (TC) ⁵³ 121 a 149 ^{o26} ; se <140 ^{o27,46} Platibasia se >150 ^{o26}
Hipoplasia do clivo	Comprimento do clivo	Média =29,4mm (TC) ⁵⁷ Normal: 37,7 a 51,7mm (TC) ⁵³ 26,1 a 32,7 mm (TC) ⁵⁷
Estenose forame magno	Diâmetro anteroposterior	Normal: 28,5 a 39,3mm (TC) ⁵³ Estenose: média na população não afetada \pm 1SD, de acordo com a idade ^{36,37}
	Diâmetro transverso	Normal: 23 a 33,4mm (TC) ⁵³ Estenose: média na população não afetada \pm 1SD, de acordo com a idade ^{36,37}
Impressão/invaginação basilar	Linha de <i>Mac Rae</i>	Normal: ápice do processo odontoide abaixo da linha de <i>Mac Rae</i>
	Linha de <i>Chamberlain</i>	Média =1mm acima da linha ²⁷ Normal: ápice do processo odontoide acima da linha ¹¹ ; -5,9 a 2,9mm (TC) ⁵³ 3,6 a 6,6mm abaixo da linha ⁴⁶ 4,6 a 7,6mm acima da linha ²⁷ até 6 mm acima da linha em mulheres e 7mm acima da linha em homens ²⁶ Invaginação: mais que 5mm acima da linha ^{26,50}
	Linha de <i>McGregor</i>	Normal: ápice do processo odontoide acima da linha até 7mm ^{26,41}
Instabilidade atlanto-odontoide	Intervalo atlanto-odontoide	Média =0,5 a 1,7 (TC) ⁵³ Normal: <2mm (RX) ^{40,54,55} ; <3mm ^{45,48,50}

		<p><4 a 5mm (RX) e <2,6mm (TC) em crianças²⁸</p> <p>se <5mm em todas as idades, <3mm em adultos, <5mm em flexão e <4mm em flexão²⁵</p> <p>Instabilidade: se >4mm (RX)^{44,32,55}</p> <p>se >4-5mm em crianças menores que 8 anos e >3mm em crianças maiores que 8 anos e adultos¹²; se >5mm (RX)¹</p> <p>Suspeita lesão ligamento TCV se: >5mm (RX)²⁵</p>
Estenose canal	Largura canal espinhal	Estenose se: <14mm ^{11,32} $\leq 13\text{mm} = \text{compressão}$ ^{39,43}
Compressão da junção bulbo medular	Ápice odontoide e linha básico-porção mais posterior de C2	Normal: 4,7 a 8,7mm (TC) ⁵³
Hipoplasia básico-occipital	Ângulo Atlanto-occipital	Média = 125 ^{o27} Normal: 124 a 127 ^{o27}
Instabilidade atlanto-occipital	Intervalo básico-odontoide	Normal: <8,5mm (TC) ⁵⁵ ; <9mm (TC) ⁵⁴ <10mm em crianças e <12mm adulto ⁵¹ <12mm ²⁵ ; 0 a 12mm (RX) ²⁸ e não pode ser medido no CT) ^{28,29,55}
	Intervalo basioaxial	Normal: <12 mm anterior e 4mm posterior (RX) ^{40,51} ; até 12mm (RX) ²⁸ até 9,4mm (TC) ^{45,49} ; até 9,5mm (TC) ²⁸ ; <12mm (TC) ⁶⁰
	Índice de Powers	Normal: <0,9 (TC) ^{55,28} ; <1 (RX) ²⁸ ; <1 (TC) ^{25,28,51,60} Indicativo luxação atlanto-occipital: >1 ⁵¹

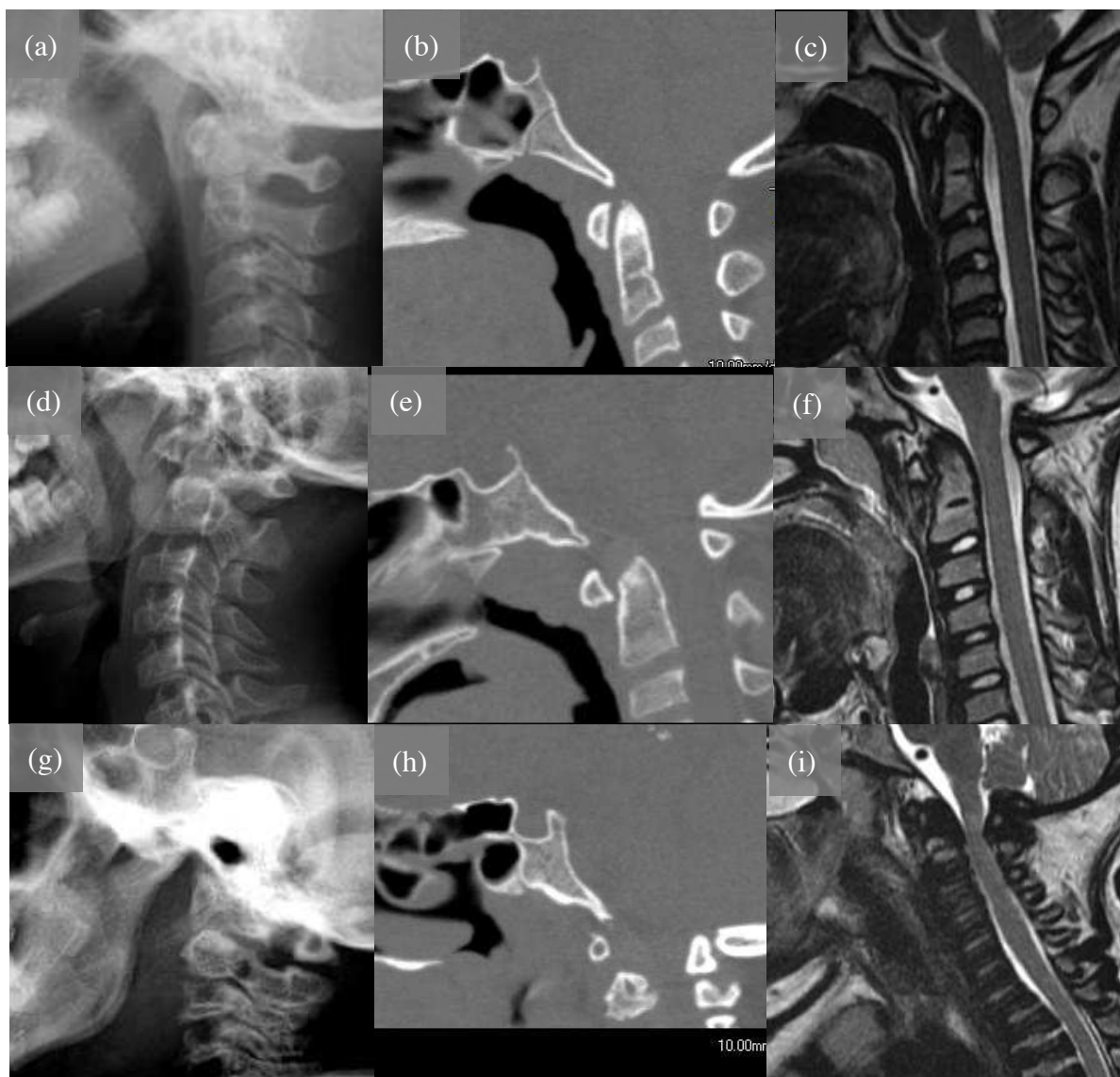
Intervalo atlanto-occipital	<p>Média =2,2mm à direita e 2,3mm à esquerda²⁹</p> <p>Normal: 1 a 2mm (RX), TC não deve ser realizado menores de 9 anos⁴⁰</p> <p>1,6 a 2,8mm à direita e 1,8 a 2,8mm à esquerda²⁹; <1,3mm⁴⁹; ≤1,4mm⁵⁵</p> <p><1,5mm⁵⁹; <2mm (TC)⁵⁴; < 2,5mm^{28,51}</p> <p><2,5mm em crianças de 1 a 12 anos e <4mm em todas as idades⁵⁹; <5mm (RX)^{25,28}</p> <p>Sugestivo de lesão craniocervical: >5mm²⁵</p>
-----------------------------	---

TCV – transição craniovertebral; RX – radiografia; TC – tomografia computadorizada; RM – ressonância magnética;

As alterações mais frequentemente analisadas e que foram aquelas estudadas no presente estudo são: platibasia (causada pela horizontalização do clivo),^{26,27,46,53} hipoplasia do clivo (causada pelo encurtamento do clivo),^{54,57} estenose do FM (tem pequenas dimensões, um desvio padrão SD abaixo da média da população geral);^{36,37} invaginação basilar (anomalia primária do desenvolvimento da coluna vertebral em situação alta, faz protrusão na base do crânio),²⁷ impressão basilar (anomalia secundária ou adquirida de invaginação basilar que resulta do amolecimento da base crânio),²⁷ instabilidade atlanto-odontoide (alteração da relação entre arco anterior de C1 e processo odontoide, relacionada à frouxidão ligamentar), compressão da junção bulbomedular (JB), hipoplasia básico-occipital (achatamento dos côndilos occipitais tornando o ângulo atlanto-occipital obtuso), estenose do canal em C2 e instabilidade atlanto-occipital (alteração da relação entre côndilo occipital e facetas das massas laterais de C1). Habitualmente as anormalidades da TCV coexistem.²⁶

Outras alterações podem ser descritas e estão ilustradas na Figura 6: persistência do ossículo terminal (OT), quando não ocorre fusão do ossículo terminal ao restante do corpo odontoide, que usualmente ocorre até 12 anos de idade (Figura 6 [a,b,c]); hipoplasia do odontoide (HO), quando osso odontoide é pequeno, abaixo da margem inferior do arco anterior de C1 (Figura 6 [d,e,f]); aplasia do processo odontoide (AO), quando osso odontoide não se forma (Figura 6

[g,h,i)]; persistência do osso odontoide (OD), quando há um ossículo independente na porção cefálica do processo odontoide, que pode estar em situação normal, denominado OD ortotópico (Figura 6 [j,k,l]), ou em posição anormal, denominado OD distópico^{12,27,44,52,54} – (Figura 6 [m,n,o]).



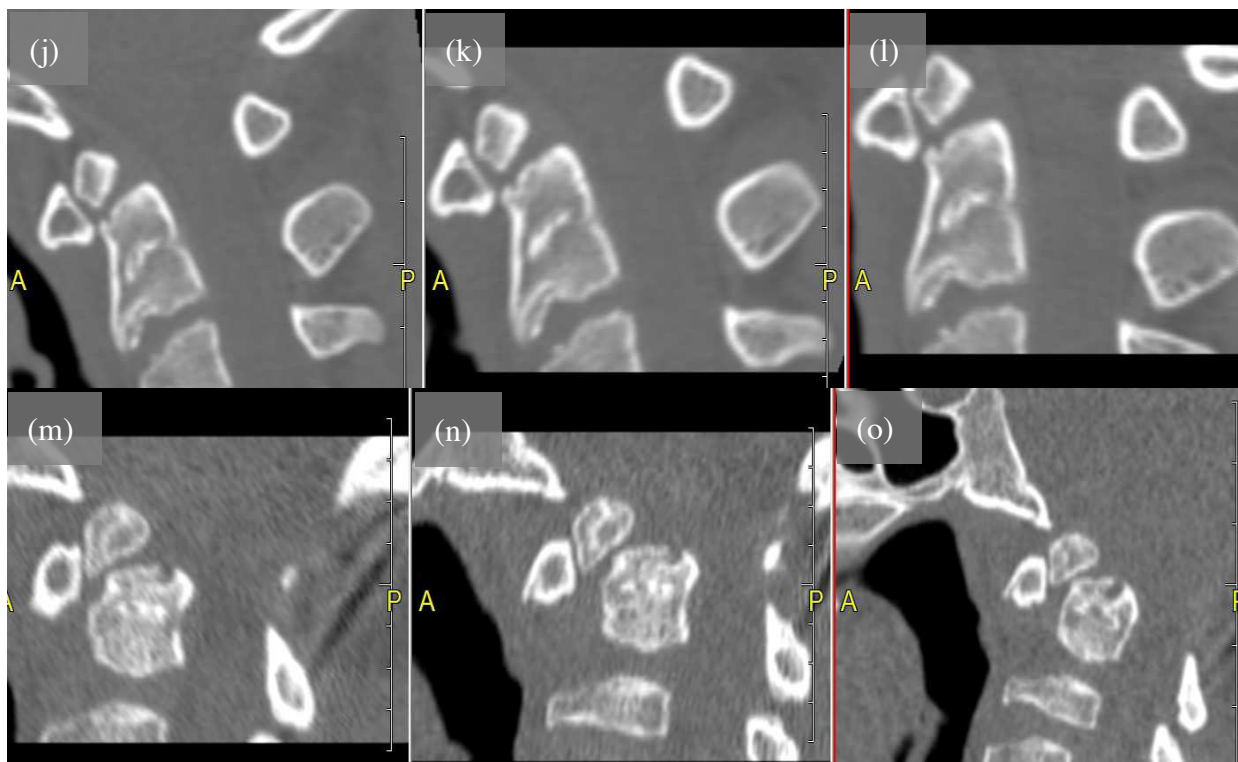


Figura 6: Alterações do processo odontoide – ossículo terminal (a,b,c), hipoplasia (d,e,f) e aplasia do processo odontoide (g,h,i), osso odontoide ortotópico (j,k,l) e distópico (m,n,o): radiografia (a,d,g), tomografia computadorizada (b,e,h,j,k,l,m,n,o) e ressonância magnética (c,f,i). Arquivo pessoal do autor.

Na TCV, os mecanismos de lesão da JB nas DEGs são:^{11,12,15,25}

- Fragilidade óssea e fraturas que podem causar lesão direta da JB. Amolecimento e microfraturas dos ossos da base do crânio que podem determinar platibasia e impressão basilar e causar compressão da JB^{39,63} (Figuras 7 e 8). Estas alterações podem ocorrer na osteogênese imperfeita, osteopetrose e displasia fibrosa poliostótica,^{22,43,62}



Figura 7: Platibasia e invaginação basilar em paciente com seis anos de idade, displasia espondiloepifisária, sem compressão da medula espinhal: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

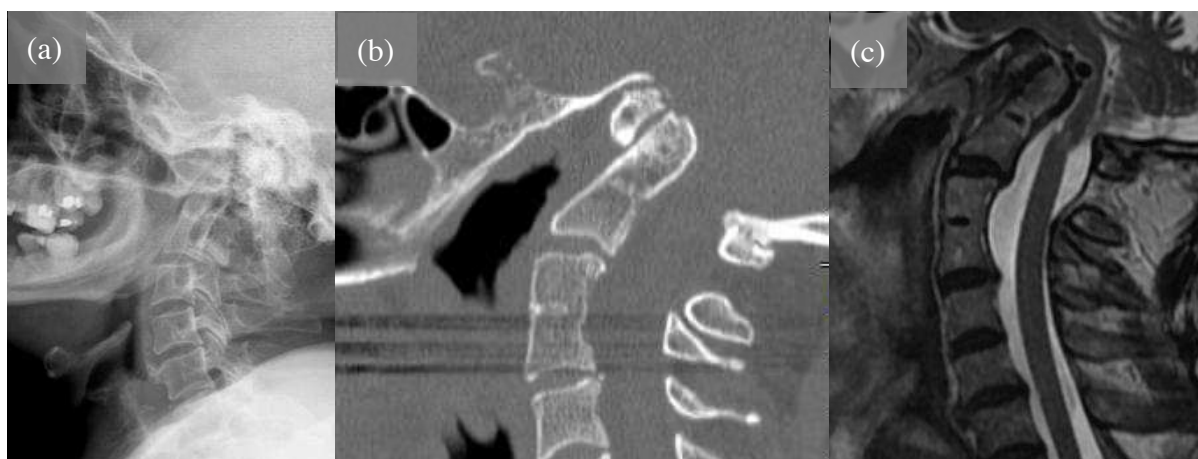


Figura 8: Platibasia e impressão basilar em paciente com 49 anos de idade, osteogênese imperfeita, compressão e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

- Alterações da configuração e estrutura óssea do crânio, de C1 e C2 podem causar compressão direta, microtraumatismos ou isquemia devida compressão do suprimento vascular da JB.^{36,41,69,70} As alterações mais frequentes nas DEGs são: hipoplasia do clivo, estenose do FM, hipoplasia dos côndilos occipitais, AO e HO,¹¹ invaginação basilar, estenose do canal e platispondilia^{11,16,20,22,24,36,37,39,41,44,64-68} (Figuras 9 e 10).

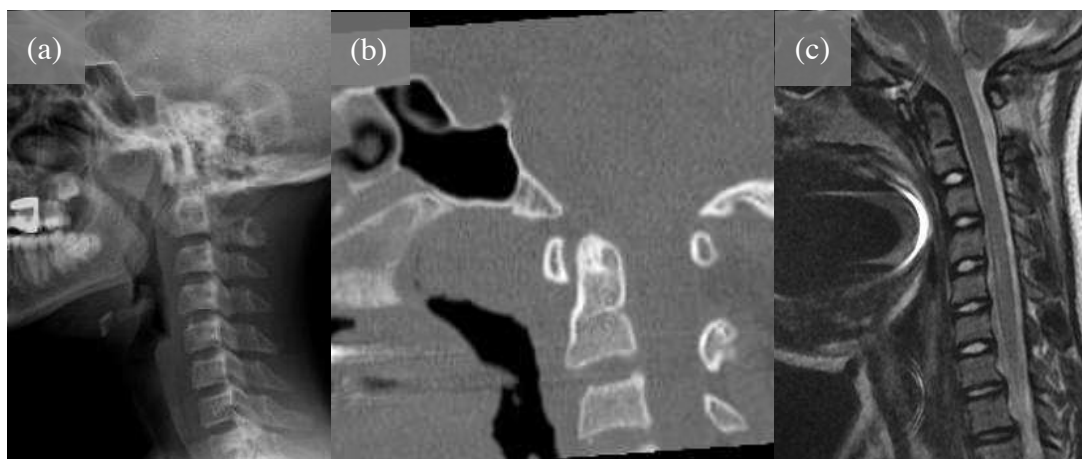


Figura 9: Hipoplasia do clivo, estenose do forame magno e do canal vertebral em paciente com 13 anos de idade, acondroplasia e lesão da medula espinhal no plano dos corpos vertebrais de C4 e C5: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

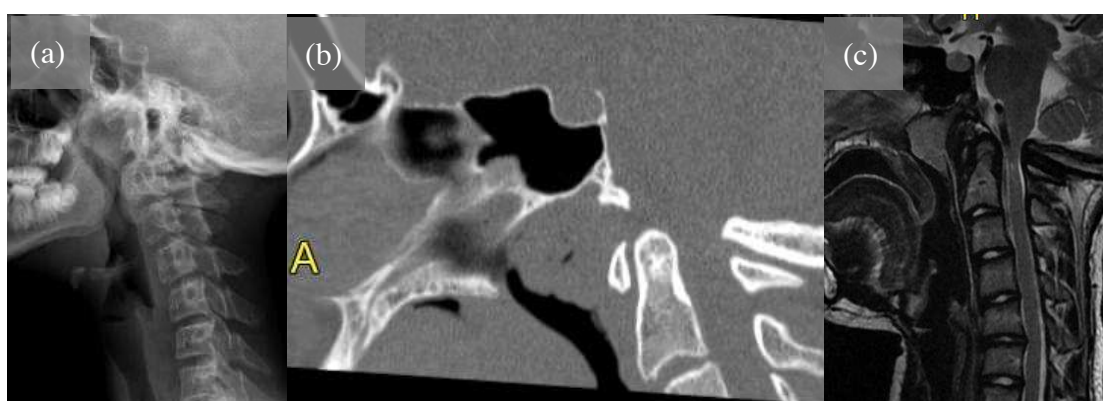


Figura 10: Hipoplasia do clivo, estenose do forame magno e do canal vertebral em paciente com 12 anos de idade, acondroplasia e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

- Alterações do equilíbrio no plano sagital da coluna cervical^{11,22,39,44,72-75} e impressão na JB (Figura 11);

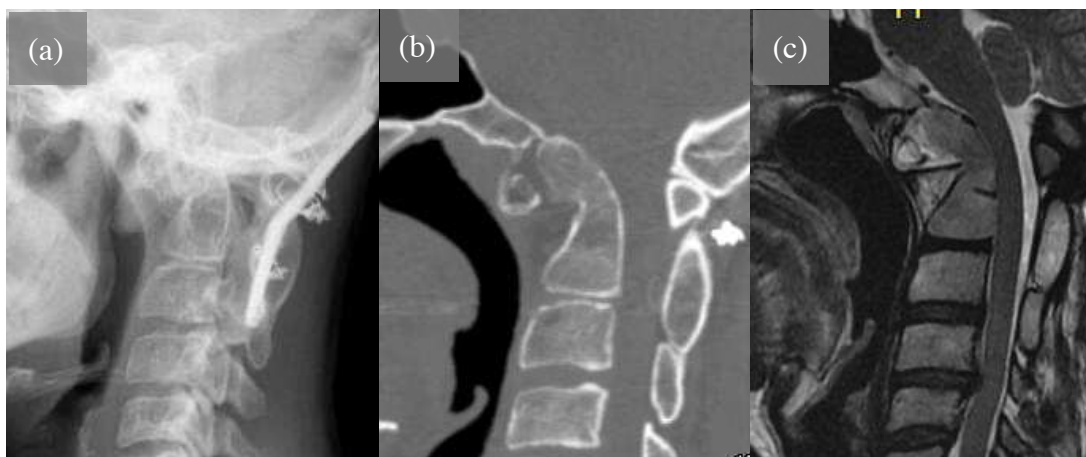


Figura 11: Arqueamento do processo odontoide em paciente com 25 anos de idade, condrodistrofia de *Jwartz-Jampell*, estenose do canal e compressão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

- Compressão neurológica pela presença de elementos anormais, como osteocondromas na síndrome de exostoses múltiplas e OO nas DEGs com envolvimento da coluna vertebral^{39,52,54,75-90} (Figuras 12 e 13);

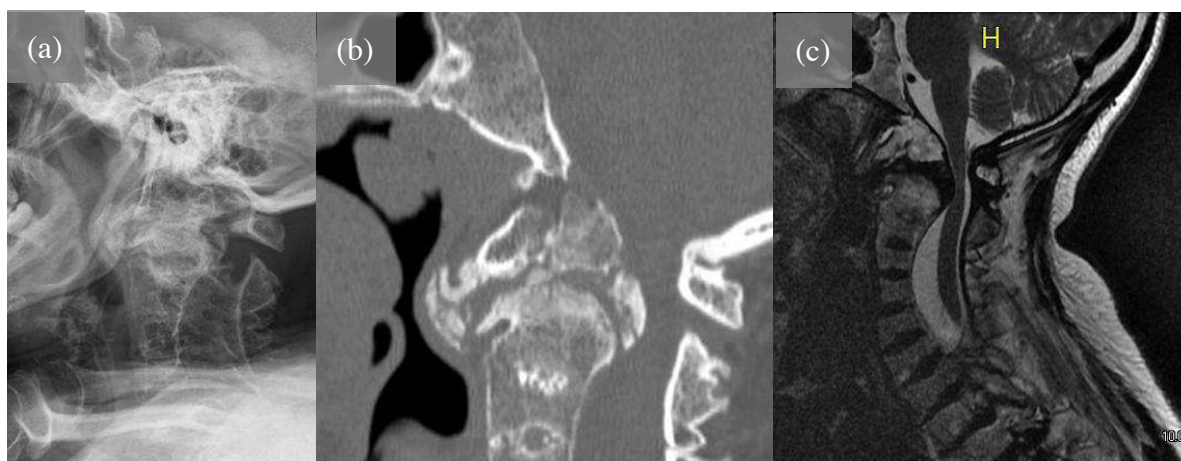


Figura 12: Osso odontoide em paciente com 36 anos de idade, displasia metatrópica e lesão da medula espinhal no plano do forame magno e dos corpos vertebrais de C1 e C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

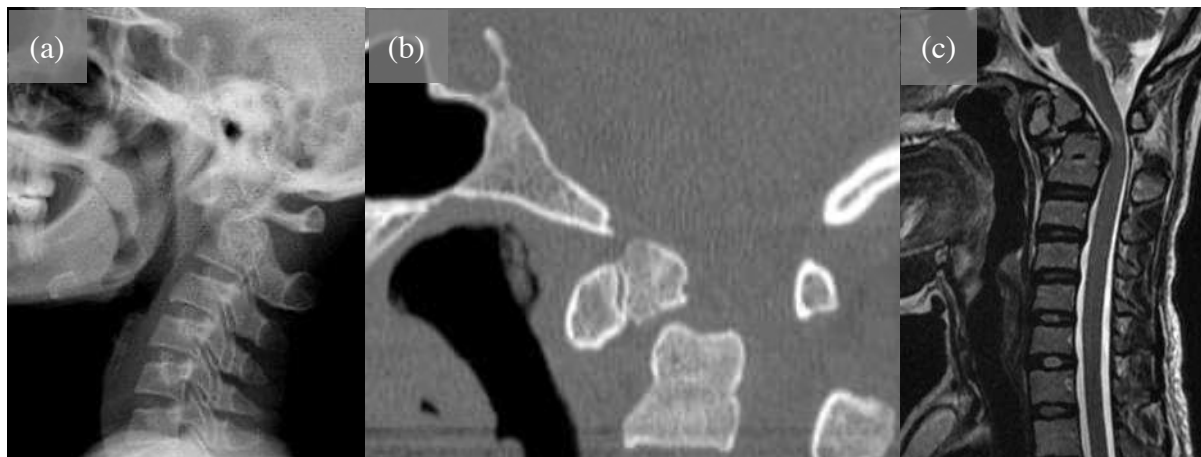


Figura 13: Osso odontoide em paciente com 37 anos de idade, displasia espondilometafisária e lesão da medula espinhal no plano do corpo vertebral de C2: radiografia (a), tomografia computadorizada (b) e ressonância magnética (c). Arquivo pessoal do autor.

- Frouidão ligamentar que predispõe à instabilidade articular com subluxações e luxações atlanto-odontoide e atlanto-occipital^{1,11,12,22,28,39,43,91,92} (Figura 14).

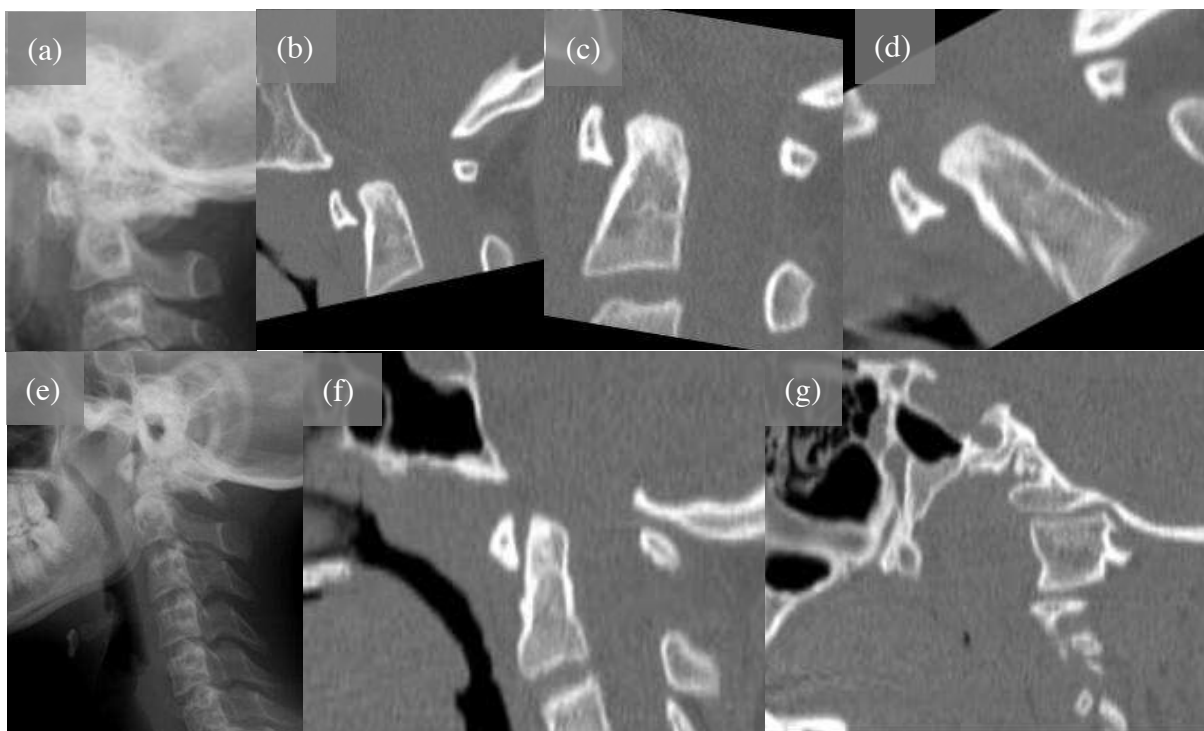


Figura 14: Instabilidade atlanto-odontoide (a,b,c,d) e instabilidade atlanto-occipital (e,f,g): radiografia (a,e) e tomografia computadorizada dinâmica (reformatação sagital em neutro b,f, em flexão b e em extensão c). Arquivo pessoal do autor.

A avaliação por imagem da TCV pode ser feita por meio de RX, TC e RM para se obter a craniometria. Clínicos, pediatras, neurologistas, neurocirurgiões e radiologistas devem ser capazes de diagnosticar as alterações nos métodos por imagem para conduta e tratamento adequados dos pacientes com DEGs.²² Para correta interpretação dos resultados da craniometria, é preciso ter familiaridade com termos anatômicos e mecanismos de lesão da medula espinhal e da TCV.²⁵ Entre oito e 10 anos de idade, a coluna vertebral atinge proporções de adultos e assim, depois de 10 a 12 anos, lesões da medula espinhal e da TCV em crianças assemelham-se às mesmas lesões neurológicas em adultos.^{25,28,93} Cada método de avaliação por imagem da TCV apresenta vantagens e desvantagens, que será discutido a seguir.

As RXs permitem avaliar somente estruturas ossificadas, com pobre discriminação de partes moles e necessitam de aparelhos e técnicos especializados. RXs são bom método para avaliação inicial e/ou triagem, sobretudo para crianças menores que cinco anos, com taxa de falso negativo entre 21 e 26%. RXs podem ser utilizadas para pesquisa de malformações ósseas e acompanhamento a cada dois ou três anos em pacientes de risco.⁹⁴ RXs apresentam boa relação custo/efetividade,^{25,28,42} uma vez que estão disponíveis em muitos centros de assistência médica,

são de rápida execução e apresentam baixa exposição à radiação ionizante. Se realizada com flexão e extensão, permitem triagem para instabilidade AOD.^{22,94} Devido à grande variedade da ossificação das estruturas da TCV em crianças, para adequada interpretação dos achados, é recomendável correlação com história clínica e exame físico.¹² Hiper mobilidade das articulações da TCV, alteração da configuração dos ossos (variantes anatômicas e sincondroses), ossificação incompleta e presença de apófises dificultam a interpretação das RXs,^{12,25,94} sendo a TC mais útil, especialmente para pesquisa de instabilidade AOC.⁴⁰ Outras limitações ocorrem em pacientes obesos, idosos e com múltiplos traumas.⁹⁵ Devido ao atraso da ossificação das vértebras nas DEGs com envolvimento da coluna vertebral, a interpretação das RXs é ainda mais difícil.³⁹

A TC define a anatomia óssea,²⁶ aumentando a segurança para realização de procedimentos cirúrgicos, quando realizada em caráter pré-operatório.^{94,96} TC fornece medidas precisas e detalhes anatômicos não avaliados por outros métodos,²² como fraturas e lesões associadas da face, ouvidos⁹⁵ e vasos.⁹⁵⁻⁹⁸ TC permite avaliar estenose do canal e compressão da medula espinhal, se for utilizado filtro adequado.⁹⁴ TCs devem ser realizadas com protocolo de baixa dose, ou seja, focalização na área de interesse, utilização de menor dose possível de exposição à radiação ionizante e relação sinal/ruído, algoritmo e janela de osso adequados.⁹⁴ TC permite medir dimensões do FM e dos ventrículos laterais do cérebro.^{20,38,67} É método alternativo, quando RX não pode ser realizada,⁹⁵ para pesquisa de instabilidade AOD⁹³ e instabilidade AOC.¹⁶ TC permite ainda realizar exames dinâmicos em flexão e extensão cervical, e exames funcionais com rotações para direita e para esquerda da cabeça.⁹⁴ Como desvantagens, a TC: é de maior custo em relação às RX; demanda equipamentos caros e técnicos especializados, ofertados em centros mais especializados; expõe pacientes a maior quantidade radiação ionizante em relação às RXs, aumentando o risco relativo de câncer de tireoide;¹⁰⁰ fornece discriminação sub ótima de partes moles da TCV.^{26,94}

A RM não requer exposição a radiação ionizante e é único método capaz de detectar edema e contusão medular,⁶¹ compressão precoce da medula espinhal, lesões dos ligamentos da TCV,^{15,25,26,30,41,42,94} alterações do fluxo líquórico,⁴¹ além de evidenciar redução do volume da medula nas lesões crônicas.^{11,42} RM permite ainda: identificar lesões do encéfalo³⁸ e medula espinhal,³⁹ de estruturas vasculares,^{25,42} dos ossos^{11,39} e dos discos intervertebrais.⁶¹ As opiniões sobre a realização do exame variam de que RM deve ser realizada se houver sintomas^{22,24}, se avaliação neurológica não pode ser feita ou se está prejudicada por alterações do estado de

consciência ou osteoarticulares,⁶¹ até que RM deve ser realizada rotineiramente, para diagnóstico de medula espinhal sem anormalidades radiográficas – *SCIWORA (spinal Cord injury without radiographic abnormality)*^{12,25,93} –, em pacientes afetados com mucopolissacaridose³⁹ e acondroplasia,^{17,24} podendo ser um bom parâmetro de acompanhamento e monitorização de estenose do canal, compressão e/ou isquemia da medula espinhal.^{25,39} Outros defendem que RM deve ser realizada se houver instabilidade AOD³⁹ ou AOC.¹⁶ No entanto, é um método de imagem caro, nem sempre disponível, com tempo de realização prolongado e que pode requerer sedação para ser realizado.^{94,100,101} Materiais metálicos degradam imagens da RM e podem prejudicar a interpretação dos resultados quando utilizados para fixação em procedimentos cirúrgicos na TCV e na coluna cervical e quando utilizados nos dentes, como obturações, próteses fixas e aparelhos ortodônticos.⁹⁵

No encéfalo, as dimensões dos ventrículos podem ser avaliadas criteriosamente por meio da determinação da relação de *Evans (RE* – proporção entre maior distância dos cornos anteriores dos ventrículos laterais e diâmetro bitemporal interno),¹⁰² do índice cerebroventricular nos cornos frontais (ICV – proporção entre maior distância dos cornos anteriores dos ventrículos laterais e diâmetro bifrontal interno)¹⁰³ e da largura máxima do terceiro ventrículo (V3).^{102,104} É necessário também pesquisar apagamento/alargamento dos sulcos corticais e apagamento/alargamento do espaço subaracnoideo. Pode-se ainda diagnosticar áreas de encefalomalacia, malformações e cisto aracnoide. Os limites da normalidade foram estabelecidos em estudos prévios (Quadro 3).

Quadro 3 – Critérios para avaliação das dimensões dos ventrículos

Critérios de medidas dos ventrículos	Grupos de idade	Valor normal
Relação de <i>Evans</i>	<3 anos	<35% ¹⁰²
	>3 anos	<31% ¹⁰²
Índice cerebroventricular dos cornos frontais	10 a 81 anos	<39% ¹⁰³
Largura máxima do terceiro ventrículo	<3 anos	<6,6 mm ¹⁰²
	>3 anos	<5 mm ¹⁰²
	<2 anos	<5 mm ¹⁰⁴
	2 a 60 anos	<7 mm ¹⁰⁴
	>61 anos	<9 mm ¹⁰⁴

RM e TC podem requerer anestesia para realização do exame,⁹⁴ podem ser consideradas com desempenho similar para detecção das alterações da TCV,⁴¹ podem ser consideradas complementares à avaliação inicial pela RX^{11,40} e podem ser consideradas fundamentais,⁹⁵ se há lesões ligamentares sutis.⁵⁶ RM e TC permitem análise das imagens em múltiplos planos,²⁷ oferecendo maior acurácia para detecção de estenose do FM, invaginação basilar,^{16,67} fraturas, instabilidade e luxações AOD e AOC.⁴⁰

Sobre avaliação dinâmica da TCV pelos métodos de imagem, em flexão e extensão da coluna cervical, as opiniões são variáveis: pode ser útil para avaliação de instabilidade AOD e pode sugerir presença de lesão medular;^{11,17} não é útil para diagnóstico de instabilidade AOC, porque existe mobilidade normal em crianças, tornando difícil a diferenciação entre a mobilidade das estruturas relacionadas à idade e a mobilidade relacionada à frouxidão ligamentar nas DEGs.¹¹ Orientação das facetas, frouxidão dos ligamentos e elementos cartilagosos aumentam a mobilidade da coluna em crianças menores que oito anos¹² e acredita-se que a estabilização espontânea possa ocorrer.^{41,42} RXs dinâmicas podem ser utilizadas para pesquisar instabilidade AOD. TC dinâmica tem utilidade para pesquisa de instabilidade AOC.¹² RM dinâmica, se realizada com segurança,^{16,105} pode demonstrar estenose do canal e instabilidade em 30% dos exames, com variações na realização técnica, como exames rápidos com tração.¹³

Por fim, percebe-se que, a partir de tudo que foi discutido nesta sessão, é difícil interpretar parâmetros e definir alterações encontradas na TCV pela craniometria.¹⁰⁷ Os métodos por imagem são úteis para diagnóstico, mas a real gravidade dos achados permanece pouco clara. Ainda é discutível: se alterações da medula espinhal estão relacionadas a causas mecânicas;^{15,107} se informações adicionais sobre ligamentos e medula espinhal fornecidas pela RM alteram o tratamento e trazem benefícios quando a descompressão do canal e do FM são realizadas;^{17,38,61,108} se quando TC é normal, RM deve ser realizada rotineiramente.^{17,61}

II – OBJETIVOS

1. Objetivo geral

- Investigar se DEGs cursam com manifestações clínicas e/ou radiográficas capazes de prever lesão do SN.

2. Objetivos específicos

- Descrever as alterações dos ossos da TCV e da coluna, bem como os tipos de compressões nervosas encontradas nas DEGs;
- Investigar associação entre alterações do esqueleto axial, aos métodos por imagem, e lesão do encéfalo e medula espinhal;
- Investigar a concordância e reprodutibilidade dos métodos de imagem (RX, TC e RM) na identificação de alterações da TCV.

III – PACIENTES E MÉTODOS

1. Delineamento do estudo e pacientes

Trata-se de estudo observacional transversal, descritivo e analítico, com inclusão prospectiva dos pacientes. A população inicial do estudo era composta por 685 pacientes atendidos na unidade de Belo Horizonte da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, no período de 2001 a 2016, por apresentarem alterações ósseas congênitas com deformidades ortopédicas ou com demandas relacionadas à reabilitação. Após revisão dos prontuários, foram selecionados 456 pacientes com diagnóstico definitivo de um dos tipos de DEGs. Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes com DEG e idade maior ou igual a quatro anos. Os pacientes e/ou seus responsáveis legais foram convidados a comparecer à instituição para receberem explicações sobre o estudo e, caso concordassem em participar, assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Não foram incluídos os pacientes que se recusaram participar do estudo (164 pacientes) e que não conseguiram realizar todos os exames (cinco pacientes). Os critérios de exclusão foram: erro de codificação do diagnóstico no prontuário (185 pacientes), perda do seguimento ou impossibilidade de contato (33 pacientes), falecimento (seis pacientes) e retardo mental grave (cinco pacientes).

Assim, a amostra foi composta por 287 pacientes que concordaram, leram e assinaram o TCLE, realizaram as consultas médicas, exames por imagem e exames laboratoriais simultaneamente, no dia em que compareceram ao hospital de reabilitação. O fluxo de inclusão e exclusão dos participantes encontra-se demonstrado na Figura 15.

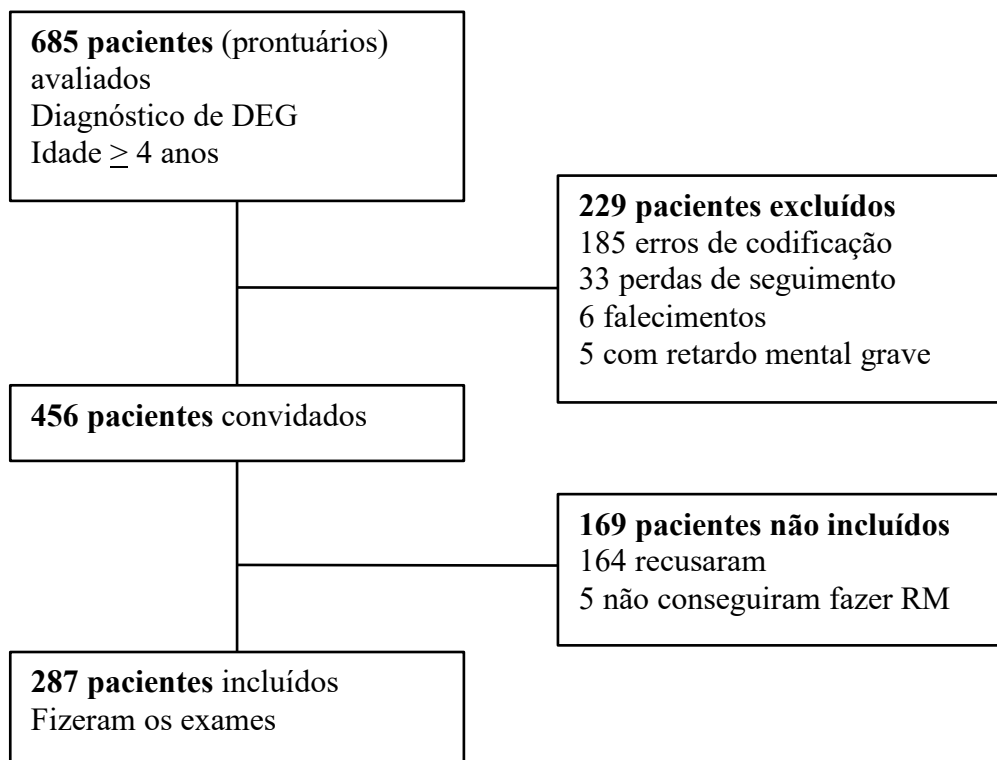


Figura 15: Fluxograma dos casos no estudo.

Devido à inexistência de dados na literatura para cálculo do tamanho amostral, utilizou-se amostra por conveniência. O tamanho da amostra foi estimado com base nos casos disponíveis no início do estudo para se ter uma ideia geral da magnitude da amostra selecionada. Considerando-se a população inicial composta por 685 prontuários de pacientes, a proporção de 30% de pacientes com lesão neurológica, o erro permissível como 0,05 e o nível de confiança de 95%, o tamanho amostral foi de 220 pacientes, portanto, a amostra atendeu a este critério.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação (CAAE 49433215.5.0000.0022) (Anexo C) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 49433215.5.3001.5149) (Anexo E).

2 – Métodos diagnósticos

2.1. Avaliação clínica

Foram pesquisadas manifestações clínicas das DEGs por meio de anamnese e exame físico.

À anamnese foram pesquisadas as seguintes manifestações de lesão neurológica: cefaleia, desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), lombalgia, luxações, diminuição da força em membros, deformidades articulares, dificuldade de marcha, uso de aparelhos para auxílio à locomoção, disfunção da bexiga com perda do controle voluntário da micção e cirurgias anteriores (Apêndice B).

Ao exame físico, foram investigados frouxidão ligamentar, sinais de liberação piramidal e reflexos neurológicos (Apêndice B); e foram medidos peso, estatura, perímetro cefálico (PC), envergadura, comprimento do segmento superior (SS), do segmento inferior (SI) e do tronco, índice de massa corporal (IMC) (Apêndice H). Nos casos com lesão neurológica, foram investigados: ocorrência de déficit motor e alterações da sensibilidade, registrando-se o nível de lesão de acordo com o déficit motor ou sensitivo, e a intensidade do déficit e o tônus (Apêndice B).

Todos os dados antropométricos foram obtidos por dois médicos, sendo uma fisiatra e um pediatra (Apêndices B e C), de modo cego e independente. Os dados do exame físico foram obtidos pela fisiatra que classificou a lesão neurológica segundo as Normas Internacionais para Classificação Neurológica das Lesões na Medula Espinhal, revisão de 2019 (*The International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury – ISNCSCI*) (Apêndice I).¹⁸ A lesão neurológica foi classificada como A, quando havia déficit sensitivo e motor completo; como B, com déficit sensitivo incompleto; como C com déficit motor incompleto e força muscular menor que grau 3; como D com déficit motor incompleto e força muscular maior ou igual a grau 3; como *, quando outra condição tinha impacto no exame neurológico; como E, se normal.

Os pacientes foram alocados em dois grupos, com e sem lesão neurológica clínica e/ou radiográfica, considerando-se presença ou ausência de comprometimento encefálico (alterações clínicas e/ou à RM, como encefalomalacia, malformações e cistos aracnoides), medular (alterações clínicas e/ou à RM, como mielomalacia e/ou hidrosiringomielia), das raízes espinhais e clínico sem anormalidades radiográficas (alterações apenas ao exame clínico) e de nervos periféricos.

2.2. Exames por imagem

A RX do esqueleto disponível, solicitada nas consultas de admissão, foram reavaliados pelo autor, sendo confirmados os aspectos radiológicos compatíveis com os tipos de DEGs.

Os seguintes exames de imagem foram realizados após a avaliação clínica, no setor de radiologia da mesma instituição, pelos radiologistas participantes do projeto, para investigação diagnóstica:

- RX em aparelho da marca *Siemens Axiom Luminous dRF* (Brasil – Alemanha) da coluna cervical, torácica e lombar nas incidências anteroposterior e perfil na posição ortostática;
- TC da TCV em aparelho *multislice* da marca *General Electric (GE) BrightSpeed* (Brasil – Estados Unidos) com 16 detectores nas posições em neutro, flexão e extensão. A aquisição volumétrica da base do crânio e da TCV (até C3) foi composta por cortes axiais com 2,5mm de espessura e intervalo. Realizaram-se reconstruções com 0,625mm para reformatações nos planos sagital e coronal. Foram utilizadas técnicas com menor quilovoltagem (kV) e tempo de exposição para redução da dose de exposição à radiação, de acordo com o princípio *ALARA (As Low As Reasonably Achievable)*^{100,110,111};
- RM do encéfalo e medula, empregando-se aparelho *Optima MR450w 1,5T* da marca *General Electric (GE)* (Brasil – Estados Unidos), com sequências *FAST SPIN ECO* ponderação T2 no plano axial e aquisição volumétrica 3D ponderada em T1 para estudo

do crânio; *FAST SPIN ECO* ponderação T2 sagital da coluna nos segmentos cervical, torácico e lombar; fluxo liquórico na TCV;

- Ultrassonografia (US) dinâmica renal e de vias urinárias para avaliação do trato urinário foi realizada em todos pacientes pelos radiologistas envolvidos no projeto, sem preparo intestinal, após hidratação, utilizando aparelho da marca *Philips* modelo iU22 (Brasil – Holanda) em modo bidimensional, com transdutores multifrequenciais: um convexo de 5 a 12MHz e outro linear de 3 a 9MHz.

De acordo com exames realizados e análise do prontuário, os pacientes foram agrupados adotando-se a Classificação e Nosologia da Sociedade Internacional de Displasia Esquelética⁹ que considera as seguintes anormalidades esqueléticas: DEGs com alterações epifisárias; com alterações metafisárias; com alterações diafisárias; com alterações na coluna; com densidade óssea aumentada; com densidade diminuída; com alterações cranianas; com desorganização dos ossos e/ou elementos anormais (Apêndice D).

Foram avaliadas deformidades das coxas e joelhos, pesquisando-se encurtamentos, deformidades em varo e valgo (Apêndice D).

Equilíbrio nos planos sagital e coronal da coluna foram avaliados por meio de RX¹¹¹ por um dos radiologistas, e foram medidos os ângulos: da cifose torácica, entre o platô superior de T4 (quarta vértebra torácica) e o platô inferior de T12 (décima segunda vértebra torácica); da lordose lombar, entre o platô superior de L1 (primeira vértebra lombar) e o platô inferior de L5 (quinta vértebra lombar); e o ângulo de inclinação sacral formado pelas linhas horizontal e do platô superior de S1 (primeira vértebra sacra). Se havia escoliose, o grau de inclinação das curvaturas foi medido pelo método de COBB¹¹² (Figura 16). Foi medido o diâmetro anteroposterior (DAP) do canal em C3 (terceira vértebra cervical) e L3 (terceira vértebra lombar), e observou-se se havia cifose toracolombar (Apêndice D).

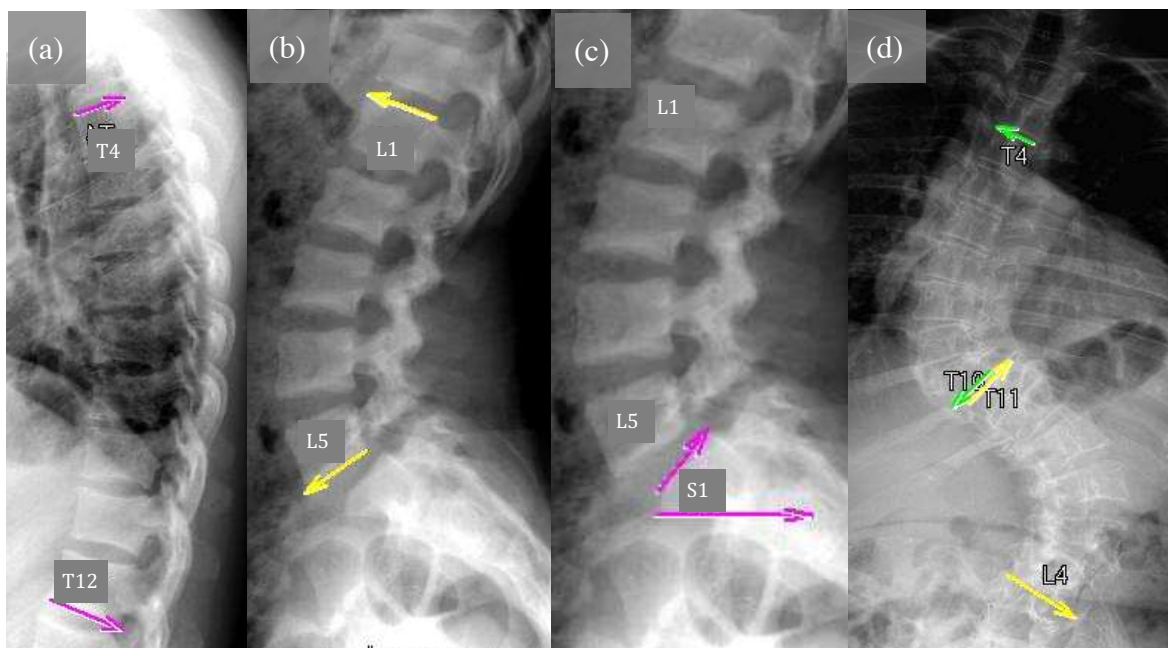


Figura 16 – Radiografias da coluna em perfil e anteroposterior para avaliação do equilíbrio nos planos sagital e coronal da coluna – ângulos medidos: da cifose torácica ([a] entre platôs superior de T4 e inferior de T12), da lordose lombar ([b] entre platôs superior de L1 e inferior de L5), ângulo de inclinação sacral ([c] entre linha horizontal e platô superior de S1), ângulo de inclinação das curvaturas da escoliose ([d] método de COBB) entre platôs inferior de T4 e superior de T10 e entre platôs inferior de T11 e superior de L4. Arquivo pessoal do autor.

Foi feita avaliação sistemática dos exames da TCV pelos três métodos (RX, TC e RM) por dois observadores (radiologistas com mais de 20 anos de experiência e especialistas com título do Colégio Brasileiro de Radiologia – CBR) e por um deles em dois momentos, sem conhecimento dos resultados anteriores (cegamento) (Apêndices D e F).

Foram medidos os seguintes parâmetros na TCV pelos três métodos de imagem (Figuras 17 a 21): altura e diâmetro do processo odontoide, ABAS, CCL, DAP FM, distância do ápice do odontoide acima da linha basal, CH e MGR, IAOD, LCE, medida de CJB, AAOC, IBO, IBA, IP e IAOC. Para calcular o IP^{113} divide-se a distância do bázio à junção espinolaminar pela distância da face posterior do arco anterior de C1.

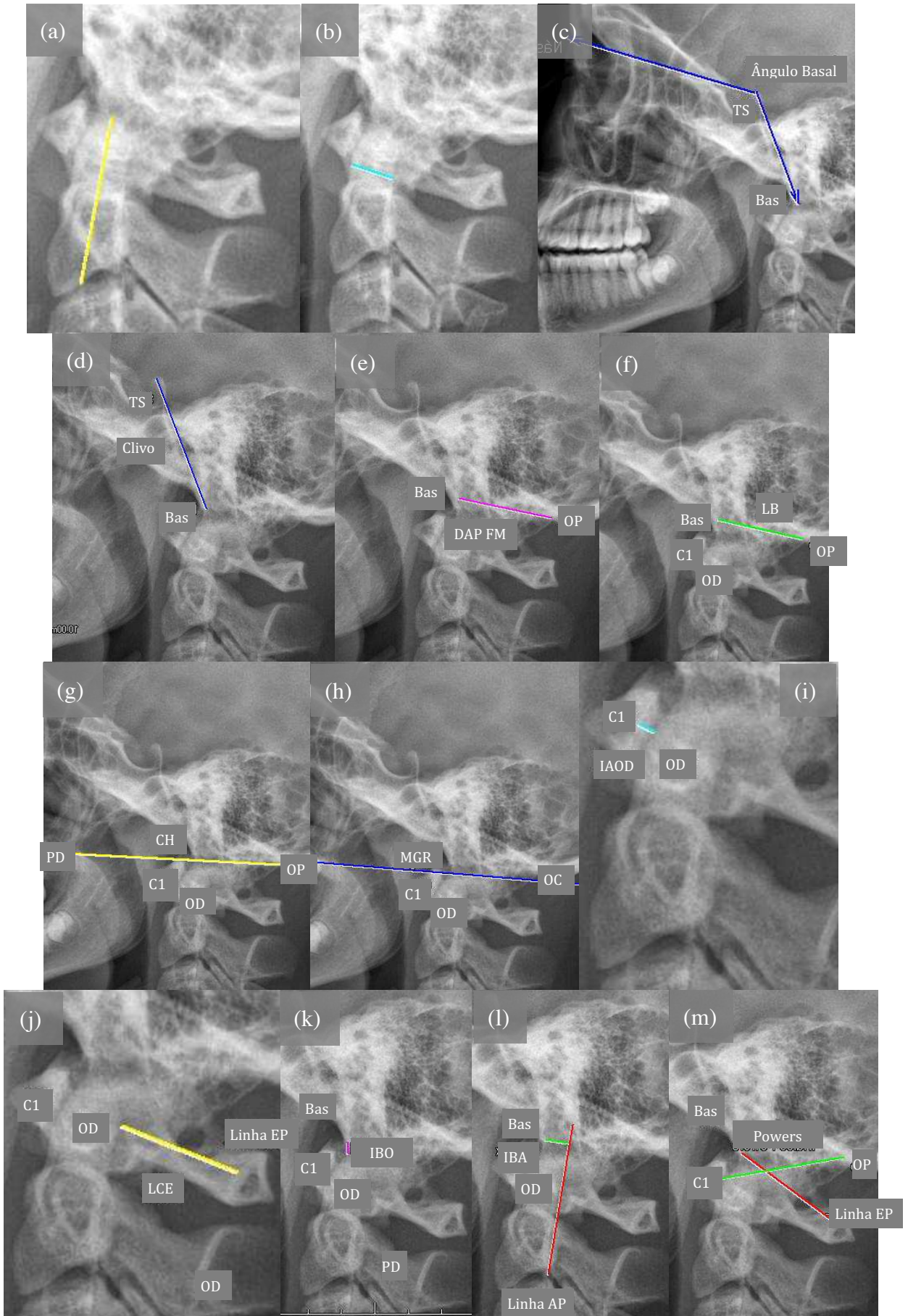


Figura 17 – Parâmetros da transição craniovertebral medidos na radiografia: (a) altura do processo odontoide; (b) diâmetro anteroposterior do processo odontoide; (c) ângulo basal= entre linhas traçadas do násio ao tubérculo selar (TS) e a partir deste até básio (Bas); (d) comprimento do clivo= distância do ponto mais alto da sela túrcica até básio; (e) diâmetro anteroposterior do forame magno (DAP FM)= distância entre básio e opístio; (f) posição do ápice do odontoide em relação à linha de base (LB) traçada entre básio (Bas) e opístio; (g) posição do ápice do odontoide (OD) em relação à linha *Chamberlain* (CH) traçada entre palato duro (PD) e ponto médio do opístio (OP); (h) posição do ápice do odontoide em relação à linha *McGregor* (MGR) traçada entre palato duro e face inferior osso occipital (OC); (i) intervalo atlanto-odontoide= distância entre face dorsal do arco anterior de C1 (ponto médio) e face ventral do processo odontoide; (j) largura do canal espinhal (LCE)= distância entre face dorsal do processo odontoide e linha espinolaminar no plano da primeira vértebra cervical (C1); (k) intervalo básiio-odontoide (IBO)= distância entre básiio e ápice do processo odontoide; (l) intervalo basioaxial (IBA)= distância entre básiio e linha axial posterior (AP) que tangencia o dorso do odontoide; (m) índice de *Powers*= proporção entre distâncias do básiio à linha espinolaminar (EP) e da face posterior do arco anterior de C1 ao opístio.

Arquivo pessoal do autor.

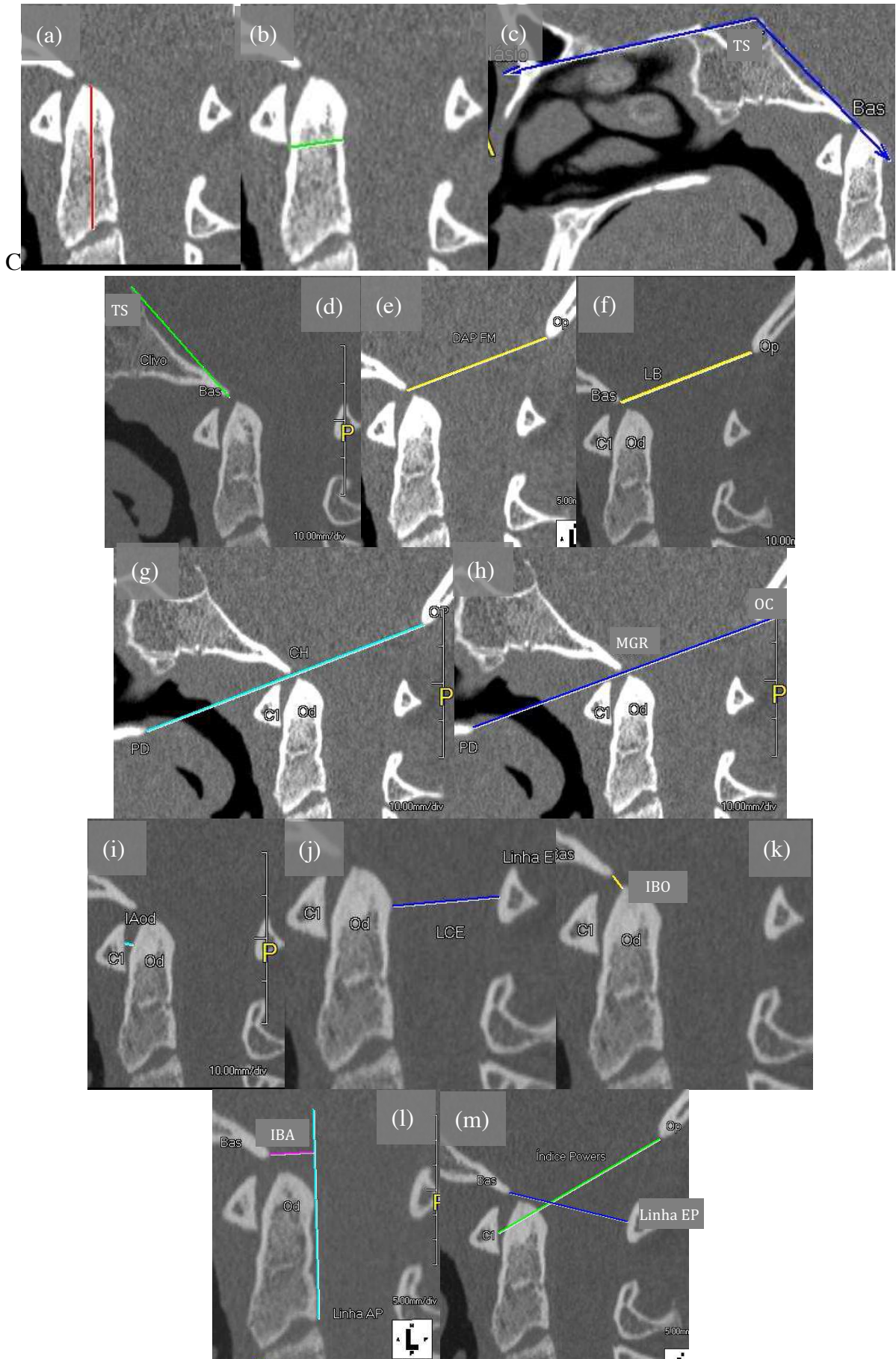


Figura 18 – Parâmetros da transição craniovertebral medidos na tomografia computadorizada: (a) altura do processo odontoide; (b) diâmetro anteroposterior do processo odontoide; (c) ângulo basal; (d) comprimento do clivo; (e) diâmetro anteroposterior do forame magno (DAP FM); (f) posição do ápice do odontoide em relação à linha de base (LB); (g) posição do ápice do odontoide (Od) em relação à linha *Chamberlain* (CH); (h) posição do ápice do odontoide em relação à linha *McGregor* (MGR); (i) intervalo atlanto-odontoide; (j) largura do canal espinhal (LCE); (k) intervalo básico-odontoide (IBO); (l) intervalo basioaxial (IBA); (m) índice de *Powers*; TS: tubérculo selar; Bas: básico; OP: opístio; PD: palato duro; OD: odontoide; EP: espinolaminar. Arquivo pessoal do autor.

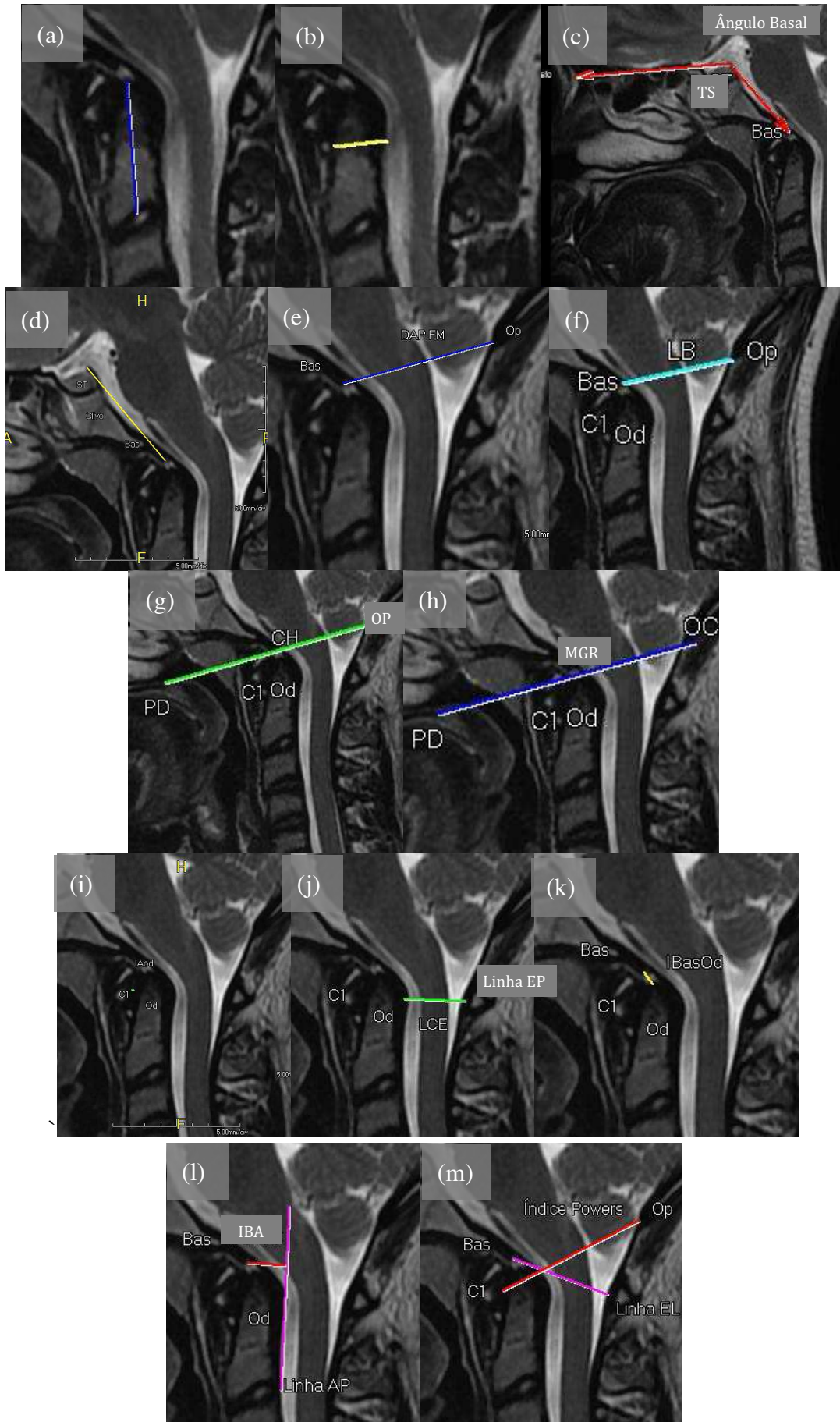


Figura 19 – Parâmetros da transição craniovertebral medidos na ressonância magnética: (a) altura do processo odontoide; (b) diâmetro anteroposterior do processo odontoide; (c) ângulo basal; (d) comprimento do clivo; (e) diâmetro anteroposterior do forame magno (DAP FM); (f) posição do ápice do odontoide em relação à linha de base (LB); (g) posição do ápice do odontoide (OD) em relação à linha *Chamberlain* (CH); (h) posição do ápice do odontoide em relação à linha *McGregor* (MGR); (j) largura do canal espinhal (LCE); (k) intervalo básico-odontoide (IBO); (l) intervalo basioaxial (IBA); (m) índice de *Powers*. TS: tubérculo selar; Bas: básico; OP: opístio; PD: palato duro; OD: odontoide; EP: espinolaminar. Arquivo pessoal do autor.

Foram medidos DT FM, IAOC e CJB pelo odontoide por dois métodos de imagem, TC e RM – (Figura 20).

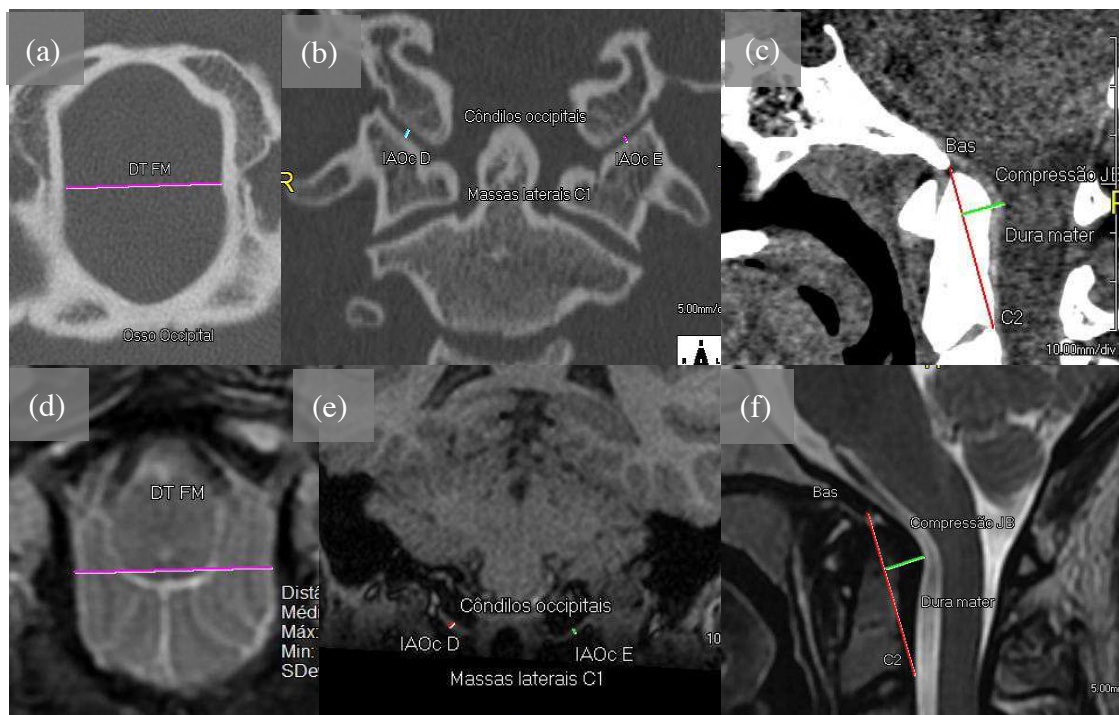


Figura 20 – Parâmetros da transição craniovertebral medidos na tomografia computadorizada (a), (b) e (c), e na ressonância magnética (d), (e) e (f): (a) e (d) – diâmetro transverso do forame magno (DT FM)= distância entre margens laterais do forame magno; (b) e (e) – intervalo atlanto-occipital (IAOC)= distância bilateral no ponto médio das articulações entre cêndilos occipitais e massas laterais da primeira vértebra cervical (C1); (c) e (f) – compressão da junção bulbomedular (JB)= distância da porção mais posterior da dura máter que cobre o processo odontoide e linha traçada do básiio (Bas) á porção mais posterior do corpo vertebral da segunda vértebra cervical (C2). Arquivo pessoal do autor.

O AAOC foi medido pela TC (Figura 21).

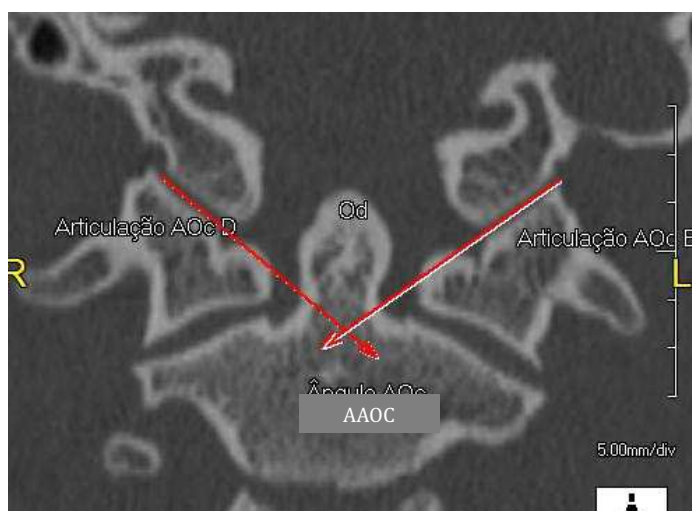


Figura 21 – Ângulo atlanto-occipital (AAOC) medido na tomografia computadorizada, entre linhas paralelas às articulações atlanto-occipitais no ponto de intersecção no centro do processo odontoide. Arquivo pessoal do autor.

Com base em revisão bibliográfica, foram estabelecidos os valores de referência e os critérios diagnósticos (Quadro 4) de platibasia,²⁶ hipoplasia do clivo,⁵³ estenose do FM,⁵³ impressão/invaginação basilar,²⁶ instabilidade atlanto-odontoide,^{25,29,40,48,53} estenose do canal^{11,32}, CJB pelo odontoide,⁵³ hipoplasia básico-occipital^{26,27} e instabilidade atlanto-occipital^{25,29,40,42,45,51,60} se pelo menos dois parâmetros dos quatro parâmetros avaliados estivessem alterados.

Quadro 4 – Critérios diagnósticos das alterações da TCV

Diagnóstico	Parâmetro da TCV	Critério diagnóstico
Platibasia	Ângulo basal	>150 ^{o26}
Hipoplasia do clivo	Comprimento do clivo	<37,7mm ⁵³
Estenose forame magno	Diâmetro anteroposterior	<28,5mm ⁵³
	Diâmetro transversal	<23mm ⁵³
Impressão/invaginação basilar	Linha de <i>Mac Rae</i>	ápice do processo odontoide abaixo
	Linha de <i>Chamberlain</i>	5mm acima do processo odontoide ^{26,50}
	Linha de <i>McGregor</i>	7mm acima do processo odontoide ^{26,41}
Instabilidade atlanto-odontoide	Intervalo atlanto-odontoide	>3mm-neutro ^{25,45,48,50}
Estenose canal	Largura canal espinhal	<19 mm ¹¹⁴
Compressão da junção bulbo medular	Ápice odontoide e linha básico- porção mais posterior de C2	>8,7mm ⁵³
Hipoplasia básico-occipital	Ângulo Atlanto-occipital	<127 ^{o27}
Instabilidade atlanto-occipital	Intervalo básico-odontoide	>9 mm ⁵⁴
	Intervalo basioaxial	>12 mm anterior ^{28,40,51}
	Índice de <i>Powers</i>	>0,9 ^{55,28}
	Intervalo atlanto-occipital	≥1,4mm ⁵⁵

TCV – transição craniovertebral.

No encéfalo, foram medidas as dimensões dos ventrículos pelos dois mesmos radiologistas para determinação da RE^{102} , do ICV^{103} e $V3^{102,104}$ (Figura 22). Também foram pesquisados: apagamento/alargamento dos sulcos corticais, apagamento/alargamento do espaço subaracnoideo, presença de áreas de encefalomalacia, malformações e cisto aracnoide (Apêndice D). Foram empregados os limites da normalidade estabelecidos em estudos prévios¹⁰²⁻¹⁰⁴ e considerou-se que havia ventriculomegalia se estas medidas estivessem maiores que os valores de referência. Para diagnóstico de hidrocefalia era necessário que houvesse ventriculomegalia e apagamentos de sulcos corticais e do espaço subaracnoideo.

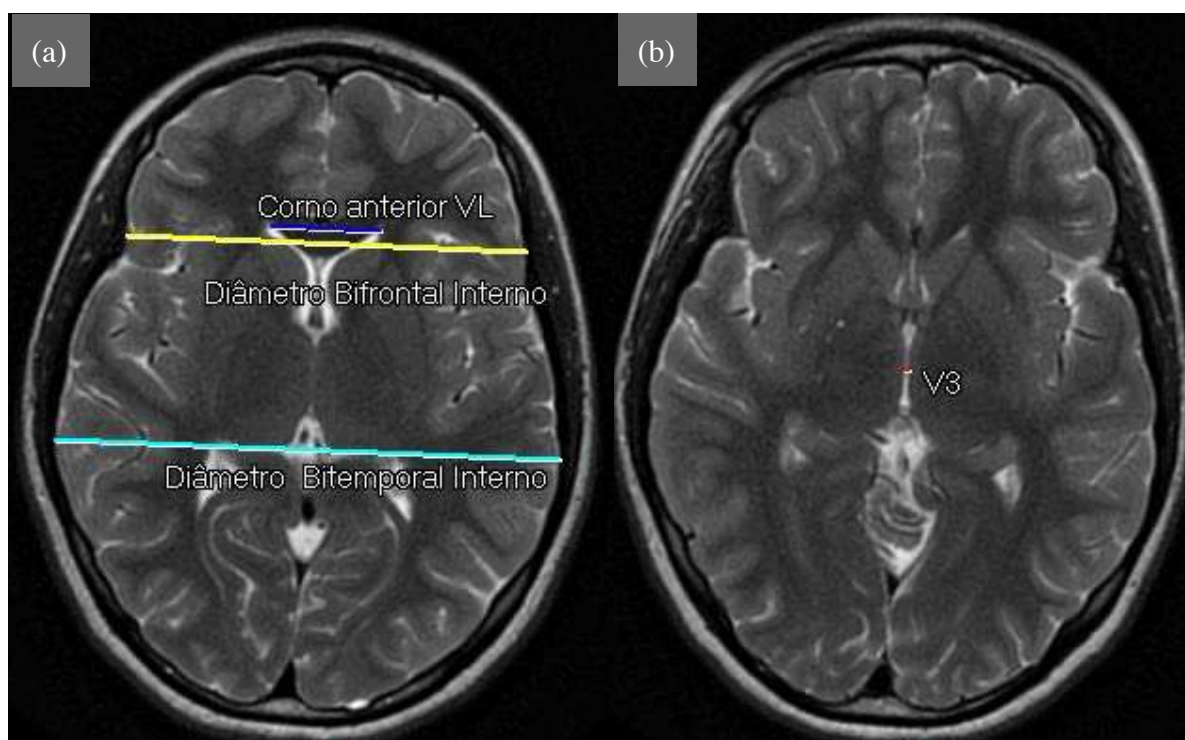


Figura 22– Ressonância magnética do encéfalo e pontos de referência para avaliação das dimensões dos ventrículos laterais (relação de *Evans*, índice cerebroventricular e largura máxima do terceiro ventrículo): (a) corno anterior VL= maior distância das margens externas dos cornos anteriores dos ventrículos laterais; diâmetro bifrontal interno= maior diâmetro transversal interno do crânio no plano dos cornos anteriores dos ventrículos laterais; diâmetro bitemporal interno= maior distância entre face interna dos ossos temporais; (b) V3= largura máxima do terceiro ventrículo. Arquivo pessoal do autor.

Na coluna vertebral, foram pesquisados por um dos radiologistas: os níveis em que havia osteófitos, alteração do sinal da placa terminal, fratura por compressão, platispondilia, alteração do sinal e da forma dos discos intervertebrais e características da medula espinhal (normal ou presença de redução volumétrica, mielomalacia ou siringomielia). Foi medida por um dos

radiologistas em cada nível dos discos intervertebrais a espessura das colunas líquóricas anterior e posterior, o diâmetro da medula espinhal ou do saco dural abaixo do cone, conforme Figura 23 (Apêndice E).

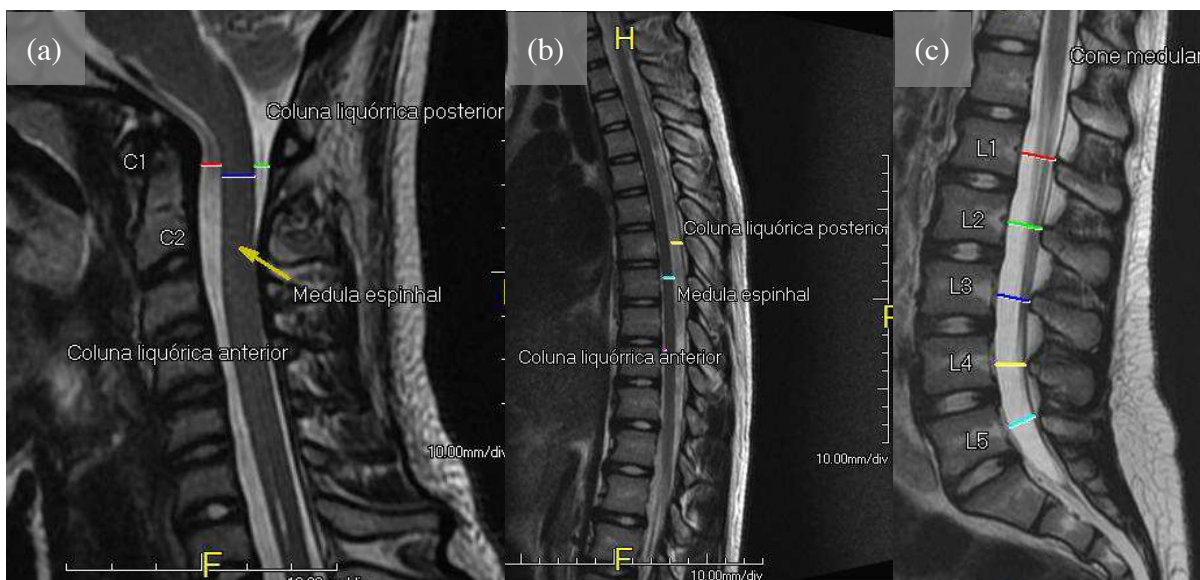


Figura 23 – Ressonância magnética da coluna cervical, torácica e lombossacra – referências para medidas da espessura da medula espinhal e das colunas líquóricas anterior e posterior, e do diâmetro anteroposterior do saco dural no plano de cada corpo vertebral: (a) coluna cervical; (b) coluna torácica; (c) coluna lombossacra. Arquivo pessoal do autor.

A avaliação renal e da bexiga para consistiu na pesquisa de hidronefrose e disfunção da bexiga. Foram medidos os diâmetros longitudinal (LGTD), anteroposterior (AP) e transversal (TRV) dos rins e bexiga. Foi calculado o volume renal e vesical ($LGTD \times AP \times TRV \times 0,5233$), antes e após a micção, quando o paciente tinha controle esfíncteriano. Foi medida espessura da parede da bexiga e foi feita pesquisa de contrações involuntárias do detrusor (Apêndice D).

2.3. Exames laboratoriais

Os pacientes realizam, na mesma data e na mesma instituição onde estavam sendo assistidos, os exames para avaliação da urina (urina rotineira e urocultura nos pacientes com suspeita de infecção urinária) e da função renal (ureia, creatina e cistatina C para avaliação da taxa de filtração glomerular) (Apêndice D).

3. Programa e análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o *software* de programação estatística “R”, de domínio público¹¹⁵. As variáveis nominais foram expressas como números e percentagens. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana (md) e intervalo interquartílico (IIQ), pois a maioria apresentou distribuição não normal pelo teste de *Shapiro-Wilks*. Para comparar a frequência das alterações nos grupos com e sem lesão neurológica, foram utilizados os testes de qui-quadrado (X^2) ou o teste exato de *Fisher*, quando pertinente, e o teste de *Mann-Whitney-Wilcoxon* para a comparação de medianas. Foi calculado o *odds ratio* (OR) com seus intervalos de confiança (IC) de cada variável explicativa para seus respectivos eventos de interesse.

As variáveis cujo valor p foi inferior a 0,20 à análise univariada foram incluídas em modelo multivariado. Associação entre as variáveis explicativas com o evento de interesse foi feita empregando-se regressão logística seguindo-se o modelo de seleção nos ajustes pela técnica *backward* e foi obtido modelo final de explicação de lesão neurológica com relação às variáveis clínicas e radiográficas. O teste de *Hosmer-Lemeshow* foi utilizado para verificar adequação do modelo final, considerando-se o modelo foi adequado se o valor de p foi maior que 0,30.

A concordância dos testes diagnósticos pelos métodos por imagem das alterações da TCV foi analisada pela estatística *Kappa*¹¹⁶ para variáveis nominais e pelo percentual de concordância segundo método de *Bland-Altman*^{117,118} para variáveis quantitativas. Medidas dos observadores de cada parâmetro da TCV foram comparadas para avaliar reprodutibilidade. Média de três medidas de cada método foi utilizada para comparação entre os métodos e TC foi considerado padrão ouro para comparação com demais métodos (RX e RM). Para medida do percentual de concordância foi utilizado como limite superior o terceiro quartil menos a mediana das medidas obtidas pela TC e como limite inferior o primeiro quartil menos a mediana das medidas feitas na TC. Foi calculado a porcentagem de concordância pelo método de *Bland-Altman* dividindo-se a soma do número de valores acima do limite superior com o número de valores abaixo do limite inferior pelo número de medidas do parâmetro da TCV pelos métodos ou observadores que foram comparados. Foi verificada a correlação das medidas entre os métodos comparados pelo teste de *Spearman*. A análise da concordância dos parâmetros da TCV avaliados por RX, TC e RM segundo índice de estatística *Kappa* foram categorizadas em normal ou alterada, conforme valores de referência pré-definidos, com base na revisão bibliográfica.

De acordo com os índices de estatística *Kappa*¹¹⁶ foi considerado que havia: discordância, se o índice foi menor 0,00; concordância devido à chance, se o índice foi de 0,01 a 0,20; pequena concordância, se índice foi de 0,21 a 0,40; concordância intermediária, se índice foi de 0,41 a 0,60; concordância muito boa, se índice foi de 0,61 a 0,80 e concordância quase perfeita, se índice foi de 0,81 a 1,00.

O valor de p menor que 0,05 foi considerado limiar de significância estatística para todas as análises.

4. Referências

1. Wagner MW, Poretti A, Benson JE, Huisman TAGM. Neuroimaging findings in pediatric genetic skeletal disorders: a review. *J Neuroimaging* 2017;27:162-209.
2. Linglart A, Merzoug V, Lambert AS, Adamsbaum C. Bone dysplasia. *Ann Endocrinol* 2017;78:114-22.
3. Ngo AV, Thapa M, Otjen J, Kamps SE. Skeletal dysplasias: radiologic approach with common and notable entities. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018;22:66-80.
4. Victoria T, Zhu X, Lachman R, Epelman M, Oliver ER, Adzick NS *et al.* What is new in prenatal skeletal dysplasias? *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1022-33.
5. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986;23:328-32.
6. Jelin AC, Vora N. Whole exome sequencing: applications in prenatal genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45:69-81.
7. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet* 2012;158A:1038-45.
8. Oestreich AE. Systematic evaluation of bone dysplasias by the paediatric radiologist. *Pediatr Radiol* 2010;40:975-7.
9. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019; *Am J Med Genet* 2019;179A: 2393-419.
10. Panda A, Gamanagatti S, Jana M, Gupta AK. Skeletal dysplasias: a radiographic approach and review of common non-lethal skeletal dysplasias. *World J Radiol* 2014;6:808-25.
11. Dominguez R, Talmachoff P, Rodriguez A. Radiological evaluation of the craniocervical junction in bone dysplasias and other related syndromes. *Clin Imaging* 1995;19:77-84.

12. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6:204-14.
13. Darsaut TE, Sartawi MM, Dhaliwal P, Fox RJ. Rapid magnetic resonance imaging-guided reduction of craniovertebral junction deformities. *J Neurosurg Spine* 2009;10:27-32.
14. Koller H, Resch H, Acosta F, Zenner J, Schwaiger R, Tauber M *et al.* Assessment of two measurement techniques of cervical spine and C1-C2 rotation in the outcome research of axis fractures: a morphometrical analysis using dynamic computed tomography scanning. *Spine* 2010;35:286-90.
15. Brouwer PA, Lubout CM, van Dijk JM, Vleggeert-Lankamp CL. Cervical high-intensity intramedullary lesions in achondroplasia: aetiology, prevalence and clinical relevance. *Eur Radiol* 2012;22:2264-72.
16. Mukherjee D, Pressman BD, Krakow D, Rimoin DL, Danielpour M. Dynamic cervicomedullary cord compression and alterations in cerebrospinal fluid dynamics in children with achondroplasia: review of an 11-year surgical case series. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14:238-44.
17. Sanders VR, Sheldon SH, Charrow J. Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? *Genet Med* 2018;21: 459-463.
18. ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)-What's new? *Spinal Cord* 2019 57:815-817.
19. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:26-33.
20. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007;370:162-72.
21. Pradini-Santos L, Craven CL, Sayal PP. Extradural Compressive Spinal Cerebrospinal Fluid Leak in Ehlers-Danlos Syndrome. *World Neurosurg* 2019;132:67-68.
22. Lachman RS. The cervical spine in the skeletal dysplasias and associated disorders. *Pediatr Radiol* 1997;27:402-8.

23. Benglis DM, Sandberg DI. Acute neurological deficit after minor trauma in an infant with achondroplasia and cervicomedullary compression. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2007;107:152-5.
24. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho TJ *et al.* Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet* 2016;170A:42-51.
25. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K *et al.* Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics* 2003;23:539-60.
26. Smoker WR, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst* 2008;24:1123-45.
27. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics* 1994;14:255-77.
28. Bertozzi JC, Rojas CA, Martinez CR. Evaluation of the pediatric craniocervical junction on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:26-31.
29. Rojas CA, Hayes A, Bertozzi JC, Guidi C, Martinez CR. Evaluation of the C1-C2 articulation on MDCT in healthy children and young adults. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1388-92.
30. Debernardi A, D'Aliberti G, Talamonti G, Villa F, Piparo M, Collice M. The craniocervical junction area and the role of the ligaments and membranes. *Neurosurgery* 2011;68:291-301.
31. Lopez AJ, Scheer JK, Leibl KE, Smith ZA, Dlouhy BJ, Dahdaleh NS. Anatomy and biomechanics of the craniocervical junction. *Neurosurg Focus* 2015;38:1-8.
32. Helenius I, Crawford H, Sponseller PD, Odent T, Bernstein RM, Stans AA *et al.* Rigid fixation improves outcomes of spinal fusion for C1-C2 instability in children with skeletal dysplasias. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:232-40.
33. Serhan Er M, Abousamra O, Rogers K, Akyol Y, Palocaren T, Takemitsu M *et al.* Upper Cervical fusion in children with spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Pediatr Orthop* 2017;37:466-72.

34. Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Sakuma T, Takahashi H, Kato K *et al.* 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* 2012;37:E1389-97.
35. Borlot F, Arantes PR, Capel Cardoso AC, Kim CA. Remote spinal cord injury in mucopolysaccharidosis type IVA after cervical decompression. *Neurology* 2014;82:1382-3.
36. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER *et al.* Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet* 1985;20:355-60.
37. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1989;32:528-35.
38. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1995;56:732-44.
39. Kornblum M, Stanitski DF. Spinal manifestations of skeletal dysplasias. *Orthop Clin North Am* 1999;30:501-20.
40. Deliganis AV, Baxter AB, Hanson JA, Fisher DJ, Cohen WA, Wilson AJ *et al.* Radiologic spectrum of craniocervical distraction injuries. *Radiographics* 2000;20:S237-50.
41. Brühl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R *et al.* Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr* 2001;160:10-20.
42. Hosalkar HS, Cain EL, Horn D, Chin KR, Dormans JP, Drummond DS. Traumatic atlanto-occipital dislocation in children. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2480-8.
43. Gholve PA, Hosalkar HS, Ricchetti ET, Pollock AN, Dormans JP, Drummond DS. Occipitalization of the Atlas in Children. Morphologic Classification, Associations, and Clinical Relevance. *J Bone Joint Surg* 2007;89A:571-8.
44. Song D, Maher CO. Spinal disorders associated with skeletal dysplasias and syndromes. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:499-514.

45. Chang W, Alexander MT, Mirvis SE. Diagnostic determinants of craniocervical distraction injury in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:52-8.
46. Chen YF, Liu HM. Imaging of craniovertebral junction. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:483-510.
47. Li G, Passias P, Kozanek M, Shannon BD, Li G, Villamil F *et al.* Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of powers ratio for assessment of atlanto-occipital junction: comparison of plain radiography and computed tomography. *Eur Spine J* 2009;18:577-82.
48. Hung SC, Wu HM, Guo WY. Revisiting anterior atlantoaxial subluxation with overlooked information on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:838-43.
49. Radcliff K, Kepler C, Reitman C, Harrop J, Vaccaro A. CT and MRI-based diagnosis of craniocervical dislocations: the role of the occipitoatlantal ligament. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:1602-13.
50. Yin YH, Yu XG, Zhou DB, Wang P, Zhang YZ, Ma XD *et al.* Three-dimensional configuration and morphometric analysis of the lateral atlantoaxial articulation in congenital anomaly with occipitalization of the atlas. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:E170-3.
51. Gire JD, Roberto RF, Bobinski M, Klineberg EO, Durbin-Johnson B. The utility and accuracy of computed tomography in the diagnosis of occipitocervical dissociation. *Spine J* 2013;13:510-9.
52. Zhang Z, Wang H, Liu C. Acute traumatic cervical cord injury in pediatric patients with os odontoideum: a series of 6 patients. *World Neurosurg* 2015;83:1180.e1-6.
53. Batista UC, Joaquim AF, Fernandes YB, Mathias RN, Ghizoni E, Tedeschi H. Computed tomography evaluation of the normal craniocervical junction craniometry in 100 asymptomatic patients. *Neurosurg Focus* 2015;38:1-6.
54. Darras K, Andrews GT, McLaughlin PD, Khorrami-Arani N, Roston A, Forster BB *et al.* Pearls for Interpreting Computed Tomography of the Cervical Spine in Trauma. *Radiol Clin North Am* 2015; 53:657-74.

55. Roy AK, Miller BA, Holland CM, Fountain AJ Jr, Pradilla G, Ahmad FU. Magnetic resonance imaging of traumatic injury to the craniovertebral junction: a case-based review. *Neurosurg Focus* 2015;38:1-8.
56. Rüegg TB, Wicki AG, Aebli N, Wisianowsky C, Krebs J. The diagnostic value of magnetic resonance imaging measurements for assessing cervical spinal canal stenosis. *J Neurosurg Spine* 2015;22:230-6.
57. Ji W, Kong GG, Zheng MH, Wang XY, Chen JT, Zhu QA. Computed tomographic morphometric analysis of pediatric clival screw placement at the craniovertebral junction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:E259-65.
58. Zhao D, Wang S, Passias PG, Wang C. Craniocervical instability in the setting of os odontoideum: assessment of cause, presentation, and surgical outcomes in a series of 279 cases. *Neurosurgery* 2015;76:514-21.
59. Corcoran B, Linscott LL, Leach JL, Vadivelu S. Application of normative occipital condyle-C1 interval measurements to detect atlanto-occipital injury in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:958-962.
60. Martinez-Del-Campo E, Kalb S, Soriano-Baron H, Turner JD, Neal MT, Uschold T *et al.* Computed tomography parameters for atlantooccipital dislocation in adult patients: the occipital condyle-C1 interval. *J Neurosurg Spine* 2016;24:535-45.
61. Plackett TP, Wright F, Baldea AJ, Mosier MJ, Thomas C, Luchette FA *et al.* Cervical spine clearance when unable to be cleared clinically: a pooled analysis of combined computed tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Surg* 2016;211:115-121.
62. Dang D, Baig MN, Christoforidis G, Chiocca EA, Gabriel J. C2/C3 pathologic fractures from polyostotic fibrous dysplasia of the cervical spine treated with percutaneous vertebroplasty. *Eur Spine J* 2007;16:250-4.
63. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet* 2012;160C:175-89.
64. Kannu P, Aftimos S, Mayne V, Donnan L, Savarirayan R. Metatropic dysplasia: clinical and radiographic findings in 11 patients demonstrating long-term natural history. *Am J Med Genet* 2007;143A:2512-22.

65. Schade van Westrum SM, Nederkoorn PJ, Schuurman PR, Vulsma T, Duran M, Poll-The BT. Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type IA. *J Pediatr* 2006;148:115-117.
66. Violas P, Fraisse B, Chapuis M, Bracq H. Cervical spine stenosis in chondrodysplasia punctata. *J Pediatr Orthop B* 2007;16:443-5.
67. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine* 2008;75:125-30.
68. Ok MS, Nagaraj UD, Mahmoud M. Foramen Magnum Stenosis and Spinal Cord Compression in Achondroplasia. *Anesthesiology* 2019;13:396.
69. Tong CK, Chen JC, Cochrane DD. Spinal cord infarction remote from maximal compression in a patient with Morquio syndrome. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:608-12.
70. Ellingson BM, Woodworth DC, Leu K, Salamon N, Holly LT. Spinal cord perfusion MR imaging implicates both ischemia and hypoxia in the pathogenesis of cervical spondylosis. *World Neurosurg* 2019;128:e773-81.
71. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus* 2003;14:1-8.
72. White KK, Bompadre V, Shah SA, Redding GJ, Kregel WF 3rd, Mackenzie WG. Early-onset spinal deformity in skeletal dysplasias: a multicenter study of growth-friendly systems. *Spine Deform* 2018; 6:478-82.
73. Abousamra O, Shah SA, Heydemann JA, Kreitz TM, Rogers KJ, Ditro C *et al.* Sagittal Spinopelvic Parameters in Children With Achondroplasia. *Spine Deform* 2019;7:163-70.
74. Yuk CD, Kim TH, Park MS, Kim SW, Chang HG, Kim JH *et al.* Cervical Cord Compression and Whole-Spine Sagittal Balance: Retrospective Study Using Whole-Spine Magnetic Resonance Imaging and Cervical Cord Compression Index. *World Neurosurg* 2019;130:e709-14.
75. Mikawa Y, Watanabe R, Nakashima Y, Hayashida T. Cervical spinal cord compression in hereditary multiple exostoses. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 116:112-5.

76. Remes V, Tervahartiala P, Poussa M, Peltonen J. Thoracic and lumbar spine in diastrophic dysplasia. A clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Spine* 2001;26:187-95.
77. Sharma MC, Arora R, Deol PS, Mahapatra AK, Mehta VS, Sarkar C. Osteochondroma of the spine: an enigmatic tumor of the spinal cord. A series of 10 cases. *J Neurosurg Sci* 2002;46:66-70.
78. Gille O, Pointillart V, Vital JM. Course of spinal solitary osteochondromas. *Spine* 2005;30:E13-9.
79. Chooi YS, Siow YS, Chong CS. Cervical myelopathy caused by an exostosis of the posterior arch of C1. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:257-9.
80. Faik A, Mahfoud Filali S, Lazrak N, El Hassani S, Haggaj-Hassouni N. Spinal cord compression due to vertebral osteochondroma: report of two cases. *Joint Bone Spine* 2005;72:177-9.
81. Aldea S, Bonneville F, Poirier J, Chiras J, George B, Carpentier A. Acute spinal cord compression in hereditary multiple exostoses. *Acta Neurochir* 2006;148:195-8.
82. Giudicissi-Filho M, Holanda CV, Borba LA, Rassi-Neto A, Ribeiro CA, Oliveira JG. Cervical spinal cord compression due to an osteochondroma in hereditary multiple exostosis: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2006;66 Suppl 3:S7-11.
83. Ozturk C, Tezer M, Hamzaoglu A. Solitary osteochondroma of the cervical spine causing spinal cord compression. *Acta Orthop Belg* 2007;73:133-6.
84. Kamiya Y, Horii E, Sakai Y, Inoue H. Cervical cord compression in pediatrics with hereditary multiple exostoses: a report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Orthop B* 2016;25:267-70.
85. Sciubba DM, Macki M, Bydon M, Gersmeyer NM, Wolinsky JP, Boriani S *et al.* Long-term outcomes in primary spinal osteochondroma: a multicenter study of 27 patients. *J Neurosurg Spine* 2015;22:582-8.
86. Zhang Y, Ilaslan H, Hussain MS, Bain M, Bauer TW. Solitary C1 spinal osteochondroma causing vertebral artery compression and acute cerebellar infarct. *Skeletal Radiol* 2015 Feb;44:299-302.

87. Sultan M, Khursheed N, Makhdoomi R, Ramzan A. Compressive myelopathy due to osteochondroma of the atlas and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2016;51:99-102.
88. Gomes AC, Silveira CR, Paiva RG, Aragão Jr. AG, Castro Jr. JR. Chondrosarcoma in a patient with multiple osteocondromatosis: a case report and review of the literature. *Radiol Bras* 2006; 39: 449-51.
89. Zaijun L, Xinhai Y, Zhipeng W, Wending H, Quan H, Zhenhua Z *et al.* Outcome and prognosis of myelopathy and radiculopathy from osteochondroma in the mobile spine: a report on 14 patients. *J Spinal Disord Tech* 2013;26:194-9.
90. Fukushi R, Emori M, Iesato N, Kano M, Yamashita T. Osteochondroma causing cervical spinal cord compression. *Skeletal Radiol* 2017;46:1125-30.
91. Lekovic GP, Rekeate HL, Dickman CA, Pearson M. Congenital cervical instability in a patient with camptomelic dysplasia. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1212-4.
92. Zhu X, Evans KN, El-Gharbawy, Lee JY, Brooker JE, Jabbour N *et al.* Cervical Spine Injury From Unrecognized Craniocervical Instability in Severe Pierre Robin Sequence Associated With Skeletal Dysplasia. *Cleft Palate Craniofac J* 2018;55:773-7.
93. Bonfanti L, Donelli V, Lunian M, Cerasti D, Cobiachi F, Cervellin G. Adult Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality (SCIWORA). Two case reports and a narrative review. *Acta Biomed* 2019;89:593-8.
94. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R *et al.* Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:339-55.
95. Rao SK, Wasyliw C, Nunez DB Jr. Spectrum of imaging findings in hyperextension injuries of the neck. *Radiographics* 2005;25:1239-54.
96. Vleggeert-Lankamp C, Peul W. Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. *J Neurosurg Spine* 2012;17:164-72.
97. Abtahi AM, Brodke DS, Lawrence BD. Vertebral artery anomalies at the craniovertebral junction: a case report and review of the literature. *Evid Based Spine Care J* 2014;5:121-5.

98. O'Donnell CM, Child ZA, Nguyen Q, Anderson PA, Lee MJ. Vertebral artery anomalies at the craniovertebral junction in the US population. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39:E1053-7.
99. Jimenez RR, Deguzman MA, Shiran S, Karrellas A, Lorenzo RL. CT versus plain radiographs for evaluation of c-spine injury in young children: do benefits outweigh risks? *Pediatr Radiol* 2008;38:635-44.
100. Westerkamp AC, de Geus AF, Molenbuur B, Meyer P, Wietasch JKG, Struys MMRF *et al.* Comparing peri-operative complications of paediatric and adult anaesthesia: A retrospective cohort study of 81 267 cases. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:280-8.
101. Callahan MJ, MacDougall RD, Bixby SD, Voss SD, Robertson RL, Cravero JP. Ionizing radiation from computed tomography versus anesthesia for magnetic resonance imaging in infants and children: patient safety considerations. *Pediatr Radiol* 2018;48:21-30.
102. Pedersen H, Gyldensted M, Gyldensted C. Measurement of the normal ventricular system and supratentorial subarachnoid space in children with computed tomography. *Neuroradiology* 1979;17:231-7.
103. Hahn FJ, Rim K. Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:593-6.
104. Meese W, Kluge W, Grumme T, Hopfenmüller W. CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. *Neuroradiology* 1980;19:131-6.
105. Yecies D, Fogel N, Edwards M, Grant G, Yeom KW, Cheshier S. Safety of Dynamic Magnetic Resonance Imaging of the Cervical Spine in Children Performed without Neurosurgical Supervision. *World Neurosurgery* 2018;116:e1188-93.
106. Kaplan NB, Molinari C, Molinari RW. Nonoperative management of craniocervical ligamentous distraction injury: literature review. *Global Spine J* 2015;5:505-12.
107. Lummel N, Bitterling H, Kloetzer A, Zeif C, Brückmann H, Linn J. Value of "functional" magnetic resonance imaging in the diagnosis of ligamentous affection at the craniovertebral junction. *Eur J Radiol* 2012;81:3435-40.
108. Aryanpur J, Hurko O, Francomano C, Wang H, Carson B. Craniocervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg* 1990;73:375-82.

109. Nievelstein RAJ, van Dam IM, van der Molen AJ. Multidetector CT in children: current concepts and dose reduction strategies. *Pediatr Radiol* 2010;40:1324-44.
110. Kloth JK, Neumann R, von Stillfried E, Stiller W, Burkholder I, Kauczor HU *et al.* Quality-controlled dose-reduction of pelvic X-ray examinations in infants with hip dysplasia. *Eur J of Radiol* 2016;85:233-8.
111. Vialle R, Levassor N, Rillardon L, Templier A, Skalli W, Guigui P. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87: 260-7.
112. Cobb JR: Outline for the study of scoliosis. *Instr Course Lect* 1948;5:261-75.
113. Powers B, Miller MD, Kramer RS, Martinez S, Gehweiler JA Jr. Traumatic anterior atlanto-occipital dislocation. *Neurosurgery* 1979;4:12-7.
114. Mello MB, Haetinger RG, Schettini MC, Mourão ML, Mendonça RA, Lima SS. Avaliação da transição crânio-vertebral. *Rev Imagem* 2005;27:115-26.
115. R Development Core Team. R: A Language and environment for statistical computing software na internet. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011 acesso em 8 fev 2014. Disponível em: <http://www.R-project.org/>.
116. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
117. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
118. Hirakata VN, Camey SA. Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman. *Rev HCPA*. 2009; 29:261-8.

IV – PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL

Article type Original Research

Title of article Genetic skeletal disorders: clinical and radiographic predictors of central nervous system injury

Running head GSD neurological injury predictors

Authors Antônio Lopes Cunha Júnior¹ (MD, MSc); Ana Paula Silva Champs² (MD, PhD); Carla Meirelles Mello¹ (MD); Cássia Maria Barduco Carvalho³ (MD, MSc); Frederico José Carvalho Godinho³ (MD); Mônica Magalhães Machado Navarro³ (MD); Teresa Cristina Abreu Ferrari⁴ (MD, PhD).

¹Department of Radiology and Diagnostic Imaging - Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação - Belo Horizonte, MG, Brazil. ²Department of Spinal Injury Rehabilitation - Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação - Belo Horizonte, MG, Brazil. ³Department of Pediatrics - Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação - Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁴Department of Clinical Medicine - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, MG, Brazil.

Correspondence Antônio Lopes Cunha Júnior; Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação; Av. Amazonas, 5953 Gameleira; 30510-000 Belo Horizonte MG, Brasil. E-mail: antonioj@sarah.br.

Conflict of interest There is no conflict of interest to declare.

Authors' contribution Conception and design of the study: Antônio Cunha Jr and Teresa Ferrari. Data collection: Antônio Cunha Jr, Carla Mello, Ana Champs, Mônica Navarro, Frederico Godinho, Cássia Carvalho. Analysis and interpretation of data: Antônio Cunha Jr and Teresa Ferrari. Making of the article: Antônio Cunha and Teresa Ferrari. Critical review of the article: Teresa Ferrari. Review of the submitted version of the article: Antônio Cunha Jr and Teresa Ferrari.

Abstract

Purpose To describe neurological lesions found in a large sample of patients with genetic skeletal disorders (GSDs) and to investigate associations between clinical and/or radiological central nervous system injury (CNSI) and clinical, anthropometry and imaging parameters.

Methods In this cross-sectional, observational and analytical study, 287 patients with GSDs were prospectively included. They underwent blinded and independent clinical evaluation, anthropometric and neuroaxis imaging evaluations. Digital radiography scans of the whole spine, computed tomography scans of the cervical spine and magnetic resonance imaging of the neuroaxis were performed.

Results Clinical and/or radiological CNSI was diagnosed in 24.7%, brain injury in 5.6% and spinal cord injury (SCI) in 20.2%. Peripheral nerve injury was found in 5.2%. Univariate analysis demonstrated that clinical and/or radiological CNSI was more likely to occur in the presence of os odontoideum (OR = 4.2; 95% CI = 1.7-10.6), thoracic intervertebral discs alterations (OR = 1.8; 95% CI = 1.0-3.3), abnormal neuropsychomotor development (OR = 2.9; 95% CI = 1.3-6.2), platyspondilia (OR = 2.5; 95% CI = 1.3-4.9), basilar impression/invagination (OR = 2.4; 95% CI = 1.2-4.9), radiological spine abnormalities (OR = 2.3; 95% CI = 1.3-3.9), a narrowed foramen magnum (OR = 2.3; 95% CI = 1.9-4.8) and low back pain (OR = 2.2; 95% CI = 1.2-3.9). Only the first three parameters remained independently associated with clinical and/or radiological CNSI.

Conclusion Central nervous system injury was frequent in patients with genetic skeletal disorders. The presence of abnormal neuropsychomotor development, os odontoideum and radiological spine abnormalities are independently associated with clinical and/or radiological central nervous system injury.

Abbreviations GSD(s): genetic skeletal disorder(s); CCJ: craniocervical junction; NS: nervous system; FM: foramen magnum; BII: basilar impression/invagination; SCIWORA: Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality; CNSI: central nervous system injury; ISSD: International Society of Skeletal Dysplasia; NPMD; neuropsychomotor development; ISNCSCI: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; CNS: central nervous system; XR: digital radiography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; CI: confidence interval; OFC: occipitofrontal circumference; SD: standard deviation; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; TRPV4: transient receptor potential action channel subfamily V member 4; SCI: spinal cord injury.

Keywords Brain, Spine, Spinal cord injury, Osteochondrodysplasias, Genetic skeletal disorders

Introduction

Patients with genetic skeletal disorders (GSDs) are at an increased risk of brain, spinal cord and spinal root injury.¹⁻³ These neurological damages can occur even in the absence of trauma⁴. It is challenging to interpret skull, craniocervical junction (CCJ) and spine radiological abnormalities for follow-up and management.⁵⁻⁷

In individuals with GSDs, the primary mechanisms of nervous system (NS) injury⁸ are driven by gene mutations. There are also secondary mechanisms, which are related to skeletal abnormalities.¹⁻⁴ Neurological injury may occur, especially when the following characteristics are present: bone fragility, which increases the risk of skull and vertebrae fractures; ligament laxity, which is associated with instability and dislocations of the CCJ and between vertebrae; an abnormal configuration of the skull and vertebrae, such as that in cases of platybasia, basilar impression/invagination (BII), an abnormal odontoid process and platyspondyly; abnormal spinal curvatures, which change the distribution of the axial load and compromise the spinal balance; and disorganized development of the skeletal components, such as that in cases of osteochondromas, which grow inside the skull and vertebrae.

It is also necessary to be aware that the findings of neurological examinations can be affected by cognitive, consciousness and/or osteoarticular impairments⁹ and that there are patients with clinical evidence of spinal cord injury without radiographic abnormalities (SCIWORA).^{3,5,10}

Thus, GSD patients constitute a diverse population at high risk for neurological injury and are treated by health care providers with different medical specialties to increase patients' life expectancy¹¹. Considering the early age at which neurological damage may occur, the severity of the sequelae, and the high cost of rehabilitation and orthopaedic and urological treatment, it is important to identify skeletal axis changes that can cause NS injury.

The aims of this study were to describe the neurological lesions diagnosed clinically and/or by imaging methods in a large cohort of GSD patients and to investigate the associations between clinical and/or radiological central nervous system injury (SNCI) and clinical manifestations, anthropometric measures and imaging findings.

Materials and methods

Patient selection

This is an observational, cross-sectional, descriptive and analytical study that prospectively included patients who attended the Belo Horizonte unit of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, between January 2001 and December 2016. The project protocol was approved by the institution's ethics committee (CAAE 49433215.5.0000.0022).

The initial population consisted of 685 patients with congenital bone changes and orthopaedic deformities. Their medical records were reviewed, and 456 patients with a confirmed GSD were selected. After the patients and/or their legal guardians received information on the study and signed the informed consent form, they were invited to visit the institution and participate in the study. The inclusion criteria were GSD patients who were four or more years old. Patients who refused to participate in the study (164 patients) and those who were unable to undergo all the examinations (five patients) were not included. The exclusion criteria were a diagnostic coding

error in the medical records (185 patients), loss to follow-up or the inability to be contacted (33 patients), death (six patients) and severe cognitive impairment (five patients). The required sample size was estimated based on the 456 patients with a definitive diagnosis of GSD, the proportion of patients with clinical and/or radiological CNSI being 24.7%, the permissible error being 0.05, and the 95% confidence level, which resulted in a sample size of 176 patients.

Clinical and radiological evaluations

Based on clinical and radiological reassessments of the medical records, the patients were grouped using the International Society of Skeletal Dysplasia (ISSD)¹² guidelines. Clinical and radiological evaluations of conditions including neuropsychomotor development (NPMD) were independently performed for each patient on the same day and by the same multidisciplinary team and included medical consultations, and imaging scans and laboratory tests. Anthropometric data were collected by two physicians. Cases with spinal cord involvement diagnosed clinically or by imaging examinations were classified according to the 2019 version of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injuries (ISNCSCI).⁹

The patients were divided into two groups, those with and without clinical and/or radiological CNSI. Two patients with neurological disorders caused by vitamin B12 deficiency and schistosomal myeloradiculopathy were not considered to have GSD and clinical and/or radiological CNSI. Imaging abnormalities of the axial skeleton and central nervous system (CNS) were investigated by whole spine digital radiography (XR); the CCJ was scanned by computed tomography (CT); brain and spine magnetic resonance imaging (MRI) scans were also performed. A blinded and systematic CCJ evaluation using craniometrical parameters was performed by the three imaging modalities (XR, CT and MRI) by two radiologists at three different time points. The reference values of the CCJ parameters were selected on the basis of a literature review.

Data and statistical analysis

The data were analyzed using R statistical programming software, which is open source. The nominal variables are expressed as numbers and percentages. The continuous variables are presented as medians and interquartile ranges (IQRs), as the Shapiro-Wilks test revealed that most of these variables were nonnormally distributed. The chi-square (X^2) test and Fisher's exact test were used to compare the categorical variables between the groups with and without clinical and/or radiological CNSI, and the Mann-Whitney-Wilcoxon test was used to compare the medians. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each variable. Variables corresponding to a p-value of less than 0.20 in the univariate analysis were included in a multivariate model. The associations between the clinical and radiological variables and the event of interest (clinical and/or radiological CNSI) were assessed using logistic regression following the backward technique. The Hosmer-Lemeshow test was used to verify the adequacy of the final model.

Results

A total of 287 patients, 153 (53%) of whom were female, in the 25 GSD groups,¹² as listed in Table 1, were included in the study. The ages of the patients ranged from five to 70 years, with an asymmetric distribution across decades (a larger number of patients in the second and third decades). The mean age of the patients was 25 years, with a standard deviation (SD) of 13.4 years, and the median age was 22 years (IQR 15-32 years).

Table 1 – GSD groups and ANPMD frequency

Number/GSD group*	n	%	ANPMD	%
26. Abnormal mineralization group	70	24.4	6	1.4
29. Disorganized development of skeletal components group	49	17.0	2	4.1
25. Osteogenesis imperfecta and decreased bone density group	39	13.6	4	10.3
13. Spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias	23	8.0	-	-
10. Multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia group	22	7.7	3	13.0
1. FGFR3 chondrodysplasias group	20	7.0	3	15.0
11. Metaphyseal dysplasias	12	4.2	1	8.3
12. Spondylometaphyseal dysplasias	11	3.8	-	-
27. Lysosomal storage diseases with skeletal involvement (dysostosis multiplex)	9	3.2	6	66.7
5. Perlecan group	5	1.7	1	20.0
23. Osteopetrosis and related disorders	5	1.7	-	-
15. Acromelic dysplasias	4	1.4	-	-
4. Sulfation disorder group	3	1.0	-	-
32. Cleidocranial dysplasia and related disorders	3	1.1	-	-
8. TRPV4 group	2	0.6	1	50.0
9. Ciliopathies with major skeletal involvement	2	0.6	1	50.0
24. Other sclerosing bone disorders	2	0.6	1	50.0
2. Type 2 collagen group and 3. Type 11 collagen group	1	0.4	1	100.0
16. Acromesomelic dysplasias	1	0.4	-	-
17. Mesomelic and rhizo-mesomelic dysplasias	1	0.4	-	-
28. Osteolysis group	1	0.4	-	-
37. Brachydactylies (without extra-skeletal manifestations)	1	0.4	1	100.0
42. Defects in joint formation and synostosis	1	0.4	-	-

*According to the 2019 version of the Classification and Nosology of the ISSD¹². GSD: genetic skeletal disorder; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; TRPV4: transient receptor potential action channel subfamily V member 4.

Spine cord injury (SCI) occurred in a larger percentage of patients than did brain injury, as shown in Table 2. Clinical and/or radiological CNSI was detected in 71 (24.7%) patients, and brain and spinal cord injuries simultaneously were detected in four (1.4%) patients. Cervical SCI was more frequent than was thoracic SCI, and spine MRI showed both cervical and thoracic hydrosyringomyelia in six (2.1%) individuals. The classes of SCI that were: C in eight (2.8%) patients, D in 24 (8.4%) patients, and * in 41 (14.3%) individuals. In 15 (5.2%) of the patients classified as having class * SCI, common fibular nerve injuries related to orthopaedic deformities (genu varus and genu valgus) and/or sequelae of surgical treatment were detected in the clinical examination. SCIWORA was found in 25 (8.7%) patients.

Table 2 – The frequency of clinical and/or radiological CNSI in GSD patients

GSD	n	%
No clinical and/or radiological NS	201	70.0
Clinical and/or radiological NS injury	86*	30.0
Clinical and/or radiological CNSI	71*	24.7
Peripheral nerve injury (abnormalities detected in the clinical examination)	15	5.2
Clinical and/or radiological spinal cord injury	58*	20.2
Hydrosyringomyelia (MRI)	20	7.0
Thoracic hydrosyringomyelia	10	3.5
Cervical hydrosyringomyelia	4	1.4
Myelomalacia (MRI)	14	5.0
Cervical myelomalacia	13	4.7
Thoracic myelomalacia	1	0.3
Clinical and/or radiological brain injury	16*	5.6

SNCI: central nervous system injury; GSD: genetic skeletal disorder; NS: nervous system; MRI: magnetic resonance imaging; * brain and spinal cord injury (clinical spinal cord injury and encephalomalacia in three cases; myelomalacia and encephalomalacia in one case). Myelomalacia and hydrosyringomyelia in one case.

Cerebral involvement and encephalomalacia were observed in 11 (3.8%) patients in the clinical examination. Brain MRI showed malformation in five (1.7%) patients, arachnoid cyst in 10 (3.5%) patients, and ventriculomegaly in 23 (8%) patients. Cerebral sulci enlargement was observed in 21 (7.3%) patients, and subarachnoid space widening was observed in 30 (11.2%).

Shorter stature, shorter limb length, smaller wingspan and larger occipitofrontal circumference (OFC) occurred more frequently in the patients with than in the patients with clinical and/or radiological CNSI than in those without clinical and/or radiological CNSI, as described in Table 3.

Table 3 – Comparison of anthropometry between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI

Anthropometry	CNSI Md IQR	No CNSI Md IQR	p*
Stature	147.0 133.8-159.1	141.0 124.2-141.0	0.009
Lower segment length	78.3 69.8-87.0	74.0 65.5-82.0	0.022
Upper segment length	73.0 66.0-78.0	70.0 64.0-75.5	0.025
Wingspan	150.0 133.0-162.3	143.0 122.5-157.0	0.032
OFC	55.5 54.0-57.0	56.0 54.5-58.0	0.046
Body mass index	23.6 20.4-29.8	26.0 20.1-26.9	0.068
Trunk length	47.0 42.0-52.0	47.0 42.0-47.0	0.390
Weight	51.4 40.9-63.7	48.0 33.3-91.6	0.434

GSD: genetic skeletal disorder; CNSI: central nervous system injury; Md: median; Q1: first quartile; Q3: third quartile; OFC: occipitofrontal circumference; *Mann-Whitney-Wilcoxon test.

Low back pain (OR = 2.2; 95% CI = 1.2-3.9) and abnormal neuropsychomotor development (ANPMD) (OR = 2.9; 95% CI = 1.3-6.2) were associated with a high chance of clinical and/or radiological CNSI being present, as shown in Table 4.

Table 4 – Comparison of the clinical manifestations between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI

Clinical manifestations	CNSI N (%)	No CNSI N (%)	p*	OR (95%CI)
Low back pain	80 (37.0)	40 (18.5)	0.005	2.2 (1.2-3.9)
ANPMD	17 (7.8)	14 (19.7)	0.007	2.9 (1.3-6.2)
Lower limb discrepancy	86 (39.8)	37 (52.1)	0.069	1.6 (0.9-2.9)
Ligament laxity	32 (14.8)	14 (19.7)	0.329	1.4 (0.6-2.9)
Joint deformity	160 (74.1)	56 (78.9)	0.416	1.3 (0.7-2.7)
Joint dislocation	13 (6.0)	6 (8.5)	0.582	1.4 (0.4-4.3)
Headache	76 (35.2)	23 (32.4)	0.668	0.9 (0.5-1.6)

GSD: genetic skeletal disorder; CNSI: central nervous system injury; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development; *X² or Fisher's exact tests; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

There was ANPMD in 51 patients in the 13 GSD groups. The absolute and relative incidence of ANPMD was higher in the patients with lysosomal storage diseases with skeletal abnormalities (66.7%), perlecan protein abnormalities (20%), FGFR3 chondrodysplasias (15%), multiple epiphyseal dysplasias/pseudoachondroplasia (13%), and osteogenesis imperfecta/decreased bone density (10.3%), as shown in Table 1. Clinical manifestations that may be due to neurological injury, such as muscle weakness, the need for mobility aids, difficulty walking, and changes in sensitivity, were not included in the analysis because these manifestations were used for the diagnosis of clinical and/or radiological CNSI.

Another variable that was associated with an increased chance of clinical and/or radiological CNSI was the presence of radiological spinal abnormalities (OR = 2.3; 95% CI = 1.3-3.9), as described in Table 5.

Table 5– Comparison of radiological abnormalities between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI

Radiological abnormalities	CNSI	No CNSI	p*	OR (95%CI)
	N (%)	N (%)		
Spine	81 (37.5)	41 (57.7)	0.003	2.3 (1.3-3.9)
Skull	23 (10.6)	14 (19.7)	0.048	2.1 (0.9-4.5)
Metaphyseal	132 (61.1)	34 (47.9)	0.050	0.6 (0.3-1.0)
Decreased bone density	86 (39.8)	21 (29.6)	0.160	0.6 (0.3-1.2)
Disorganized bone development	42 (19.4)	10 (14.1)	0.309	0.7 (0.3-1.5)
Diaphyseal	31 (14.4)	13 (18.3)	0.413	1.3 (0.6-2.8)
Epiphyseal	43 (19.9)	23 (32.4)	0.607	0.8 (0.3-1.8)
Increased bone density	3 (4.2)	9 (4.2)	1.000	1.0 (0.2-4.2)

GSD: genetic skeletal disorder; CNSI: central nervous system injury; *X² or Fisher's exact tests; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

In the CCJ, as shown in Table 6, presence of os odontoideum (OR = 4.2; 95% CI = 1.7-10.6), narrowed FM (OR = 2.3; 95% CI = 1.9-4.8) and BII (OR = 2.4; 95% CI = 1.2-4.9) were associated with a higher chance of clinical and/or radiological CNSI.

Table 6 – Comparison of the CCJ abnormalities between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI

CCJ abnormalities	CNSI N (%)	No CNSI N (%)	p*	OR (95%CI)
Os odontoideum	7 (3.2)	10 (14.1)	0.003	4.2 (1.7-10.6)
Narrowed foramen magnum	21 (9.7)	15 (21.1)	0.029	2.3 (1.9-4.8)
Basilar impression/invagination	22 (10.2)	15 (21.1)	0.019	2.4 (1.2-4.9)
Atlanto-occipital instability	5 (2.3)	4 (5.6)	0.547	1.5 (0.4-6.3)
Spinal canal stenosis	167 (77.3)	59 (83.1)	0.521	1.2 (0.7-2.1)
Cervical spinal cord compression	41 (19.0)	17 (23.9)	0.416	0.8 (0.6-2.6)
Atlanto-odontoid instability	14 (6.5)	6 (8.5)	0.594	1.3 (0.4-3.9)
Terminal bone at C2	4 (1.9)	2 (2.8)	0.630	1.5 (0.1-1.10)
Basio-occipital hypoplasia	127 (58.8)	41 (57.8)	0.909	1.0 (0.5-1.8)
Platybasia	4 (1.9)	1 (1.4)	1.000	0.8 (0.1-7.8)

GSD: genetic skeletal disorder; CCJ: craniocervical junction; CNSI: central nervous system injury; *X² or Fisher's exact tests; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Platyspondilia (OR = 2.5; 95% CI = 1.2-5.2) and thoracic intervertebral discs changes (OR = 1.8; 95% CI = 1.0-3.3) in spine imaging had a higher chance of clinical and/or radiological CNSI, as provided in Table 7.

There was spinal canal stenosis in 120 patients (41.8%), cervical involvement in 85 (29.6%) patients, canal stenosis in the thoracic segment in 58 (20.2%) patients, and lumbar stenosis in 52 (18.1%) patients. Spinal vertebrae compression occurred in 51 (17.8%) GSD patients but was not associated with SCI (Table 7).

Table 7 – Comparison of spine radiological abnormalities between GSD patients with and without clinical and/or radiological CNSI

Radiological spine abnormalities	CNSI N (%)	No CNSI N (%)	p*	OR (95%CI)
Platyspondilia	27 (12.5)	19 (26.8)	0.005	2.5 (1.2-5.2)
Cervical platyspondilia	19 (8.8)	17 (23.9)	0.001	3.2 (1.5-7.1)
Thoracic platyspondilia	24 (11.1)	19 (26.8)	0.001	2.9 (1.4-6.0)
Lumbar platyspondilia	22 (10.2)	19 (26.8)	0.001	3.2 (1.5-5.7)
Osteochondrosis intervertebral	126 (58.3)	46 (64.8)	0.336	1.3 (0.7-2.4)
Cervical osteochondrosis	92 (42.6)	36 (50.7)	0.233	1.4 (0.8-2.5)
Thoracic osteochondrosis	57 (26.4)	28 (39.4)	0.037	1.8 (1.0-3.3)
Lumbar osteochondrosis	61 (28.2)	24 (33.8)	0.373	1.3 (0.7-2.4)
Scoliosis	87 (40.3)	35 (49.3)	0.182	1.4 (0.8-2.6)
Spine canal stenosis	88 (40.7)	32 (45.1)	0.521	1.2 (0.7-2.1)
Cervical canal stenosis	61 (28.2)	24 (33.8)	0.373	1.3 (0.7-2.4)
Thoracic canal stenosis	40 (18.5)	18 (25.4)	0.214	1.5 (0.7-2.9)
Lumbar canal stenosis	39 (18.1)	13 (18.3)	0.962	1.0 (0.5-2.1)
Spinal vertebrae compression	40 (18.5)	11 (15.5)	0.563	0.8 (0.4-1.7)
Cervical vertebrae compression	4 (1.9)	0 (0.0)	0.575	0.0 (0.0-4.6)
Thoracic vertebrae compression	36 (16.7)	10 (14.1)	0.607	0.8 (0.3-1.8)
Lumbar vertebrae compression	17 (7.9)	5 (7.0)	0.820	0.9 (0.3-2.6)

GSD: genetic skeletal disorder; CNSI: central nervous system injury; *X² or Fisher's exact tests; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

The results of the uni- and multivariate analyses are presented in Table 8, 9 and 10.

Table 8 – Predictors of clinical and/or radiological CNSI in GSD patients

Predictors	Univariate analysis OR (95%CI)	p*	Multivariate analysis OR (95%CI)	p*
ANPMD	2.9 (1.3-6.2)	0.007	2.7 (1.2-6.1)	0.016
Os odontoideum	4.2 (1.7-10.6)	0.003	3.3 (1.2-8.3)	0.021
Radiological spine abnormalities	2.3 (1.3-3.9)	0.003	1.9 (1.1-3.4)	0.029
Axial skeleton abnormalities	2.2 (1.3-3.9)	0.004	-	-
Low back pain	2.2 (1.3-3.9)	0.005	-	-
Platyspondilia	2.5 (1.3-4.9)	0.008	-	-
Basilar impression/invagination	2.4 (1.2-4.9)	0.019	-	-
Narrowed foramen magnum	2.3 (1.9-4.8)	0.029	-	-
Epiphyseal abnormalities	1.9 (1.1-3.5)	0.032	-	-
Thoracic osteochondrosis	1.8 (1.0-3.3)	0.037	-	-
Upper segment length	1.0 (1.0-1.0)	0.043	-	-
Thoracolumbar kyphosis	2.1 (1.0-4.2)	0.047	-	-
Stature	1.0 (1.0-3.2)	0.051	-	-

R² = 10.5%; Hosmer-Lemeshow test = 0,862; GSD: genetic skeletal disorder; CNSI: central nervous system injury; *X² or Fisher's exact tests; OR: odds ratio; CI: confidence interval; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development.

Table 9 – Univariate analysis of predictors of clinical and/or radiological CNSI in GSD

Predictors	p*	OR (95%CI)
Cervical platyspondilia	0.001	3.2 (1.5-7.1)
Thoracic platyspondilia	0.001	2.9 (1.4-6.0)
Lumbar platyspondilia	0.001	3.2 (1.5-5.7)
Os odontoideum	0.003	4.2 (1.7-10.6)
Radiological spine abnormalities	0.003	2.3 (1.3-3.9)
Axial skeleton radiological abnormalities	0.004	2.2 (1.3-3.9)
Platyspondilia	0.005	2.5 (1.3-4.9)
Low back pain	0.005	2.2 (1.2-3.9)
Abnormal neuropsychomotor development	0.007	2.9 (1.3-6.2)
Basilar impression/invagination	0.019	2.4 (1.2-4.9)
Narrowed foramen magnum	0.029	2.3 (1.9-4.8)
Epiphyseal abnormalities	0.032	1.9 (1.1-3.5)
Thoracic osteochondrosis intervertebral	0.037	1.8 (1.0-3.3)
Upper segment length	0.043	1.0 (1.0-1.0)
Thoracolumbar kyphosis	0.047	2.1 (1.0-4.2)
Radiological skull abnormalities	0.048	2.1 (0.9-4.5)
Stature	0.051	1.0 (1.0-3.2)
Metaphyseal abnormalities	0.050	0.6 (0.3-1.0)
Lower limb discrepancy	0.069	1.6 (0.9-2.9)
Body mass index	0.085	1.0 (0.9-1.0)
Occiptofrontal circumference	0.089	1.0 (0.9-1.0)
Lower segment length	0.144	1.0 (0.9-1.0)
Decreased bone density	0.160	0.6 (0.3-1.2)
Scoliosis	0.182	1.4 (0.8-2.6)
Thoracic spine canal stenosis	0.214	1.5 (0.7-2.9)
Cervical osteochondrosis intervertebral	0.233	1.4 (0.8-2.5)
Disorganized bone development	0.309	0.7 (0.3-1.5)
Ligament laxity	0.329	1.4 (0.6-2.9)
Osteochondrosis intervertebral	0.336	1.3 (0.7-2.4)
Wingspan	0.370	1.0 (1.0-1.0)
Trunk length	0.390	1.0 (1.0-1.0)

Lumbar osteochondrosis intervertebral	0.373	1.3 (0.7-2.4)
Cervical spine canal stenosis	0.373	1.3 (0.7-2.4)
Joint deformity	0.416	1.3 (0.7-2.7)
Cervical spinal cord compression	0.416	0.8 (0.6-2.6)
Diaphyseal abnormalities	0.413	1.3 (0.6-2.8)
Spine canal stenosis	0.521	1.2 (0.7-2.1)
Atlanto-occipital instability	0.547	1.5 (0.4-6.3)
Spinal vertebrae compression	0.563	0.8 (0.4-1.7)
Cervical vertebrae compression	0.575	0.0 (0.0-4.6)
Joint dislocation	0.582	1.4 (0.4-4.3)
Atlanto-odontoid instability	0.594	1.3 (0.4-3.9)
Thoracic vertebrae compression	0.607	0.8 (0.3-1.8)
Terminal bone at C2	0.630	1.5 (0.1-1.1)
Headache	0.668	0.9 (0.5-1.6)
Weight	0.774	1.0 (1.6-5.0)
Anteroposterior diameter of spinal canal at C3	0.808	1.0 (1.0-1.0)
Lumbar vertebrae compression	0.820	0.9 (0.3-2.6)
Appendicular skeleton abnormalities	0.872	1.1 (0.5-2.4)
Anteroposterior diameter of spinal canal at C2	0.905	1.0 (1.0-1.0)
Basio-occipital hypoplasia	0.909	1.0 (0.5-1.8)
Age	0.927	1.0 (1.0-1.0)
Lumbar spine canal stenosis	0.962	1.0 (0.5-2.1)
Gender	0.989	1.0 (0.6-1.7)
Platybasia	1.000	0.8 (0.1-7.8)
Increased bone density	1.000	1.0 (0.2-4.2)

CNSI: central nervous system injury; GSD: genetic skeletal disorder;
 *X² or Fisher's exact tests.

Table 10 – Multivariate analysis predictors of clinical and/or radiological CNSI in GSDs before and after adjustments

Predictors/adjustments	p*	p1st	p2nd	p3rd	p4th	p5th	p6th	p7th	p8th	p9th	p10th
Os odontoideum	0.245	0.222	0.227	0.187	0.147	0.155	0.134	0.102	0.061	0.039	0.021
ANPMD	0.019	0.026	0.027	0.024	0.023	0.022	0.017	0.020	0.020	0.018	0.016
Radiological spine abnormalities	0.490	0.484	0.480	0.478	0.448	0.227	0.170	0.094	0.084	0.051	0.029
Low back pain	0.128	0.097	0.097	0.099	0.081	0.086	0.098	0.073	0.045	0.060	
Stature	0.220	0.235	0.236	0.135	0.132	0.142	0.116	0.138	0.120	-	-
BII	0.455	0.453	0.457	0.469	0.458	0.481	0.404	0.372	-	-	-
Thoracic osteochondrosis	0.406	0.406	0.419	0.432	0.404	0.417	0.429	-	-	-	-
Narrowed foramen magnum	0.566	0.522	0.502	0.488	0.538	0.521	-	-	-	-	-
Axial skeleton abnormalities	0.649	0.658	0.650	0.656	0.652	-	-	-	-	-	-
Platyspondilia	0.690	0.673	0.704	0.681	-	-	-	-	-	-	-
Upper segment length	0.853	0.797	0.800	-	-	-	-	-	-	-	-
Epiphyseal abnormalities	0.902	0.845	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thoracolumbar kyphosis	0.945	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

R² = 10.5%; Hosmer-Lemeshow test = 0,862; CNSI: central nervous system injury; GSD: genetic skeletal disorder; *X² or Fisher's exact tests; ANPMD: abnormal neuropsychomotor development; BII: basilar impression/invagination.

The variables that were included in the multivariate model were the presence of os odontoideum, ANPMD, radiological spine abnormalities, low back pain, stature, BII, thoracic osteochondrosis, narrowed FM, axial skeleton abnormalities, platyspondyly, the upper segment length, epiphyseal abnormalities and thoracolumbar kyphosis. This model explained only 10.5% of the variance in the outcome (clinical and/or radiological CNSI). The presence of ANPMD, os odontoideum and radiological spine abnormalities were independently associated with the presence of clinical and/or radiological CNSI.

Discussion

Clinical and/or radiological parameters associated with neurological injury were assessed in genetic skeletal disorder patients. The presence of abnormal neuropsychomotor development, os odontoideum and radiological spine abnormalities were independently associated with the presence of clinical and/or radiological spinal cord injury. A disproportionate short stature is a common characteristic of genetic skeletal disorder patients, and our results showed a particularly high frequency patients who were short, had a large head, and short limbs among those who presented clinical and/or radiological spinal cord injury in genetic skeletal disorder; however, these associations did not remain in the multivariate analysis. The cause of neurological injury in genetic skeletal disorder patients is multifactorial, according to previous studies.^{1,2,8} Clinical and/or radiological spinal cord injury is more frequently associated with an abnormal configuration of the spine, brain malformations, leukoencephalopathies, and spinal canal stenosis.⁸ It is important to highlight that surgical trauma, as well as the coexistence of other diseases, can also cause central and peripheral neurological damage in this population.¹³

Muscle weakness, the use of mobility aids and sensitivity abnormalities were not included in the uni- and multivariate analyses because when these manifestations were caused by neurological damage, they were included in definition of the event of interest. Therefore, such analyses would result in incorporation biases. In this context, it is important to point out that GSD can cause joint impairment and peripheral nerve injury, thereby affecting the neurological examination findings.⁹

ANPMD was observed in most of the GSD groups that were included in the study. Abnormal mineralization, lysosomal storage disease with skeletal involvement, osteogenesis imperfecta and decreased bone density, and chondrodysplasia FGFR3 are the GSD types that may coexist with ANPMD and are frequently associated with clinical and/or radiological CNSI.^{8,14,15}

Encephalomalacia caused by skull fractures, primary malformations and leukoencephalopathies related to gene mutations in the GSD patients were the causes of brain injuries in this study, and these causes are consistent with those reported in a previous review.⁸ Brain malformations and arachnoid cysts may be detected by imaging without clinical manifestations and are abnormalities observed in GSD patients.⁸

SCI was occurred more frequently than did brain injury in this GSD study population, in accordance with the findings of other authors⁴. Among the GSDs, achondroplasia is most commonly associated with SCI,^{16,17} which has been reported in approximately 2 to 5% of GSD patients;^{16,17} however, other authors found the frequency of SCI to be higher than that of achondroplasia (28 to 33%).^{4,13}

CCJ abnormalities were common in our study population and were related to cervical SCIs, as reported by several authors.^{1,2,4,14} BII⁶, a narrowed FM⁴ and the presence of os odontoideum¹⁸ are potential causes of clinical and/or radiological CNSI. Imaging exams have shown that narrowed FM and spinal canal stenosis are frequent in GSD patients and may be associated with some degree of spinal cord compression without causing clinical manifestations, hydrocephalus and/or SCI.^{4,14,19} In this study, cervical SCI associated with os odontoideum occurred in spondyloepiphyseal, spondylometaphyseal and metatropic dysplasia patients, and similar findings have been reported by other authors.¹⁸

We also observed that patients with radiological spine abnormalities were more likely to have clinical and/or radiological CNSI, which is consistent with the findings of previous reports.^{1,2,4,8,14,17,20,21} In the only patient with thoracic SCI in our study, there was a fixed kyphosis deformity and spinal cord compression and damage, which have also been reported in some studies.^{22,23} Thoracic SCI may be related to thoracolumbar kyphosis in more than 10% of cases.²⁴ Thoracic intervertebral osteochondrosis and platyspondyly are also associated with clinical and/or radiological CNSI. Platyspondyly may lead to spinal canal narrowing and has been observed in some patients with GSDs.^{22,23} Lumbar spinal canal stenosis may trigger spinal nerve root compression and neurological symptoms in the absence of SCI.¹³ The frequency of neural compression in patients with different GSD types has been reported to be lower than the rates noted in GSD achondroplasia patients.^{16,17}

Hydrosyringomyelia has been detected by imaging in patients with different GSD types, without clinical manifestations,⁸ and more frequently occurs in achondroplasia patients (12%).¹⁴

Clinical examinations help clinicians interpret the radiological findings, understand their implications, and provide recommendations.^{4,19,25} GSD neurological manifestations are associated with CNS,^{8,13,16,17,22} spinal nerve root and peripheral nerve involvement;^{13,24} however,

these manifestations are also result of concomitant diseases and may also result of detected only by clinical examination.^{3,5,10}

Limitations and strengths

The study's limitations are as follows: children under four years of age were excluded, as they require sedation during MRI scans, and the anaesthetic procedure is associated with risks; the number of patients with spine cord injury who were included was small; patients with a severe and/or unstable clinical status were excluded; changes over time were not assessed; and a validated neuropsychomotor development assessment tool was not used.

A large cohort of genetic skeletal disorder patients who attended a referral rehabilitation centre underwent clinical and neuroaxis imaging examinations on the same day, and the data were analyzed using systematic and blinding methods; thus, it was possible to describe the occurrence of clinical and/or radiological spine cord injury; primary and secondary brain, spinal cord and peripheral nerve injuries; spine nerve root compression caused by spinal canal stenosis and spine cord injury without radiographic abnormalities.

References

1. Dominguez R, Talmachoff P, Rodriguez A. Radiological evaluation of the craniocervical junction in bone dysplasias and other related syndromes. *Clin Imaging* 1995; 19:77–84.
2. Lachman RS. The cervical spine in the skeletal dysplasias and associated disorders. *Pediatr Radiol* 1997; 27:402–408.
3. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg* 1998; 6:204–214.
4. Brouwer PA, Lubout CM, van Dijk JM, Vleggeert-Lankamp CL. Cervical high-intensity intramedullary lesions in achondroplasia: aetiology, prevalence and clinical relevance. *Eur Radiol* 2012; 22:2264–2272.
5. Lustrin ES, Karakas SP, Ortiz AO, Cinnamon J, Castillo M, Vaheesan K, Brown JH, Diamond AS, Black K, Singh S. Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, and trauma. *Radiographics* 2003; 23:539–560.
6. Smoker WR, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:1123–1145.
7. Batista UC, Joaquim AF, Fernandes YB, Mathias RN, Ghizoni E, Tedeschi H. Computed tomography evaluation of the normal craniocervical junction craniometry in 100 asymptomatic patients. *Neurosurg Focus* 2015; 38:E5.
8. Wagner MW, Poretti A, Benson JE, Huisman TA. Neuroimaging findings in pediatric genetic skeletal disorders: a review. *J Neuroimaging* 2017; 27:162–209.
9. ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the international standards for neurological classification of spinal cord injury (ISNCSCI)-what's new? *Spinal Cord* 2019; 57:815–817.
10. Bonfanti L, Donelli V, Lunian M, Cerasti D, Cobianchi F, Cervellin G. Adult spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA). Two case reports and a narrative review. *Acta Biomed* 2019; 89:593–598.
11. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A* 2012; 158A:1038–1045.

12. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019; 179:2393–2419.
13. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:2502–2511.
14. Brühl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, Spranger J. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr* 2001; 160:10–20.
15. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:339–355.
16. Murdoch JL, Walker BA, Hall JG, Abbey H, Smith KK, McKusick VA. Achondroplasia--a genetic and statistical survey. *Ann Hum Genet* 1970; 33:227–244.
17. Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg* 1980; 52:463–472.
18. Zhang Z, Wang H, Liu C. Acute traumatic cervical cord injury in pediatric patients with os odontoideum: a series of 6 patients. *World Neurosurg* 2015; 83:1180.e1–1180.e6.
19. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A* 2016; 170A:42–51.
20. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:732–744
21. Helenius I, Crawford H, Sponseller PD, Odent T, Bernstein RM, Stans AA, Hedequist D, Phillips JH. Rigid fixation improves outcomes of spinal fusion for C1-C2 instability in children with skeletal dysplasias. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97:232–240.
22. Song D, Maher CO. Spinal disorders associated with skeletal dysplasias and syndromes. *Neurosurg Clin N Am* 2007; 18:499–514.

23. White KK, Bompadre V, Shah SA, Redding GJ, Krengel WF, Mackenzie WG. Early-onset spinal deformity in skeletal dysplasias: a multicenter study of growth-friendly systems. *Spine Deform* 2018; 6:478–482.
24. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus* 2003; 14:e4.
25. Sanders VR, Sheldon SH, Charrow J. Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? *Genet Med* 2019; 21:459–463.

V – SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL

Article type Original Research

Title of article Reliability of evaluation of the craniocervical junction by XR, CT and MRI in patients with genetic skeletal diseases

Running head Reliability: CCJ XR, CT and MRI in GSDs

Key Results:

- CT showed the highest rates of reproducibility and reliability for craniocervical junction parameters and is the best method for bone evaluation in patients with genetic skeletal diseases.
- XR exhibited greater limitations for craniocervical measurements than CT and MRI; however, XR provided complementary data to MRI.
- Spinal canal stenosis at C2, narrow foramen magnum, os odontoideum, ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid, and basilar impression/invagination were associated with an increased chance of cervical spinal cord injury.

Summary Statement:

Genetic skeletal disorders complicate interpretation of craniocervical junction imaging. CT showed high reliability and should be performed when surgical treatment is indicated, or atlanto-occipital instability is suspected.

Authors: Antônio Lopes Cunha Júnior¹ (MD, MSc); Ana Paula Silva Champs² (MD, PhD); Carla Meirelles Mello¹ (MD); Cássia Maria Barduco Carvalho³ (MD, MSc); Frederico José Carvalho Godinho³ (MD); Mônica Magalhães Machado Navarro³ (MD); Teresa Cristina Abreu Ferrari⁴ (MD, PhD).

¹Department of Radiology and Diagnostic Imaging - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação - Belo Horizonte, MG, Brazil. ²Department of Spinal Injury Rehabilitation - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação - Belo Horizonte, MG, Brazil. ³Department of Pediatrics - Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação - Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁴Department of Clinical Medicine - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, MG, Brazil.

Correspondence: Antônio Lopes da Cunha Júnior; Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação; Av. Amazonas, 5953 Gameleira; 30510-000 Belo Horizonte MG, Brasil. E-mail: antonioj@sarah.br.

Conflict of interest There is no conflict of interest to declare.

Authors' contribution

Conception and design of the study: Antônio Cunha Jr and Teresa Ferrari. Data collection: Antônio Cunha Jr, Carla Mello, Ana Champs, Mônica Navarro, Frederico Godinho, Cássia Carvalho Analysis and interpretation of data: Antônio Cunha Jr and Teresa Ferrari. Making of the article: Antônio Cunha and Teresa Ferrari. Critical review of the article: Teresa Ferrari. Review of the submitted version of the article: Antônio Cunha Jr and Teresa Ferrari.

Abstract

Background: Craniocervical junction (CCJ) imaging interpretation in patients with genetic skeletal disorders (GSDs) is challenging due to bone tissue disorganization. CCJ abnormalities and spinal cord compression present potential morbidity and mortality risks.

Purpose: To describe and compare CCJ measurements in patients with GSDs using XR, CT and MRI.

Materials and Methods: This cross-sectional observational and analytical study conducted from January 2001 to December 2016 prospectively included participants with GSDs (153 women; median age 22 years IQR 15-32). Clinical evaluation, spine XR, CCJ dynamic CT, and brain and spinal cord MRI data were recorded. The participants were separated into groups with and without cervical spinal cord injury (SCI). Three craniometry measurements were performed with each imaging method. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility were analyzed.

Results: Cervical SCI was identified in 13/287 patients (4.5%). Spinal canal stenosis at C2 (226/287; 78.8%), a narrowed foramen magnum (36/287; 12.5%), os odontoideum (17/287; 5.9%), ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid (58/287; 20.2%), and basilar impression/invagination (37/287; 12.9%) were associated with an increased likelihood of cervical SCI. Platybasia (5/287; 1.7%), basio-occipital hypoplasia (168/287; 58.5%), terminal bone at C2 (6/287; 2.1%), and atlantoaxial (20/287; 7.0%) and atlanto-occipital (9/287; 3.1%) instability were not associated with an increased likelihood of SCI. CT showed the highest reliability and reproducibility for bone abnormality diagnoses. The cutoff points for the anteroposterior diameter of the spinal canal to diagnose cervical SCI were 17.3 mm with XR (sensitivity [Se]= 92%, 95% confidence interval [CI]: 82%, 100%; specificity [Sp]= 57%, 95%CI: 46%, 68%), 12.9 mm with CT (Se= 95.6%, 95%CI: 88%, 100%; Sp= 50%, 95%CI: 39%, 61%) and 10.4 mm with MRI (Se= 99%, 95%CI: 95%, 100%; Sp= 64%, 95%CI: 54%, 75%).

Conclusion: CT showed good reliability and reproducibility in evaluating the craniocervical junction in genetic skeletal disorders. XR presented greater limitations but provided complementary data to MRI.

Abbreviations

CCJ: craniocervical junction; C2: second cervical vertebra; GSD(s): genetic skeletal disorder(s); SCI: spinal cord injury; XR: digital radiography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; ROC: receiver operating characteristic; SCIWORA: spinal cord injury without radiographic abnormality; ; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; CI: confidence interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI:

atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; AOC: atlanto-occipital joint axis angle; M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; SD: standard deviation; Se: sensitivity; Sp: specificity.

Keywords: spinal cord, spinal cord injury, spinal cord compression, X-rays, radiography, tomography, magnetic resonance imaging, bone disease development, occipitocervical dislocation, osteochondrodysplasias, interobserver reliability, intraobserver reproducibility.

Introduction

Evaluation of the craniocervical junction (CCJ) by imaging methods is a diagnostic challenge: it can be performed by different methods, involves several measures and allows identification of several alterations such as platybasia,¹ clivus hypoplasia,² a narrowed foramen magnum,³ basilar impression/invagination,¹ atlantoaxial instability,⁴ spinal canal stenosis at C2,⁵ cervicomedullary encroachment by the odontoid,⁶ basio-occipital hypoplasia⁶ and atlanto-occipital instability.^{7,8}

Several types of genetic skeletal disorders (GSDs) exist, which are rare diseases in isolation, but as a group, they affect a significant number of patients⁹ at risk for neurological complications.^{10,11} In GSDs, CCJ abnormalities are relatively common, and imaging interpretation is more difficult due to disorganization of bone tissue.^{8,10} Currently, patients with GSDs are treated by different medical specialties due to increased life expectancy.⁹

Prevention of compressive spinal cord injury (SCI) is a priority in patients with GSDs, especially due to the severity and irreversibility of lesions.¹² In addition, these patients may have primary neurological manifestations of the disease itself¹³ and orthopedic complications with bone and joint deformities¹⁴ that impair neurological examination, which provides important information for interpreting structural abnormalities of the CCJ.¹⁵ Urological complications due to SCI, such as neurogenic bladder and reflux nephropathy, are also serious and costly.¹⁶ Despite important technological advances, the benefits and risks of foramen magnum or spinal canal surgical decompression and atlantoaxial or atlanto-occipital joint fixation remain controversial in cases of spinal instability.¹⁷⁻¹⁹ In this context, scientific knowledge generated in specialized centers regarding the care and treatment of patients with GSDs may be very useful.

The aim of this study was to describe and compare CCJ imaging findings on digital radiography (XR), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging MRI in the diagnosis of platybasia, clivus hypoplasia, a narrowed foramen magnum, basilar impression/invagination, atlantoaxial instability, spinal canal stenosis at C2, cervicomedullary encroachment by the odontoid, basio-occipital hypoplasia and atlanto-occipital instability, which can cause spinal cord compression or injury.

Material and Methods

This cross-sectional observational study with the prospective inclusion of the participants was carried out at the Belo Horizonte unit of the SARAH Network of Rehabilitation Hospitals from 2001 to 2016. The project protocol was approved by the institution's Ethics Committee (CAAE 49433215.5.0000.0022). Patients and/or their legal guardians who agreed to participate signed an informed consent form.

Patients

The medical records of patients with congenital bone changes, orthopedic deformities and/or a demand for rehabilitation were reviewed, and those with a definitive diagnosis of GSD and an age \geq four years were enrolled. We excluded patients if they refused to participate, were unable to undergo all imaging modalities, were lost to medical follow-up or had severe mental retardation. All participants underwent medical consultations, imaging examinations and laboratory tests on the same day. The participants were separated into two groups: one with and another without cervical SCI. Patients with neurological abnormalities unrelated to GSDs were excluded from the analysis. The sample size was estimated based on 456 patients with a definitive diagnosis of GSD, a proportion of 4.5% for cervical SCI, a permissible error of 0.05, and a 95% confidence level, resulting in 58 patients.

Image Acquisition and Analysis

Previous radiologic studies, an analysis of medical records and a geneticist evaluation allowed the patients to be grouped according to the Classification and Nosology of the International Society for Skeletal Dysplasia.²⁰ Clinical manifestations of brain, spinal cord and peripheral nerve injuries were investigated by a physiatrist. SCI was classified according to the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injuries, revision 2019.¹⁵

The following imaging examinations were performed: cervical spine XR in the lateral view on an Axiom Luminous dRF device (Siemens, Brazil, Germany); brain and spinal cord MRI on a 1.5T Optima MR450w device (General Electric, Brazil, United States) with 3D-weighted T1

(TR: 500 msec/TE: 42 msec), sagittal and axial FAST SPIN ECHO T2-weighted (TR 3290 msec/TE 120 msec) and cerebrospinal fluid flow sequences (TR: 27 msec); and dynamic CCJ CT on a 16-row multidetector CT scanner Bright Speed (General Electric, Brazil, United States). Sub-millimeter spatial resolution images without contrast were acquired and reconstructed in 0.625-mm thick and spaced slices.

A systematic evaluation of the CCJ imaging examinations was carried out by two observers and by one observer at two different time points without knowledge of the previous results. MRI measurements were obtained using T2-weighted sequences. The atlanto-occipital joint axis angle was measured only on CT. The foramen magnum latero-lateral diameter, atlanto-occipital interval and cervicomedullary encroachment by the odontoid were measured on CT and MRI. The other CCJ measurements were performed on XR, CT and MRI.

Craniometry was used to diagnose changes in the CCJ based on the following defined criteria: platybasia if the basal angle was $>150^\circ$,¹ clivus hypoplasia if the clivus length was <37.7 mm,⁶ a narrowed foramen magnum if the anteroposterior diameter was <28.5 mm and/or the latero-lateral diameter was <23 mm,⁶ basilar impression/invasion if the distance from the apex of the odontoid above the Chamberlain line was >5 mm and/or the distance from the McGregor line was >7 mm,¹ atlantoaxial instability if the atlantodental interval was >3 mm in a neutral position,^{4,6,8} spinal canal stenosis at C2 if the anteroposterior diameter of the spinal canal was <19 mm), ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid if the encroachment was >8.7 mm,⁶ basio-occipital hypoplasia if the atlanto-occipital joint axis angle was $>127^\circ$ and atlanto-occipital instability if at least two parameters were abnormal: a basion-dens interval >9 mm, and/or a basion-axial interval >12 mm, and/or a powers ratio >0.9 and/or an atlanto-occipital interval >1.4 mm.^{4,7,8,21}

Statistical Analysis

The statistical software R (R Core Team, Vienna, Austria) was used for all analyses.

Observer measurements of each CCJ parameter were compared to assess reproducibility.

Reliability was analyzed by the percentage of agreement according to the Bland-Altman method for quantitative variables, and CT was considered the gold standard for comparison.

The parameter measurements were also categorized as normal or abnormal based on predefined reference values according to a literature review, and the kappa index was used to compare nominal variables. An index: less than zero indicated disagreement; of 0.01 to 0.20 indicated that the agreement was achieved by chance; of 0.21 to 0.40 indicated fair agreement; of 0.41 to 0.60 indicated moderate agreement; ranging from 0.61 to 0.80 indicated substantial agreement; and ranging from 0.81 to 1.00 indicated nearly perfect agreement.²²

A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to obtain cutoff points for the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 on XR, CT and MRI for the diagnosis of spinal canal stenosis associated with cervical SCI in patients with GSDs. The areas under the curve were compared between the imaging methods.

Results

Participant Demographics

From an initial population of 685 patients, after reviewing medical records, 456 patients were selected. The flow chart of the study is provided in Figure 1. The sample consisted of 287 participants with 41 disorders in 23 different GSD groups. The most frequent GSD groups according to the Classification and Nosology of the International Society of Skeletal Dysplasia Mortier GR, Cohn DH were as follows: abnormal mineralization (24.4%), disorganized development of skeletal components (17%), osteogenesis imperfecta and decreased bone density (13.6%), spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias (8%), multiple epiphyseal dysplasias and pseudoachondroplasia (7.7%), fibroblast growth factor receptor 3 chondrodysplasias (7%), metaphyseal dysplasias (4.2%), spondylometaphyseal dysplasias (3.8%) and lysosomal storage diseases with skeletal involvement (dysostosis multiplex 3.2%). The classes of SCI were as follows: C in eight (2.8%) patients, D in 24 (8.4%) patients, and * in 41 (14.3%) individuals. In 15 (5.2%) of the patients classified as having class * SCI, common fibular nerve injuries related to orthopedic deformities (genu varus and genu valgus) and/or sequelae of surgical treatment were detected in the clinical examination. Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality (SCIWORA) was found in 25 (8.7%) patients.

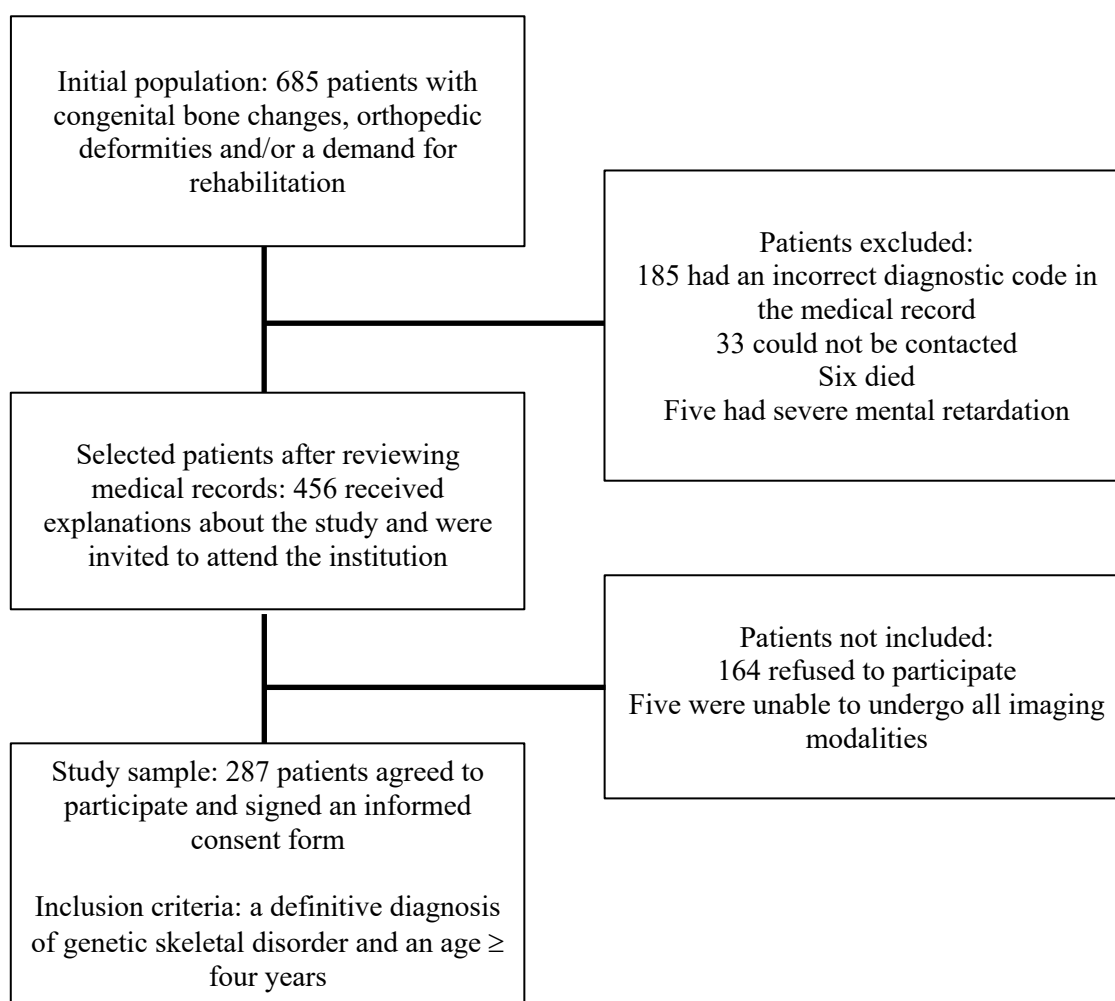


Figure 1 – Flow chart of the study.

The demographics of the participants are presented in Table 1. One hundred fifty-three patients (53%) were woman. The patients' ages ranged from five to 70 years, with a median of 22 (interquartile range IQR 15-32) years, an asymmetric distribution, and a larger number of patients in the second and third decades of life.

Table 1 – Demographics of the Study Participants

Demographics	Number of patients (n = 287)
Median age (IQR)	22 years (15-32 years)
Women	153/287 (53.0%)
Cervical SCI	13/287 (4.5%)
Stature (IQR)	145cm (131-157cm)
Weight	59Kg (39-63Kg)
Trunk length (IQR)	47cm (42-51cm)
Occipitofrontal circumference (IQR)	56cm (50-65cm)
Upper segment length (IQR)	71cm (69-77cm)
Lower segment length (IQR)	77cm (69-86cm)
Wingspan (IQR)	147cm (131-161cm)
Body mass index (IQR)	24 (20-29)
Joint deformity	216/287 (75.3%)
Lower limb discrepancy	123/287 (42.9%)
Low back pain	120/287 (41.8%)
Headache	99/287 (34.5%)
Ligament laxity	46/287 (16.0%)
Abnormal neuropsychomotor development	31/287 (10.8%)
Joint dislocation	19/287 (6.6%)

IQR: interquartile range; SCI: spinal cord injury

CCJ Abnormalities

Cervical SCI was noted in 13 (4.5%) individuals, including patients with C2 canal stenosis, a narrowed foramen magnum, os odontoideum, platybasia, cervicomedullary encroachment by the odontoid, basilar impression/invagination, atlanto-occipital instability, basio-occipital hypoplasia and atlantoaxial instability. No cervical SCI was noted in patients with a terminal bone.

The CCJ findings are listed in Table 2. A higher chance of cervical SCI was noted in the presence of spinal canal stenosis, a narrow foramen magnum, os odontoideum,

cervicomedullary encroachment by the odontoid and basilar impression/invagination. Platybasia, basio-occipital hypoplasia, atlantoaxial instability, atlanto-occipital instability and a terminal bone at C2 were not associated with a higher chance of cervical SCI in this sample.

Table 2 – CCJ Abnormalities in patients with GSDs with and without cervical SCI

CCJ abnormality	n (%)	Cervical SCI (%)	No cervical SCI (%)	p- value*	OR (95% CI)
Spinal canal stenosis at C2	226/287 (78.8)	13/226 (5.8)	213/226 (94.2)	<.01	∞ (∞-10.2)
Narrowed foramen magnum	36/287 (12.5)	7/36 (19.4)	29/36 (80.6)	<.01	9.7 (2.6-37.6)
Os odontoideum	17/287 (5.9)	4/17 (23.5)	13/17 (76.5)	<.01	8.8 (1.7-37.1)
VCMEO	58/287 (20.2%)	7/58 (12.1)	51/58 (87.9)	<.01	5.1 (1.4-19.1)
Basilar impression/invagination	37/287 (12.9%)	5/37 (13.5)	32/37 (86.5)	<.01	4.7 (1.1-17.4)
Platybasia	5/287 (1.7%)	1/5 (20.0)	4/5 (80.0)	.21	5.6 (0.1-62.3)
Basio-occipital hypoplasia	168/287 (58.5%)	10/168 (6.0)	158/168 (94.0)	.34	1.8 (0.5-7.9)
Atlanto-occipital instability	9/287 (3.1%)	1/9 (11.1)	8/9 (88.9)	.35	2.8 (0.1-23.7)
Atlantoaxial instability	20/287 (7.0%)	1/20 (5.0)	19/20 (95.0)	1.00	1.1 (0.1-8.4)
Terminal bone	6/287 (2.1%)	0/6 (0.0)	6/6 (100.0)	1.00	0.0 (0-19.4)

CCJ: craniocervical junction; GSD: genetic skeletal disorder; SCI: cervical spinal cord injury; *X² or Fisher's exact test; OR: odds ratio; CI: confidence interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid.

Interobserver Reproducibility

CT showed better interobserver reproducibility for CCJ parameter measurements than XR and MRI (Figures 2 and 3 and Tables 3 and 4).

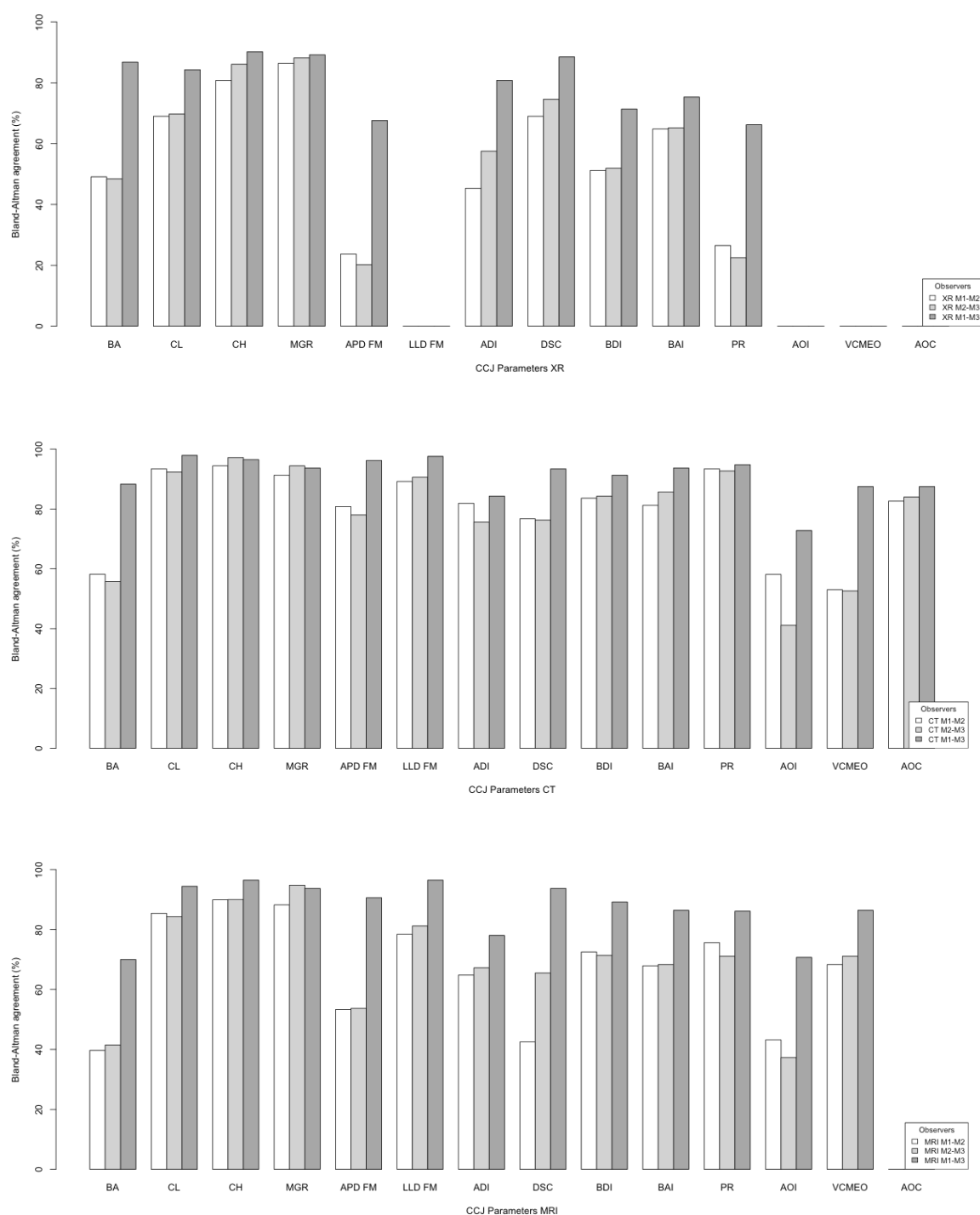


Figure 2 – CCJ measurement reliability and reproducibility on XR (a), CT (b) and MRI (c) by the Bland-Altman method. M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCME0: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis angle.

Table 3 – CCJ Measurement Reliability and Reproducibility on XR, CT and MRI by the Bland-Altman Method

CCJ parameter	Imaging	Reliability	Reliability	Reproducibility
		M1-M2	M2-M3	M1-M3
Basal angle	XR	49.1%	48.4%	86.8%
	CT	58.2%	55.7%	88.3%
	MRI	39.7%	41.5%	7.0%
Clivus length	XR	69.0%	69.7%	84.3%
	CT	93.4%	92.3%	97.9%
	MRI	85.4%	84.3%	94.4%
Distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line	XR	8.8%	86.1%	9.2%
	CT	94.4%	97.2%	96.5%
	MRI	89.9%	9.9%	96.5%
Distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line	XR	86.4%	88.2%	89.2%
	CT	91.3%	94.4%	93.7%
	MRI	88.2%	94.8%	93.7%
Anteroposterior diameter of the foramen magnum	XR	23.7%	2.2%	67.6%
	CT	8.8%	78.0%	96.2%
	MRI	53.3%	53.7%	9.6%
Latero-lateral diameter of the foramen magnum	CT	89.2%	9.6%	97.6%
	MRI	78.4%	81.2%	96.5%
Anteroposterior diameter of the spinal canal	XR	45.3%	57.5%	8.8%
	CT	81.9%	75.6%	84.3%
	MRI	64.8%	67.2%	78.0%
Anteroposterior diameter of the spinal canal at C2	XR	69.0%	74.6%	88.5%
	CT	76.7%	76.3%	93.4%
	MRI	42.5%	65.5%	93.7%

Basion-dens interval	XR	51.2%	51.9%	71.4%
	CT	83.6%	84.3%	91.3%
	MRI	72.5%	71.4%	89.2%
Basion-axial interval	XR	64.8%	65.2%	75.3%
	CT	81.2%	85.7%	93.7%
	MRI	67.9%	68.3%	86.4%
Powers ratio	XR	26.5%	22.5%	66.2%
	CT	93.4%	92.7%	94.8%
	MRI	75.6%	71.1%	86.1%
Atlanto-occipital interval	CT	58.1%	41.1%	72.8%
	MRI	43.2%	37.3%	7.7%
Ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid	CT	53.0%	52.6%	87.5%
	MRI	68.3%	71.1%	86.4%
Atlanto-occipital joint axis angle	CT	82.6%	84.0%	87.5%

M1: observer 1's first measurement; M2: observer 2's measurement; M3: observer 1's second measurement; CCJ: craniocervical junction.

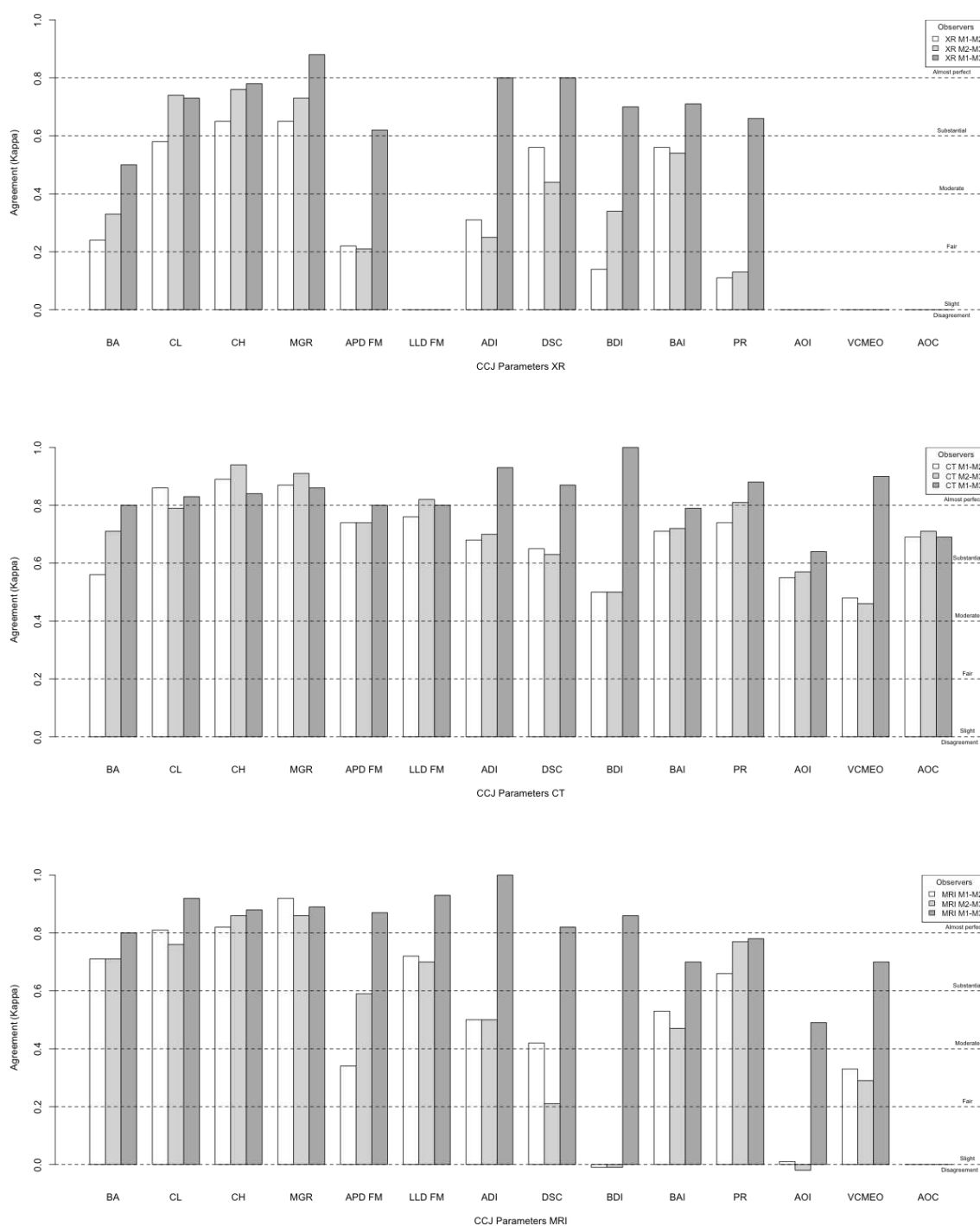


Figure 3 – CCJ measurement reliability and reproducibility on XR (a), CT (b) and MRI (c) by kappa statistics. M1: first observer's measurement 1; M2: second observer's measurement; M3: first observer's measurement 2; CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis.

Table 4 – CCJ Measurement Reliability and Reproducibility on XR, CT and MRI by Kappa Statistics

CCJ Parameter	Imaging	Reliability		Reliability		Reproducibility	
		M1-M2 (95% CI)		M2-M3 (95% CI)		M1-M3 (95% CI)	
Basal angle	XR	.24	(-.16;.64)	.33	(-.15;.81)	.50	(-.10;1.00)
	CT	.56	(.25;.88)	.71	(.44;.98)	.80	(.52;1.00)
	MRI	.71	(.44;.98)	.71	(.44;.98)	.80	(.52;1.00)
Clivus length	XR	.58	(.29;.86)	.74	(.50;.99)	.73	(.50;.96)
	CT	.86	(.79;.94)	.79	(.70;.89)	.83	(.75;.92)
	MRI	.81	(.68;.95)	.76	(.67;.85)	.92	(.87;.98)
Distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line	XR	.65	(.49;.82)	.76	(.62;.90)	.78	(.65;.92)
	CT	.89	(.78;1.00)	.94	(.87;1.00)	.84	(.71;.97)
	MRI	.82	(.68;.95)	.86	(.74;.98)	.88	(.72;.96)
Distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line	XR	.65	(.43;.88)	.73	(.54;.92)	.88	(.75;1.00)
	CT	.87	(.73;1.00)	.91	(.79;1.00)	.86	(.71;1.00)
	MRI	.92	(.82;1.00)	.86	(.71;1.00)	.89	(.77;1.00)
Anteroposterior diameter of the foramen magnum	XR	.22	(.06;.38)	.21	(.08;.33)	.62	(.05;.74)
	CT	.74	(.61;.87)	.74	(.60;.87)	.80	(.69;.92)
	MRI	.34	(.19;.48)	.59	(.45;.73)	.87	(.79;.94)
Latero-lateral diameter of the foramen magnum	CT	.76	(.63;.88)	.82	(.71;.94)	.80	(.68;.91)
	MRI	.72	(.52;.85)	.70	(.56;.84)	.93	(.85;1.00)
Anteroposterior diameter of the spinal canal	XR	.31	(.10;.53)	.25	(.04;.46)	.80	(.65;.96)
	CT	.68	(.51;.85)	.70	(.53;.87)	.93	(.85;1.00)

Anteroposterior diameter of the spinal canal at C2	MRI	.50	(-.11;1.00)	.50	(-.11;1.00)	1.00	(1.00;1.00)
	XR	.56	(.44;.67)	.44	(.56;.68)	.80	(.72;.88)
Basion-dens interval	CT	.65	(.54;.75)	.63	(.53;.74)	.87	(.81;.94)
	MRI	.42	(.30;.55)	.21	(.09;.33)	.82	(.71;.93)
	XR	.14	(-.08;.35)	.34	(.10;.58)	.70	(.50;.90)
Basion-axial interval	CT	.50	(-.10;1.00)	.50	(-.10;1.00)	1.00	(1.00;1.00)
	MRI	-.01	(-.02;.00)	-.01	(-.02;.00)	.86	(.58;1.00)
	XR	.56	(.36;.77)	.54	(.31;.75)	.71	(.53;.89)
Powers ratio	CT	.71	(.50;.91)	.72	(.50;.93)	.79	(.61;.97)
	MRI	.53	(.34;.73)	.47	(.27;.68)	.70	(.56;.85)
	XR	.11	(.03;.19)	.13	(.05;.21)	.66	(.58;.75)
Atlanto-occipital interval	CT	.74	(.60;.87)	.81	(.69;.93)	.88	(.79;.98)
	MRI	.66	(.51;.81)	.77	(.64;.89)	.78	(.65;.90)
	CT	.55	(.45;.65)	.57	(.46;.67)	.64	(.45;.74)
Ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid	MRI	.01	(-.10;.13)	-.02	(-.13;.09)	.49	(.39;.59)
	CT	.48	(.33;.62)	.46	(.32;.61)	.90	(.84;.99)
Atlanto-occipital joint axis angle	MRI	.33	(.18;.41)	.29	(.15;.44)	.70	(.53;.88)
	CT	.69	(.61;.78)	.71	(.63;.80)	.69	(.61;.78)

M1: observer 1's first measurement; M2: observer 2's measurement; M3: observer 1's second measurement; CI: confidence interval; CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis angle.

Imaging Method Agreement

The percentage of concordant measurements obtained on XR, CT and MRI based on numerical values compared using the Bland-Altman method was generally superior to that based on the dichotomous (normal or abnormal) analysis performed using kappa statistics, as shown in Figure 4 and Table 5. A high correlation was observed between MRI and CT measurements of the CCJ parameters, as shown in Table 6.

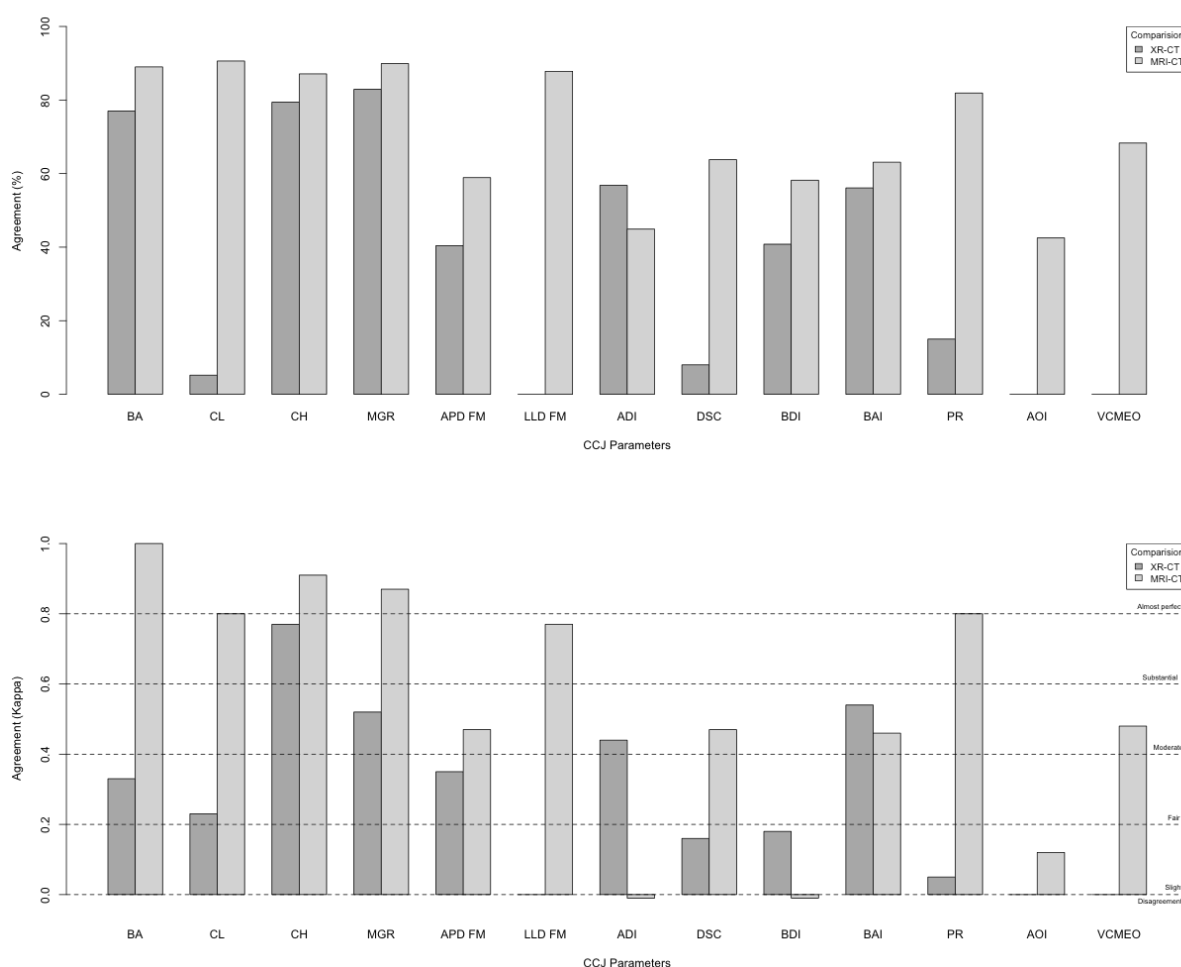


Figure 4 – CCJ measurement reliability between XR-CT and MRI-CT by the Bland-Altman method (a) and by kappa statistics (b). CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid.

Table 5 – CCJ Measurement Reliability between XR-CT and MRI-CT by the Bland-Altman Method and Kappa Statistics

CCJ Parameter	XR-CT Bland-Altman	XR-CT Kappa	(95% CI)	MRI-CT Bland-Altman	MRI-CT Kappa	(95% CI)
BA	77.0%	.33	(-.15;.81)	89.0%	1.00	(1.00;1.00)
CL	5.2%	.23	(.09;.36)	9.6%	.80	(.72;.89)
CH	79.4%	.77	(.62;.93)	87.1%	.91	(.82;1.00)
MGR	82.9%	.52	(.28;.76)	89.9%	.87	(.73;1.00)
APD FM	4.4%	.35	(.17;.52)	58.9%	.47	(.32;.62)
LLD FM	-	-	-	87.8%	.77	(.64;.90)
ADI	56.8%	.44	(.22;.65)	44.9%	-.01	(-.02;.01)
DSC	8.0%	.16	(.11;.21)	63.8%	.47	(.34;.60)
BDI	4.8%	.18	(-.12;.48)	58.2%	-.01	(-.01;.00)
BAI	56.1%	.54	(.30;.78)	63.1%	.46	(.24;.64)
PR	15.0%	.05	(-.01;.14)	81.9%	.80	(.68;.92)
AOI	-	-	-	42.5%	.12	(.04;.21)
VCMEO	-	-	-	68.3%	.48	(.33;.63)

CCJ: craniocervical junction; BA: basal angle; CL: clivus length; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; MGR: distance from the tip of the odontoid process to the McGregor line; APD: anteroposterior diameter; FM: foramen magnum; LLD: latero-lateral diameter; ADI: atlantodental interval; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal; BDI: basion-dens interval; BAI: basion-axial interval; PR: powers ratio; AOI: atlanto-occipital interval; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid; AOC: atlanto-occipital joint axis angle.

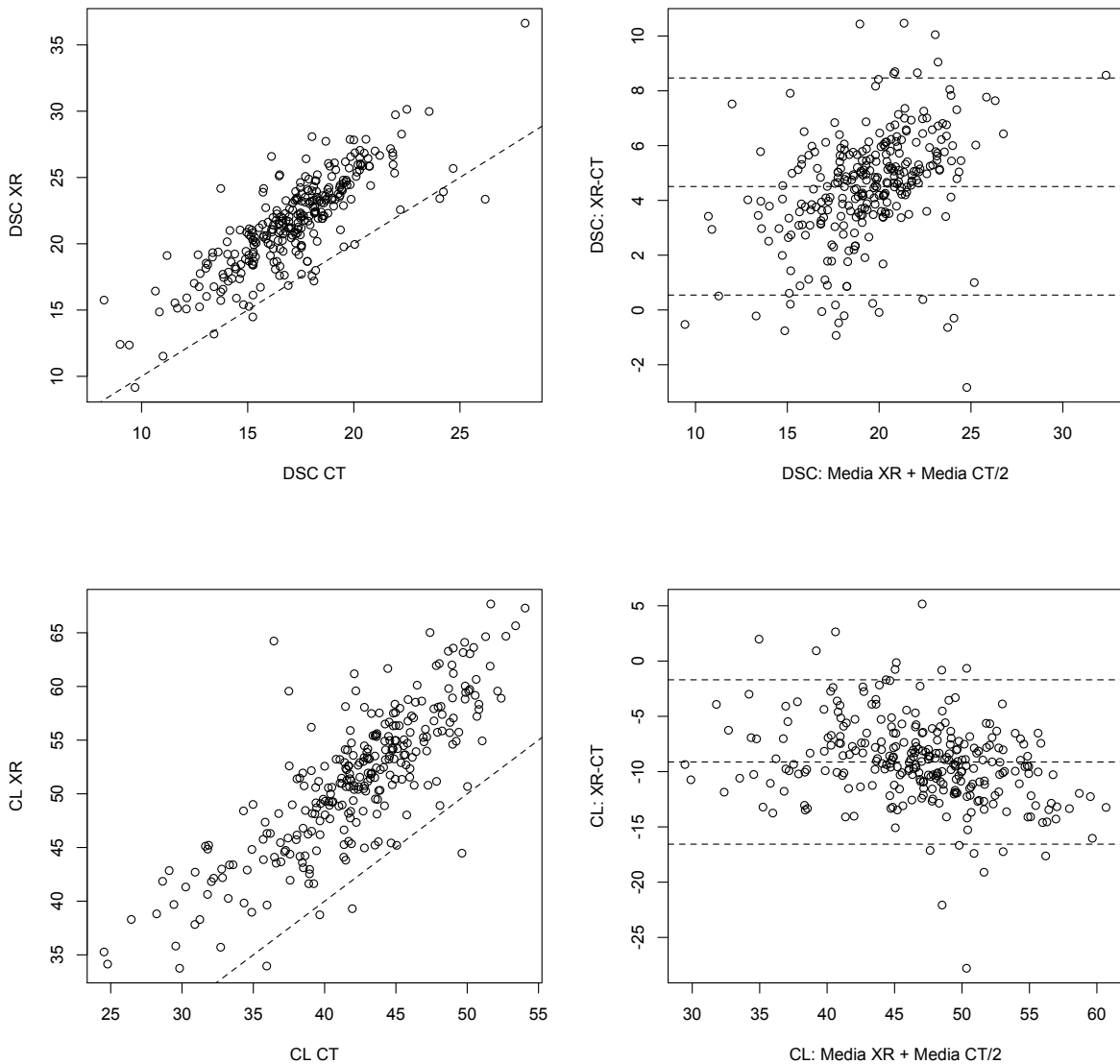
Table 6 – Correlations of the CCJ Parameters Assessed by XR, CT and MRI

CCJ parameter	RX-CT (rho)	r ²	p*	MRI-CT (rho)	r ²	p*
DSC	.82	66%	<.01	.85	72%	<.01
Clivus length	.80	64%	<.01	.93	86%	<.01
Basal angle	.79	63%	<.01	.87	76%	<.01
MGR	.69	36%	<.01	.78	60%	<.01
CH	.68	46%	<.01	.80	64%	<.01
Basion-axial interval	.62	39%	<.01	.73	54%	<.01
Atlantodental interval	.56	31%	<.01	.48	23%	<.01
Anteroposterior diameter FM	.33	11%	<.01	.70	48%	<.01
Powers ratio	.26	7%	<.01	.81	65%	<.01
Basion-dens interval	.23	5%	<.01	.51	26%	<.01
Latero-lateral diameter FM	-	-	-	.87	75%	<.01
VCMEO	-	-	-	.76	58%	<.01
Atlanto-occipital interval	-	-	-	.39	15%	<.01

CCJ: craniocervical junction; r²: coefficient of determination; *Spearman test; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal at C2; MGR: distance from tip of the odontoid process to the McGregor line; CH: distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line; FM: foramen magnum; VCMEO: ventral cervicomedullary encroachment by the odontoid.

Measurements of the basal angle and the distance from the tip of the odontoid process to the Chamberlain line and to the McGregor line on XR were concordant and correlated with the same parameters measured on CT. The agreement and correlation for the measurements of these parameters between XR and CT were lower than those between MRI and CT.

The measurements of the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 and clivus length on XR were higher than those on CT, with less agreement and a higher determination coefficient in relation to the other parameter measurements of the CCJ, indicating constant bias, as shown in sFigure 5a, 5b, 5c and 5d. The measurements of the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 on MRI were lower than those on CT, as shown in Figure 5e and 5f.



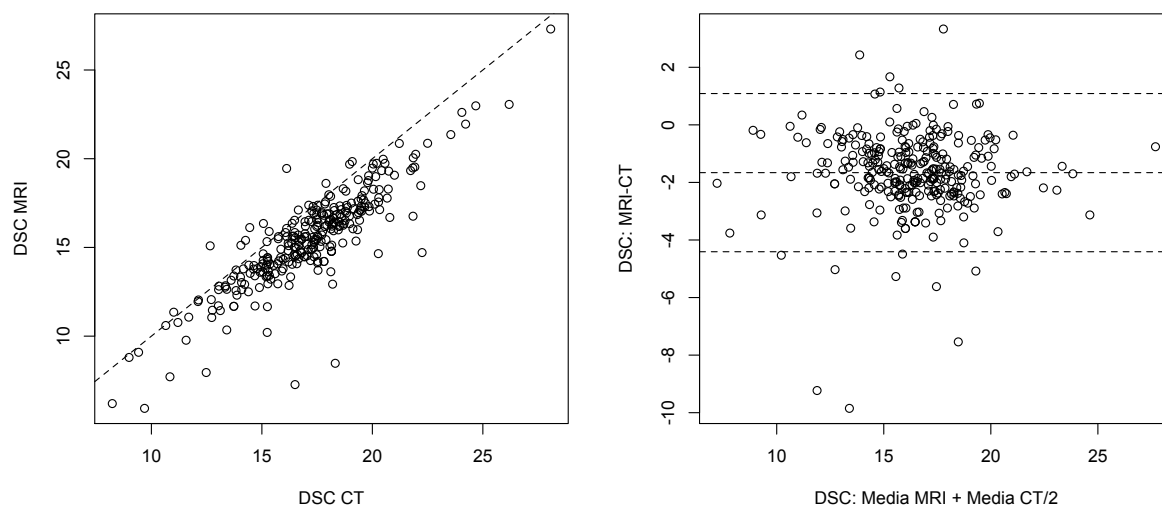


Figure 5 – Correlation (a, c, e) and reliability (b, d, e) measurements of the diameter of the spinal canal (DSC) and of the clivus length (CL) between XR-CT (a, b, c, d) and MRI-CT of the DSC (e, f) by the Bland-Altman method.

The atlantodental interval, basio dental interval and atlanto-occipital interval measured by MRI had the lowest correlations with the measurements of these parameters on CT, as shown in Table 3. On MRI and CT, when the measurements of the atlantodental interval were greater than 2.0 mm, as shown in Figure 6a and b), and those of the atlanto-occipital interval were greater than 2.3 mm, disagreement between the measurements was noted, as shown in Figure 6c and d.

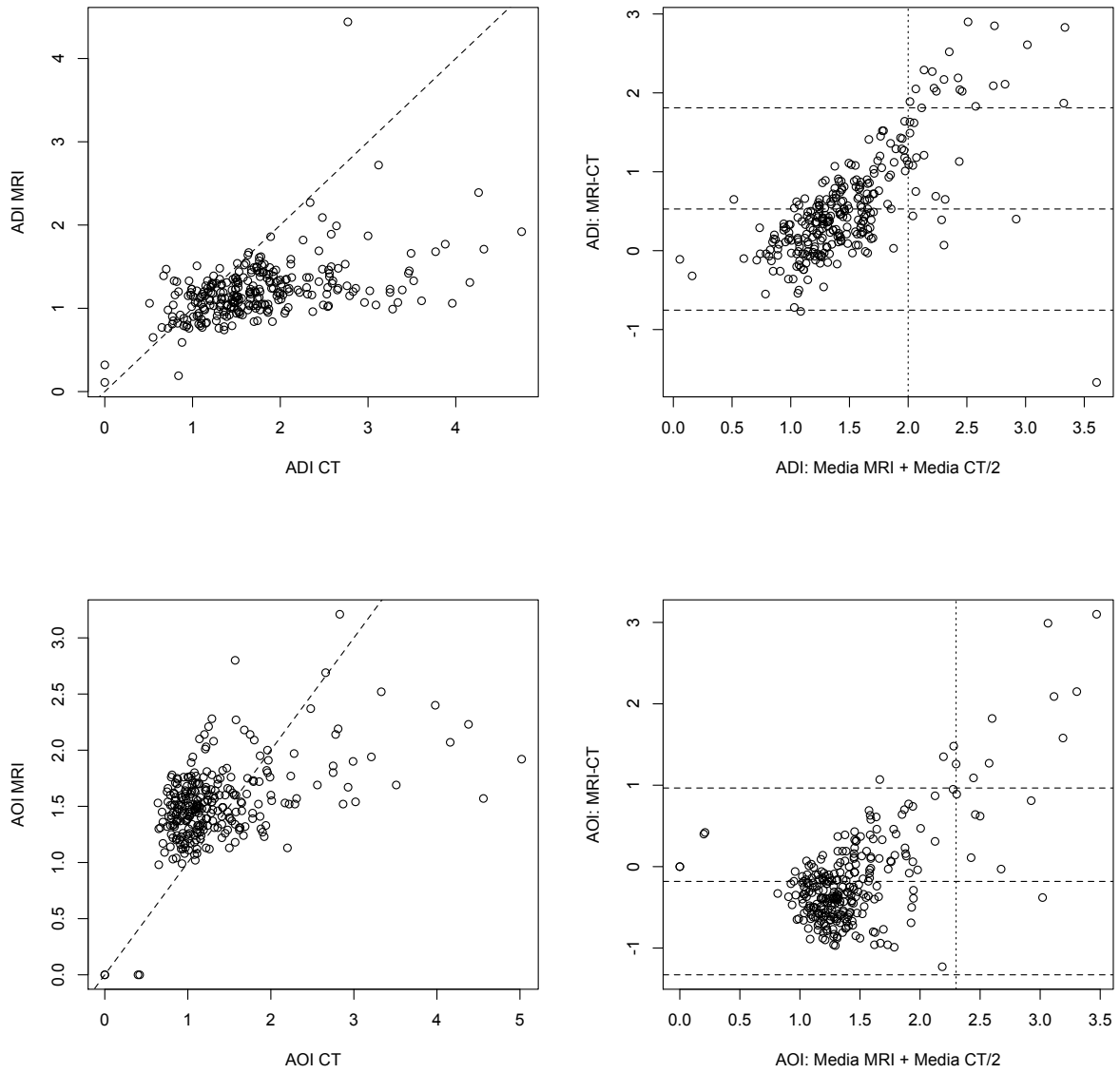


Figure 6 – Correlation (a, c) and reliability (b, d) measurements of the atlantodental interval (ADI) on MRI-CT and the atlanto-occipital interval (AOI) on MRI-CT by the Bland-Altman method.

The powers ratio measurements on XR and CT showed less agreement and weaker correlations compared to the powers ratio measurements between MRI and CT, as shown in Figure 7.

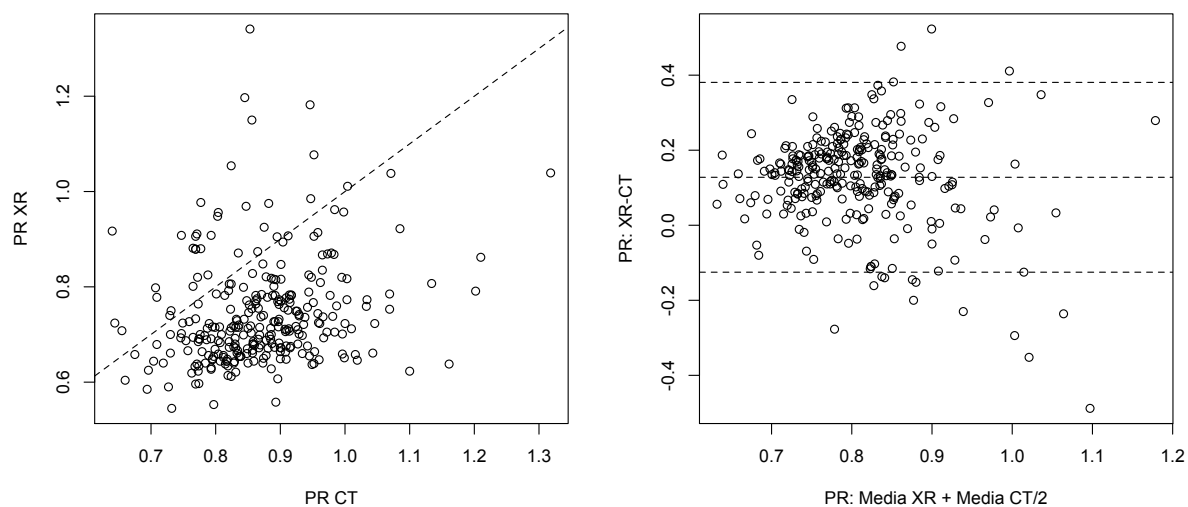


Figure 7 – Correlation (a) and reliability (b) measurements for the powers ratio (PR) on XR-CT by the Bland-Altman method.

Anteroposterior Diameter of the Spinal Canal at C2

The ROC curve provided different cutoff points for the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 on XR, CT and MRI associated with cervical SCI, as shown in Table 7 and Figure 8.

Table 7 – Anteroposterior Diameter of the Spinal Canal at C2 (DSC) on XR, CT and MRI for the Diagnosis of Cervical SCI

DSC	AUC (95% CI)	p*	Cutoff	Se% (95% CI)	Sp% (95% CI)
XR	0.73 (0.57; 0.99)	<.01	17.3 mm	92 (82, 100)	57 (46, 68)
CT	0.75 (0.61; 0.89)	<.01	12.9 mm	96 (88, 100)	50 (39, 61)
MRI	0.84 (0.72; 0.97)	<.01	10.4 mm	99 (95, 100)	64 (54, 75)

DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal at C2; SCI: spinal cord injury; AUC: area under the ROC curve; CI: confidence interval; *X² or Fisher's exact test; Se: sensitivity; Sp: specificity.

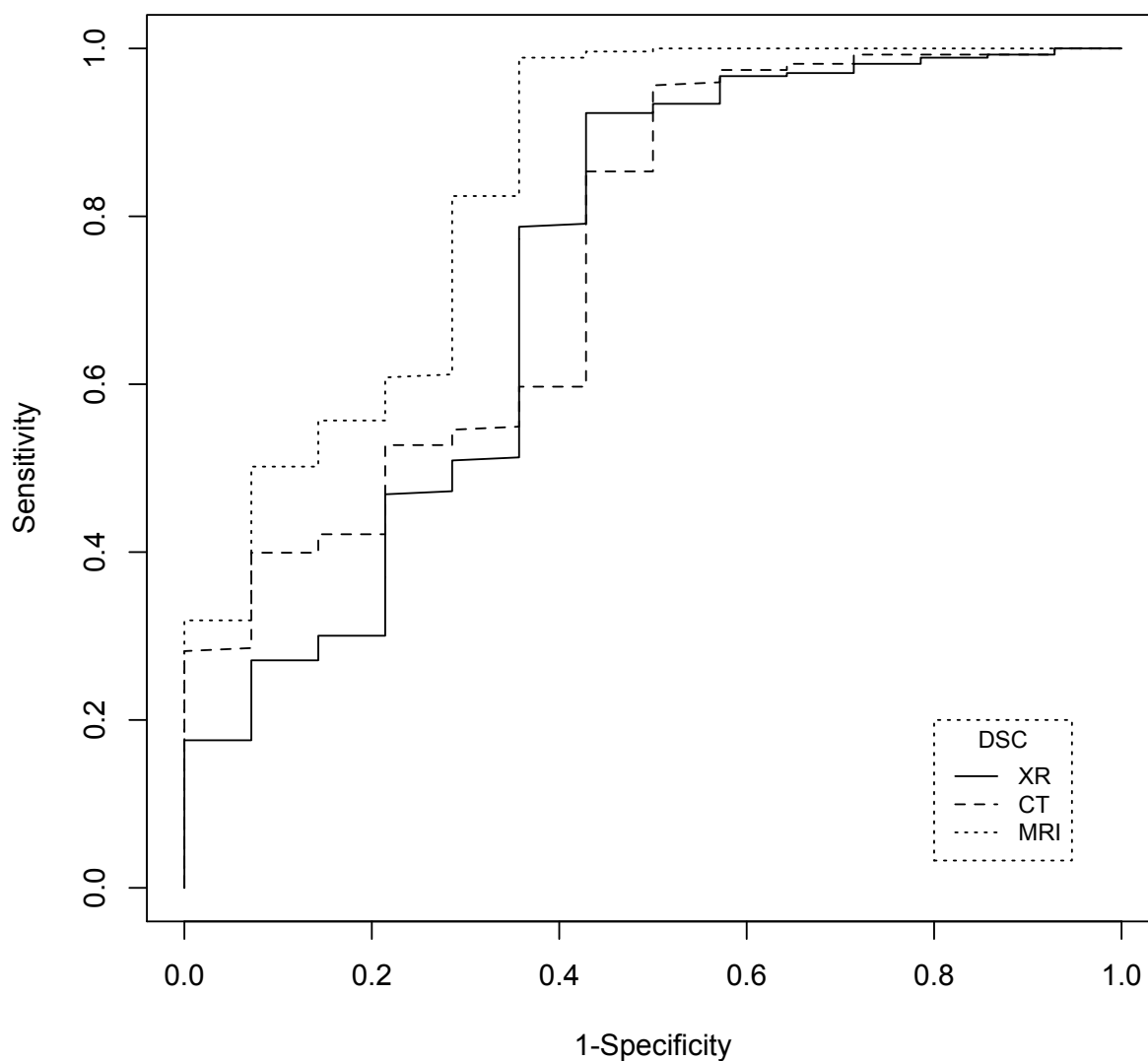


Figure 8 – ROC curve for cervical SCI as an outcome using measurements of the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 (DSC) on XR, CT and MRI. SCI: spinal cord injury; DSC: anteroposterior diameter of the spinal canal at C2.

Discussion

Imaging examinations allowed us to describe craniocervical junction bone abnormalities, assess the extent of spinal cord injury, and verify the association between these bone changes and neurological damage in a large sample of patients with different types of genetic skeletal disorders. Medical history, physical examination, XR, CT and MRI results were analyzed with

a well-defined methodology and blind interpretation of the results. Reliability analysis showed that the agreement between the craniocervical junction parameters measured using different imaging methods, as well as the agreement for measurements between observers, varies, particularly depending on the craniocervical junction parameter evaluated.

Cervical SCI occurred in a small number of patients, which is consistent with other studies.^{12,23,24} Advances in scientific knowledge and greater accessibility to specialized medical care have increased the survival of patients with GSDs and the likelihood of neurological complications.^{12,13,24,25}

The more frequent CCJ abnormalities in patients with GSDs are spinal canal stenosis at C2 and basio-occipital hypoplasia, which are probably related to bone tissue disorganization, abnormal ossification and slower bone growth.^{10,11,24,26}

Spinal canal stenosis, a narrowed foramen magnum, os odontoideum, cervicomedullary encroachment by the odontoid and basilar impression/invagination were associated with an increased chance of cervical SCI in our patients with GSDs, which is consistent with previous studies.^{10,11,26-29} Disproportion between the dimensions of the spinal cord and the diameter of the canal may exist and may cause direct spinal cord compression or microtrauma and ischemia due to vascular involvement.^{10,25,30}

The frequency of cervicomedullary encroachment by the odontoid on CT and MRI was higher than the number of patients with cervical SCI, suggesting that some degree of compression may exist without causing this injury. The clinical examination must be carefully performed. Neurological abnormalities may be also related to brain injury, orthopedic deformities, compressive myelopathy, thoracic and lumbar radiculopathy, peripheral nerve injuries and other causes of neurological injury unrelated to GSDs.^{15,26,28}

CT was the best method for defining bone anatomy and should be performed when surgical treatment is indicated and is recommended when atlanto-occipital instability is suspected.^{1,11,31}

Comparison of the reliability of craniometry by the imaging methods revealed that the measurements obtained showed greater agreement between the categories based on the dichotomous analysis (normal or abnormal); therefore, the reference values should be different

according to the method. As good correlations for the CCJ parameters were identified between MRI and CT, the difference between the cutoff points of these two methods was small.²⁷ In patients with GSDs, changes in the configuration and delayed ossification of the occipital condyles, cervical vertebrae and facet joints accentuate the mobility of the spine and alter CCJ parameter measurements on XR.^{8,25,32}

XR allows investigation of platybasia, basilar impression/invagination and atlantoaxial instability, and considering the agreement with CT, XR may complement MRI evaluations.^{25,26,33}

The basio dental interval measurements on CT were not in agreement with the measurements obtained on XR and MRI, as demonstrated in other studies.^{21,22,34} The worse performance of the atlanto-occipital interval assessment on MRI is probably due to the standardized protocol for evaluation of the cervical spine used in this study. Thus, CT is recommended when atlanto-occipital instability is suspected.

The measurements of the anteroposterior diameter of the spinal canal at C2 on CT were inferior to those on XR with a good agreement and a high determination coefficient between XR and CT indicating constant bias related to the magnification caused by XR. Measurements of the same CCJ parameter on MRI were superior to those on CT, with lower agreement between MRI and CT, probably due to the enlargement of the image on XR and the difficulty of MRI in differentiating the cortical bone and ligaments.

The current study's limitations are as follows: the low frequency of CCJ changes and cervical SCI despite the significant sample size; a large number of patients with GSDs but a small number of patients with each type of GSD, limiting comparison of the risk between patients with different GSDs; a lack of inclusion of acute injuries considering that the referral center for rehabilitation treats patients with stable clinical conditions; the exclusion of children under four years of age, who would require sedation and its inherent risks; and the cross-sectional nature of the investigation, suggesting the need for further studies.

Cranio cervical junction imaging interpretation is difficult in patients with genetic skeletal disorders, and the possibility of spontaneous stabilization of the components should be considered as ossification of the axial skeleton occurs. XR and CT showed bone abnormalities.

MRI showed cervical spinal cord injury. XR presented greater limitations but provided complementary data to MRI. CT showed the highest rates of interobserver and intraobserver agreement. Thus, XR, CT and MRI can be concluded to be complementary, and craniometry must be interpreted in conjunction with clinical data.

References

1. Smoker WR, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst* 2008;24:1123-1145.
2. Ji W, Kong GG, Zheng MH, Wang XY, Chen JT, Zhu QA. Computed tomographic morphometric analysis of pediatric clival screw placement at the craniovertebral junction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:E259-E265.
3. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI, Jr., Wassman ER, Mehringer CM, Rimoin DL, Pauli RM. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet* 1985;20:355-360.
4. Bertozzi JC, Rojas CA, Martinez CR. Evaluation of the pediatric craniocervical junction on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:26-31.
5. Gholve PA, Hosalkar HS, Ricchetti ET, Pollock AN, Dormans JP, Drummond DS. Occipitalization of the atlas in children. Morphologic classification, associations, and clinical relevance. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:571-578.
6. Batista UC, Joaquim AF, Fernandes YB, Mathias RN, Ghizoni E, Tedeschi H. Computed tomography evaluation of the normal craniocervical junction craniometry in 100 asymptomatic patients. *Neurosurg Focus* 2015;38:E5.
7. Chen YF, Liu HM. Imaging of craniovertebral junction. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:483-510.
8. Deliganis AV, Baxter AB, Hanson JA, Fisher DJ, Cohen WA, Wilson AJ, Mann FA. Radiologic spectrum of craniocervical distraction injuries. *Radiographics* 2000;20 Spec No:S237-S250.
9. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A* 2012;158a:1038-1045.
10. Dominguez R, Talmachoff P, Rodriguez A. Radiological evaluation of the craniocervical junction in bone dysplasias and other related syndromes. *Clin Imaging* 1995;19:77-84.

11. Lachman RS. The cervical spine in the skeletal dysplasias and associated disorders. *Pediatr Radiol* 1997.
12. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A* 2007;143a:2502-2511.
13. Wagner MW, Poretti A, Benson JE, Huisman TA. Neuroimaging findings in pediatric genetic skeletal disorders: a review. *J Neuroimaging* 2017;27:162-209.
14. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI, Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 1998;35:705-712.
15. ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the International standards for neurological classification of spinal cord injury (ISNCSCI)-what's new? *Spinal Cord* 2019;57:815-817.
16. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clin Rehabil* 2010;24:579-589.
17. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1995;56:732-744.
18. Helenius I, Crawford H, Sponseller PD, Odent T, Bernstein RM, Stans AA, Hedequist D, Phillips JH. Rigid fixation improves outcomes of spinal fusion for C1-C2 instability in children with skeletal dysplasias. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:232-240.
19. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho TJ, Hoover-Fong J, Mackenzie W, Parnell SE, Raggio C, Rapoport DM, Spencer SA, Savarirayan R. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A* 2016;170a:42-51.
20. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, Robertson S, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Superti-Furga A, Unger S, Warman ML. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019;179:2393-2419.
21. Martinez-Del-Campo E, Kalb S, Soriano-Baron H, Turner JD, Neal MT, Uschold T, Theodore N. Computed tomography parameters for atlantooccipital dislocation in adult patients: the occipital condyle-C1 interval. *J Neurosurg Spine* 2016;24:535-545.

22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
23. Morgan DF, Young RF. Spinal neurological complications of achondroplasia. Results of surgical treatment. *J Neurosurg* 1980;52:463-472. doi: 10.3171/jns.1980.52.4.0463
24. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007;370:162-172.
25. Copley LA, Dormans JP. Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6:204-214.
26. Kornblum M, Stanitski DF. Spinal manifestations of skeletal dysplasias. *Orthop Clin North Am* 1999;30:501-520.
27. Brühl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, Spranger J. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr* 2001;160:10-20.
28. Song D, Maher CO. Spinal disorders associated with skeletal dysplasias and syndromes. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:499-514.
29. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine* 2008;75:125-130.
30. Ellingson BM, Woodworth DC, Leu K, Salamon N, Holly LT. Spinal cord perfusion MR imaging implicates both ischemia and hypoxia in the pathogenesis of cervical spondylosis. *World Neurosurg* 2019;128:e773-e781.
31. Vleggeert-Lankamp C, Peul W. Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. *J Neurosurg Spine* 2012;17:164-172.
32. Corcoran B, Linscott LL, Leach JL, Vadivelu S. Application of normative occipital condyle-C1 interval measurements to detect atlanto-occipital injury in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:958-962.
33. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR. Spinal involvement in

mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:339-355.

34. Li G, Passias P, Kozanek M, Shannon BD, Li G, Villamil F, Bono CM, Harris M, Wood KB. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of powers ratio for assessment of atlanto-occipital junction: comparison of plain radiography and computed tomography. *Eur Spine J* 2009;18:577-582.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou as características clínicas e radiográficas que tiveram associação com lesão da neurológica, contribuindo para melhor compreensão da sua etiologia que é diversa e que pode ocorrer por diferentes mecanismos. Os resultados reiteram a necessidade de interpretação dos exames por imagem no contexto do quadro clínico e neurológico de cada paciente.

Com metodologia sistemática, interpretação cega e independente dos dados, no estudo investigou-se a concordância dos métodos de imagem na avaliação da TCV e quais alterações cada tipo de exame é capaz de diagnosticar com maior acurácia. Em pacientes com DEG a interpretação das imagens é mais difícil, e assim, talvez os resultados sejam mais fidedignos à realidade encontrada no dia a dia dos radiologistas que realizam estes exames.

Nesta amostra de conveniência, com número significativo de casos, grande diversidade das DEGs e amplo espectro de lesão neurológica, verificou-se a frequência da lesão medular, da lesão cerebral e da lesão de nervos periféricos, que não foi encontrada na base de dados pesquisada. Até o presente momento, este estudo destaca-se por comparar três métodos de imagem e caracterizar minuciosamente alterações do SNC e do esqueleto axial, analisando esta relação íntima entre conteúdo (cérebro e medula espinhal) e continente (crânio e vértebras).

Espero que, em conjunto com os dados na literatura, este estudo ajude identificar sinais radiográficos e sintomas clínicos de compressão nervosa que apontariam novos caminhos para uma investigação longitudinal e cuidados necessários com estes pacientes, para que seja possível evitar ou reduzir a extensão de lesões neurológicas nas DEGs.

A confirmação molecular do diagnóstico das DEGs faz parte de um ideal, limitado pelos custos, dificuldade que se verifica mesmo na Europa. Diversos centros de assistência no mundo compartilham materiais para pesquisa das mutações, formando uma rede diagnóstica. Na Rede SARAH de hospitais de reabilitação, realiza-se a pesquisa das mutações de acondroplasia, que é a DEG mais frequente na maioria das populações.

Portanto, há muito para se estudar. O banco de dados ainda pode ser mais explorado e pode ser usado para comparação em estudos de seguimento, dando continuidade a esta avaliação inicial transversal.

No universo do paciente em atendimento, a colaboração de profissionais de diferentes especialidades, como ocorreu na pesquisa realizada, garantiu uma assistência mais precisa, e evidenciou como o radiologista deve orientar a interpretação dos resultados. Os achados nos exames por imagem devem ser analisados dentro do contexto clínico, sobretudo, do exame neurológico e ortopédico.

Finalmente, reconheço minhas limitações como pesquisador. Embora tenha a ambição de contribuir para o conhecimento científico, não consigo me desvencilhar do meu lado assistencial e humano, com dedicação ao atendimento dos pacientes com DEGs. Ao longo de toda minha formação como radiologista na residência no Hospital das Clínicas e dos 23 anos que trabalho na Rede SARA, sempre me interessei por pacientes com doenças genéticas que são acometidos por mutações que os tornaram diferentes e únicos: “É preciso ter coragem para ser diferente” ...

O doutorado me diferenciou ainda mais. Ao longo dos anos em que os atendimentos ocorreram, me permitiu conviver com os pacientes e familiares, por um dia, pelo menos, uma oportunidade única para conhecer um pouco de variáveis sociais e psicológicas, não investigadas cientificamente, mas que me ensinaram um pouco de como viver, apesar das adversidades. Ao longo da elaboração dos artigos científicos, submetidos para publicação, a convivência e as videoconferências com minha orientadora, me mostraram um pouco de como ser médico e pesquisador, trilhando novos caminhos para o conhecimento.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido para adultos.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido PARA O PACIENTE MAIOR QUE 18 ANOS

Você é convidado a participar do projeto de pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação denominado “Manifestações clinicorradiográficas de displasia esquelética que se associam a alterações da transição crâniovertebral e compressão da medula espinhal” com o objetivo de conhecer melhor esta condição e gostaria que soubesse que participar deste projeto é uma opção e você pode decidir participar ou não. Caso você decida não participar ou desista de participar a qualquer momento NÃO HAVERÁ PREJUÍZO de qualquer tratamento ou benefício que estiver tendo neste Hospital.

Caso você decida participar deste projeto, é importante que saiba que está garantida a sua privacidade. Além disso, gostaria de informar-lhe que:

- 1) Não haverá nenhum custo para o paciente. Os atendimentos serão realizados na agenda assistencial de rotina, quando serão obtidas informações médicas por meio de consulta ao seu prontuário desta instituição (dados clínicos e fotografias, exames de sangue e urina de acordo com a indicação clínica).
- 2) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para você ou sua família.
- 3) Assim que os resultados estiverem prontos, eles serão apresentados a você e sua família, caso desejem tomar conhecimento.
- 4) Os resultados da pesquisa deverão ser publicados em revista científica que circula apenas entre os profissionais da saúde que se interessam por este assunto, mas seu nome nunca aparecerá nas publicações científicas dos resultados, porque sempre que fazemos pesquisas a identidade do paciente é mantida em absoluta sigilo.
- 5) Os resultados dos exames estarão disponíveis exclusivamente no seu prontuário do Hospital SARAH. Se for seu desejo, os resultados destes exames serão enviados para os médicos profissionais de saúde que cuidam de você.
- 6) Uma via deste documento é entregue ao participante de pesquisa.

Pergunte a nós as explicações que deseja.

Depois, caso você tenha alguma dúvida em relação à pesquisa poderá fazer contato com o Dr. Antônio Lopes da Cunha Júnior (031) 3379- 2700, responsável pela pesquisa, e também com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais, SMHS quadra 301, Edifício Pioneiras Sociais, Bloco B, entrada A, 3º andar, Brasília, DF. Telefone de contato: (61)3319-1494. E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br

Eu declaro para os devidos fins que concordo em participar da pesquisa “Manifestações clinicorradiográficas de displasia esquelética que se associam às alterações da transição crâniovertebral e à compressão da medula espinhal” a ser realizada pelo Hospital SARAH de Reabilitação. Declaro ainda que recebi todos os esclarecimentos e explicações sobre a referida pesquisa e que minha desistência poderá ocorrer em qualquer momento sem que haja qualquer prejuízo do atendimento que estou recebendo ou venha a necessitar. De minha livre e espontânea vontade, assino esta autorização.

Assinatura do paciente - Belo Horizonte, ____/____/____

Nome completo (do paciente): _____

Antônio Lopes da Cunha Júnior: Pesquisador

Endereço de contato - Responsável pela pesquisa: Antônio Lopes da Cunha Júnior, Hospital SARAH Belo Horizonte, Avenida Amazonas, 5953, Gameleira, CEP 30.510.000 Telefone de contato: (031) 3379- 2700.

APÊNDICE B – Protocolo de investigação de sinais e sintoma, avaliação clínica e antropométrica por M1

Avaliação clínica:

Nome: _____ Sexo: () Masc () Fem

Prontuário: H _____ Data: ___ / ___ / ___ Data Nascimento: ___ / ___ / ___

Sintomas clínicos: () Não () Sim

Sintomas neurológicos:

	Não	Sim	Desde quando?
Cefaleia	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos
Atraso desenvolvimento neuropsicomotor	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos
Dor lombar	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos
Diminuição da força	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos
Deformidades articulares	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos
Luxações	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos
Dificuldade de marcha Uso de auxílio locomoção	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos () bengalas () andador () cadeira de rodas
Controle voluntário da micção	() Não	() Sim	Desde data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos () fraldas () coletor () cateterismo
Cirurgias anteriores _____	() Não	() Sim	Em data ___ / ___ ou Há _____ meses/anos

Dados antropométricos:

	M1	Unidade
Peso		Kg
Estatura		Cm
Perímetro cefálico		Cm
Envergadura		Cm
Segmento inferior () MID () MIE		Cm
Segmento superior () MSD () MSE		Cm
Comprimento do tronco		Cm
Discrepância de MMII	() Não	() Sim

Ao exame físico:

	Não	Sim
Frouxidão ligamentar	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Sinais de liberação piramidal	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Reflexos neurológicos	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> diminuídos <input type="checkbox"/> aumentados

Avaliação neurológica:

Nível neurológico da lesão:

Não Sim

lesão medular – classificação ASIA: _____

lesão cerebral – tetraplegia hemiplegia diplegia monoplegia

	Plegia	Completa	Traumática	Data de início dos sintomas
Tetra	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Data ___ / ___ ou _____ anos
Para	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Data ___ / ___ ou _____ anos

Espasticidade:

Membros	Normal	Resistência movimento passivo	Facilidade movimento passivo	Dificuldade movimento passivo	Articulação fixa
Superiores	<input type="checkbox"/> normal				
Inferiores	<input type="checkbox"/> normal				

Dados antropométricos:

	M2	Unidade
Peso		Kg
Estatura		Cm
Perímetro cefálico		Cm
Envergadura		Cm
Segmento inferior <input type="checkbox"/> MID <input type="checkbox"/> MIE		Cm
Segmento superior <input type="checkbox"/> MSD <input type="checkbox"/> MSE		Cm
Comprimento do tronco		Cm

APÊNDICE C – Protocolo da antropometria por M3

Avaliação clínica:

Nome: _____ Sexo: () Masc () Fem
 Prontuário: H _____ Data: ___/___/___ Data Nascimento: ___/___/___

Dados antropométricos:

	M3	Unidade
Peso		Kg
Estatura		Cm
Perímetro cefálico		Cm
Envergadura		Cm
Segmento inferior () MID () MIE		Cm
Segmento superior () MSD () MSE		Cm
Comprimento do tronco		Cm
Discrepância de MMII	() Não	() Sim

APÊNDICE D – Protocolo de avaliação radiológica por M1

Nome: _____ Sexo: () Masc () Fem
 Prontuário: H _____ Data: ___/___/___ Data Nascimento: ___/___/___

US:		M1	M2	M3
Rim direito	Longitudinal	cm	cm	cm
	Transversal	cm	cm	cm
	Anteroposterior	cm	cm	cm
	Parênquima		cm	cm
	Córtex		cm	cm
Rim esquerdo	Longitudinal	cm	cm	cm
	Transversal	cm	cm	cm
	Anteroposterior	cm	cm	cm
	Parênquima		cm	cm
	Córtex		cm	cm
Malformação	() não () rim único () rim ferradura () rim ectópico			
Cálculo	() não () rim direito () rim esquerdo () bexiga () nefrocalcinose			
Hidronefrose	() não () rim direito () rim esquerdo			
Cisto	() não () rim direito () rim esquerdo			
Bexiga	Repleção máxima		cm ²	cm ²
	Contrações involuntárias detrusor	() não () sim		
Esvaziamento	() micção () fraldas () cateterismo () coletor			
	() vesicostomia () cistostomia			
	Resíduo pós-miccional			cm ²
	Espessura máxima da parede			mm
Espessura do detrusor			mm	

Exames: Laboratório	/ /	Valores de referência
Ureia	mg/dL	Adultos e crianças 15 a 40
Creatinina	mg/dL	Mulher 0,5 a 1,3
Cistatina C	mg/L	Entre 2 e 58 anos 0,62 a 1,11
Taxa filtração glomerular	ml/min/1,73m ²	Acima de 1ano 81 a 150
Urina rotina	piúria () não () sim	Menor que 10
() menstruação	hematuria () não () sim	Menor que 3
Urocultura	() não () sim () positiva	

RX: Displasia esquelética com	Não	Sim
A Alterações Epifisárias	() não () sim	
A Alterações Metafisárias	() não () sim	
A Alterações Diafisárias	() não () sim	
A Alterações Do crânio	() não () sim	
A Alterações Da coluna	() não () sim	
A Alterações Da densidade	() não () aumentada () diminuída	
A Alterações De organização	() não () osteocondroma () encondroma () vidro fosco () outro	
A Alterações Coxa	() não () vara () valga direita °esquerda °	
A Alterações Genó	() não () vara () valga direita °esquerda °	

Equilíbrio: Ângulos da coluna	M1	M2
Cifose torácica (T4/T12)		
Lordose lombar (L1/L5)		
Inclinação sacral (S1/H)		
Lordose cervical	() normal () diminuída () acentuada	
Escoliose (mais de 10°)	() não () sim	
	Destroconvexidade (___/___) _____ graus	
	Sinistro convexidade (___/___) _____ graus	
Assimetria (menos de 10°)	() não () sim	
	Destroconvexidade (___/___) _____ graus	
	Sinistro convexidade (___/___) _____ graus	
Diâmetro anteroposterior C3	() não () pedículos curtos (normal: >14mm)	
Diâmetro anteroposterior L3	() não () pedículos curtos (normal: >14mm)	
Cifose angular	() não () sim	

Nome: _____ Prontuário: H _____

RX TCV:	VR	M1	M3
Apice do odontoide em relação à linha de Chamberlain	Até 3,3mm Invaginação basilar > 6,6mm	() acima () abaixo	
Apice do odontoide em relação à linha do forame magno ou de Mac Rae	Abaixo	() acima () abaixo	
Linha de Mac Rae - escama occipital	convexa	() côncava () convexa	
Apice do odontoide em relação à linha basal ou de McGregor	Até 8mm homem e 9,7mm mulher	() acima () abaixo	
Intervalo atlanto-odontoide	<8anos: <5mm >8anos: <3mm		
Diâmetro anteroposterior do forame magno	34 + 3mm		
Comprimento do clivus	28 + 3mm		
Largura do canal espinhal	<8anos: <15mm >8anos: <19mm		
Intervalo basio-odontoide	<8anos: <12mm >8anos: <5mm		
Intervalo basioaxial	<12mm anterior <4mm posterior		
Distância do bácio ao ponto médio da junção espinolaminar de C1			
Distância da face posterior do ponto médio do arco anterior de C1 ao epístilo			
Ângulo basal de Welcher	< 140°		

TC TCV:	VR	M1	M3
Dose	mGy-cm		
Ossos odontoide	() não () sim () ortópico () distópico		
Ossos terminal - surge: 3 a 6 anos, fusão: 12 anos	() não () sim		
Anomalia segmentação	() não () C2-C3 ()		
Apice do odontoide em relação à linha de Chamberlain	Até 2,9mm acima Invaginação basilar > 7mm	() acima () abaixo	
Apice do odontoide em relação à linha do forame magno ou de Mac Rae	Abaixo	() acima () abaixo	
Apice do odontoide em relação à linha basal ou de McGregor	Até 6,6mm acima	() acima () abaixo	
Articulação atlantoaxial anterior	() paralela () angulada		
Linha espinolaminar	() contínua () descontinua		
Intervalo atlanto-odontoide em neutro	0,5 a 1,7mm		
Com flexão	< 5mm		
Com extensão	< 4mm		
Diâmetro anteroposterior do forame magno	28,5 a 39,3mm		
Diâmetro transversal do forame magno	23 a 33,3mm		
Comprimento do clivus	37,7 a 51,7mm		
Largura do canal espinhal	<8anos: <15mm >8anos: <19mm		
Intervalo basio-odontoide	< 9mm		
Intervalo basioaxial	<12mm anterior <4mm posterior		
Intervalo atlanto-occipital	0,6 a 1,4mm		
Erosões côndilo occipitais	() não () sim		
Distância do bácio ao ponto médio da junção espinolaminar de C1			
Distância da face posterior do ponto médio do arco anterior de C1 ao epístilo			
Powers Ratio	< 0,9		
Ângulo basal de Welcher	98,1 a 129,3		
Compressão da junção bulbomedular pelo odontoide	4,7 a 8,7mm		

Nome: _____ Prontuário: H _____

RM do encéfalo:	VR	M1	M3
Distância dos cornos anteriores VL			
Diâmetro bifrontal interno			
Diâmetro bitemporal interno			
Largura máxima do V3	2a60anos: <5mm >61 anos: < 9mm		
Diâmetro anteroposterior do forame magno	28,5 a 39,3mm		
Diâmetro transverso do forame magno	23 a 33,3mm		
Índice cérebro ventricular	10a81anos: <39%		
Sulcos corticais	<input type="checkbox"/> presentes <input type="checkbox"/> apagados <input type="checkbox"/> alargados		
Espaço subaracnoideo	<input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> apagado <input type="checkbox"/> alargado		
Malformações	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Área de malácia	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> frontal <input type="checkbox"/> occipital <input type="checkbox"/> temporal		
Sinusopatia	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Cisto	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> frontal <input type="checkbox"/> occipital <input type="checkbox"/> temporal <input type="checkbox"/> fossa posterior <input type="checkbox"/> direito <input type="checkbox"/> esquerdo		
Fluxo líquido TCV	Coluna anterior <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ausente Coluna posterior <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ausente		

RM da TCV:	VR	M1	M3
Mielopatia focal	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Líquido em torno odontoide	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Ligamento apical	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Ligamento atlanto axial anterior	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Membrana tectórica	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Ápice do odontoide em relação à linha de Chamberlain	Até 2,9mm acima Invaginação basilar > 7mm	<input type="checkbox"/> acima <input type="checkbox"/> abaixo	
Ápice do odontoide em relação à linha do forame magno ou de Mac Rae	Abaixo	<input type="checkbox"/> acima <input type="checkbox"/> abaixo	
Ápice do odontoide em relação à linha basal ou de McGregor	Até 6,5mm acima	<input type="checkbox"/> acima <input type="checkbox"/> abaixo	
Linha espinolaminar	<input type="checkbox"/> contínua <input type="checkbox"/> abaulada		
Intervalo atlanto-odontoide	0,5 a 1,7mm		
Comprimento do clivus	37,7 a 51,7mm		
Largura do canal espinhal	<8anos: <15mm >8anos: <19mm		
Intervalo basio-odontoide	< 9mm		
Intervalo basioaxial	<12mm anterior <4mm posterior		
Intervalo atlanto-occipital	0,6 a 1,4mm		
Líquido nas facetas	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Distância do bácio ao ponto médio da junção espinolaminar de C1			
Distância da face posterior do ponto médio do arco anterior de C1 ao epístio			
Ângulo basal de Welcher	98,1 a 129,3		
Compressão da junção bulbomedular pelo odontoide	4,7 a 8,7mm		

APÊNDICE F – Protocolo de avaliação radiológica da transição craniocervical por M2

1

Nome: _____ Sexo: () Masc () Fem
 Prontuário: H _____ Data: ___ / ___ / ___ Data Nascimento: ___ / ___ / ___

RX TCV:	VR	M2
Intervalo atlanto-odontoide	<8a:<5mm e >8a:<3mm	
Diâmetro anteroposterior do forame magno	34 ± 3mm	
Comprimento do clivus	37,7 a 51,7mm	
Largura do canal espinhal	<8a:<15mm e >8a:<19mm	
Intervalo basio-odontoide	<8a:<12mm e >8a:<5mm	
Intervalo basioaxial	<12mm ant e <4mm post	
Distância bási ao ponto médio da junção espinolaminar C1		
Distância face post ponto médio arco anterior de C1 ao opístio		
Ângulo basal de Welcher	< 140°	

TC TCV:	VR	M2
Intervalo atlanto-odontoide em neutro	0,5 a 1,7mm	
Com flexão	< 5mm	
Com extensão	< 4mm	
Diâmetro anteroposterior do forame magno	28,5 a 39,3mm	
Diâmetro transverso do forame magno	23 a 33,3mm	
Comprimento do clivus	37,7 a 51,7mm	
Largura do canal espinhal	<8a:<15mm e >8a:<19mm	
Intervalo basio-odontoide	< 9mm	
Intervalo basioaxial	<12mm ant e <4mm post	
Intervalo atlanto-occipital	0,6 a 1,4mm	
Distância bási ao ponto médio da junção espinolaminar C1		
Distância face post ponto médio arco anterior de C1 ao opístio		
Ângulo basal de Welcher	98,1 a 129,3	
Compressão da junção bulbomedular pelo odontoide	4,7 a 8,7mm	

RM do encéfalo:	VR	M2
Distância dos cornos anteriores VL		
Diâmetro bifrontal interno		
Diâmetro bitemporal interno		
Largura máxima do V3	2a60a:<5mm, >61 a:< 9mm	
Diâmetro anteroposterior do forame magno	28,5 a 39,3mm	
Diâmetro transverso do forame magno	23 a 33,3mm	

RM da TCV:	VR	M2
Intervalo atlanto-odontoide	0,5 a 1,7mm	
Comprimento do clivus	37,7 a 51,7mm	
Largura do canal espinhal	<8a:<15mm e >8a:<19mm	
Intervalo basio-odontoide	< 9mm	
Intervalo basioaxial	<12mm ant e <4mm post	
Intervalo atlanto-occipital	0,6 a 1,4mm	
Distância bási ao ponto médio da junção espinolaminar C1		
Distância face post ponto médio arco anterior de C1 ao opístio		
Ângulo basal de Welcher	98,1 a 129,3	
Compressão da junção bulbomedular pelo odontoide	4,7 a 8,7mm	

APÊNDICE G – TERMOS TÉCNICOS RADIOLÓGICOS

Ângulo basal (ABAS)	Formado pelas linhas traçadas entre náseo e tubérculo selar e a partir deste ao básico.
Atlas (C1)	Primeira vértebra cervical.
Áxis (C2)	Segunda vértebra cervical.
Básio	Margem anterior do forame magno no dorso do clivo.
Cifose torácica	Ângulo formado entre platô superior de T4 e platô inferior de T12.
Comprimento do clivo (CCL)	Distância no plano sagital do ponto mais alto do dorso da sela até básico.
Diâmetro bifrontal interno	Distância entre face interna dos ossos frontais.
Diâmetro bitemporal interno	Distância entre face interna dos ossos temporais.
Diâmetro anteroposterior do forame magno (DAPFM)	Maior distância entre margens anterior e posterior do forame magno em uma reformatação no plano transversal.
Diâmetro transverso do forame magno (DTFM)	Maior distância entre as margens laterais do forame magno em uma reformatação no plano transversal.
Inclinação sacral	Ângulo formado entre platô superior de S1 e plano horizontal.
Índice de <i>Powers</i> (IP) ou proporção de <i>Powers</i>	Relação entre distância do básico à junção espinolaminar de C1 (ponto médio) e distância da face posterior do arco anterior de C1 (ponto médio) ao opístio.
Índice cerebroventricular dos cornos frontais (ICV)	Relação entre maior distância dos cornos anteriores dos ventrículos laterais e diâmetro bifrontal interno.
Intervalo atlanto-occipital (IAOC)	Distância entre côndilos occipitais (ponto médio) e massas laterais de C1.
Intervalo atlanto-odontoide ou intervalo pré-odontoide (IAOD)	Distância entre face dorsal do arco anterior de C1 (ponto médio) e face ventral do processo odontoide.
Intervalo basioaxial (IBA)	Distância entre básico e linha axial posterior.
Intervalo básico-odontoide (IBO)	Distância entre básico e ápice do processo odontoide.
Largura do canal espinhal ou espaço pós-odontoide (LCE)	Distância entre face dorsal do processo odontoide e linha espinolaminar na face ventral do arco posterior do atlas.

Largura máxima do terceiro ventrículo (V3)	Maior distância entre faces internas do terceiro ventrículo no plano axial.
Linha de <i>McGregor</i> ou linha basal (MGR)	Plano de referência entre palato duro e superfície inferior da porção escamosa do osso occipital.
Linha de <i>Chamberlain</i> (CH)	Plano de referência entre palato duro e opístio (terço médio da margem posterior do forame magno).
Linha de <i>McRae</i> ou linha de base (Linha do FM)	Plano de referência que passa pelo bázio e opístio.
Lordose lombar	Ângulo formado entre platô superior de T4 e platô inferior de T12.
Medida de compressão da junção bulbomedular (CJB)	Distância no plano sagital da porção mais posterior da dura máter que cobre o processo odontoide e linha traçada do bázio à porção mais posterior do corpo vertebral de C2.
Násio	Junção dos ossos frontais e nasais.
Opístio	Margem posterior do forame magno.
Relação de <i>Evans</i> (RE) ou índice de <i>Evans</i>	Relação entre maior distância dos cornos anteriores dos ventrículos laterais e diâmetro bitemporal interno.

APÊNDICE H - TÉCNICA ANTROPOMÉTRICA

Envergadura	Distância entre ponta dos dedos médios de cada mão, com braços estendidos e paciente de pé ou deitado.
Estatura	Distância do ponto mais alto da cabeça até planta do pé, com paciente de pé. Se o ortostatismo não foi possível, foi avaliada em decúbito. Em caso de contraturas, foi utilizada fita.
Índice de massa corporal (IMC)	Relação entre peso do paciente e estatura elevada ao quadrado.
Perímetro cefálico	Maior distância em torno da cabeça na altura da glabella e da ponta do osso occipital, onde a maior circunferência era obtida.
Peso	Medido com paciente de pé e menor quantidade de roupa possível, sem tocar em nada, além da balança.
Segmento inferior	Distância da sínfise púbica até sola do pé.
Segmento superior	Distância do ponto mais alto da cabeça até sínfise púbica.
Comprimento do tronco	Distância da face superior do esterno à face superior da sínfise púbica.

APÊNDICE I - ESCALA DE DEFICIÊNCIA ASIA – REVISÃO 2019

<i>AIS</i>	Gradação	Comprometimento neurológico
A	Completa	Função sensitiva ou motora alterada nos segmentos sacrais S4-S5.
B	Sensitiva incompleta	Função sensitiva preservada. Função motora alterada abaixo do nível neurológico, incluindo segmentos sacrais S4-S5. Nenhuma função motora é preservada mais de três níveis abaixo do nível motor em cada lado do corpo.
C	Motora incompleta	Função motora preservada abaixo do nível neurológico, e mais da metade dos músculos-chave tem força muscular menor que três (graus zero a dois) abaixo do nível neurológico da lesão.
D	Motora incompleta	Função motora preservada abaixo do nível neurológico e pelo menos a metade (metade ou mais) dos músculos-chave tem força muscular maior ou igual a três abaixo do nível neurológico da lesão.
E	Normal	Funções sensitivas e motoras preservadas em todos os segmentos, baseado no exame neurológico preconizado pelas <i>ISNCSCI</i> .
*	Outra condição tem impacto nos resultados do exame	Funções sensitivas e motoras alteradas devidas a outras condições, como lesões crônicas de nervos periféricos, fraturas, queimaduras, dor aguda e crônica e fraqueza muscular relacionada à idade.

AIS: Escala de Deficiência ASIA

ISNCSCI: *The International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury*

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Núcleo de direção do Hospital SARAÍ para realizar atendimentos

Autorização:

Ao Núcleo de Direção do Hospital Sarah:

Solicito autorização para realização dos atendimentos e dos exames de pesquisa:

Título: MANIFESTAÇÕES CLINICORRADIOGRÁFICAS DE DISPLASIA ESQUELÉTICA QUE SE ASSOCIAM A ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E A COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINHAL

O objetivo do projeto é verificar se as displasias esqueléticas cursam com manifestações clínicas e/ou radiográficas capazes de prever alterações da transição craniovertebral passíveis de causar compressão ou lesão da junção bulbo-medular.

Será um estudo observacional transversal e descritivo. Os pacientes que foram atendidos na unidade de Belo Horizonte da Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor no período de 2001 a 2016, porque apresentavam alterações ósseas congênicas com deformidades ortopédicas ou com demandas relacionadas à reabilitação serão convidados a participar do estudo.

Após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, serão pesquisadas as manifestações clínicas e radiográficas da displasia esquelética por meio de anamnese, exame físico e análise dos exames complementares já realizados, segundo critérios padronizados de atendimento.

A amostra compreende por pelo menos 200 pacientes que serão atendidos de 2015 a 2018.

Os dados clínicos serão coletados nas consultas que serão agendadas.

Os exames por imagem serão realizados para avaliação do neuroeixo por meio de estudo radiográfico da coluna; exames tomográficos da transição craniovertebral; ressonância magnética do encéfalo e medula; ultrassonografia dinâmica renal e de vias urinárias; urina rotine e urocultura dos pacientes com suspeita de infecção urinária; ureia, creatina e distalase C.

O estudo está aprovado pelos relatores. A identidade dos pacientes será preservada.

Alom...

Pesquisador: Antônio Lopes da Cunha Júnior
 CAAE: 49433215.5.0000.0022
 Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS
 Patrocinador Principal: Associação das Pioneiras Sociais-DF / Rede Sarah

 *Conheço e de acordo* 

em 23/10/2015 
 Paulo Roberto de Fátima
 Diretor Clínico

ANEXO B – Folha de Rosto do Plataforma Brasil

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA REGISTRO EM PLATAFORMA BRASIL

1. **Projeto de Pesquisa**
Título do Projeto de Pesquisa: _____ Nº do Projeto: _____
CNPQ: _____ FAPESP: _____ FAPESP: _____
CNPQ: _____ FAPESP: _____ FAPESP: _____

2. **Identificação do Pesquisador Responsável**
Nome: _____
CPF: _____ RG: _____
E-mail: _____ Telefone: _____
Endereço: _____

3. **Instituição Proponente**
Nome: _____ CNPJ: _____
Endereço: _____ CEP: _____
Telefone: _____

4. **Patrocinador Principal**
Nome: _____ CPF: _____
Endereço: _____

Assinaturas:
Assinatura do Pesquisador Responsável: _____
Assinatura do Representante da Instituição: _____
Assinatura do Patrocinador Principal: _____

Carimbo:
Carimbo da Instituição: _____

ANEXO C – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da Rede SARAH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES CLINICORADIOGRÁFICAS DE DISPLASIA ESQUELÉTICA QUE SE ASSOCIAM A ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E A COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINHAL

Pesquisador: Antônio Lopes da Cunha Júnior

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 49433215.5.0000.0022

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.181.399

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda a projeto de doutorado, estudo observacional e descritivo com inclusão prospectiva de pacientes com displasia esquelética que apresentam maior risco de lesão cerebral e/ou medular por acometimento da transição craniovertebral, discos intervertebrais e ossos do esqueleto axial. Não foram encontrados estudos com grandes amostras referentes à associação entre manifestações clínicas e radiográficas das displasias esqueléticas que podem cursar com compressão medular; e os poucos estudos existentes descrevem os casos e não são conclusivos. A originalidade do estudo encontra-se na tentativa de reunir grande número de pacientes com os diversos tipos de displasias esqueléticas e convidá-los para a realização dos três métodos de avaliação por imagem do cérebro e da coluna – radiografias do esqueleto axial, de tomografia da transição craniovertebral e ressonância magnética do neuroeixo, comparando-se os resultados da avaliação clínica com os achados aos métodos de imagem e os achados dos métodos de imagem entre si. Pretende-se, assim, verificar se as características clínicas, que incluem avaliação antropométrica e exame neurológico, e os achados radiológicos investigados pelos métodos por imagem têm associação com a compressão e/ou lesão da medula espinhal neste grupo de pacientes, bem como a concordância dos métodos entre si. O reconhecimento precoce dos sinais e

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
Bairro: SMHS **CEP:** 70.335-901
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 **Fax:** (61)3319-1261 **E-mail:** comiteetico@pesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.181.269

sintomas de compressão de estrutura neural pode reduzir a extensão, retardar ou prevenir lesões neurológicas que podem ser graves, irreversíveis e crônicas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL

Verificar se as displasias esqueléticas cursam com manifestações clínicas e/ou radiográficas capazes de prever alterações da transição craniovertebral passíveis de causar compressão da junção bulbomedular.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Investigar a concordância dos métodos de imagem (radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética) na identificação de alterações da transição craniovertebral;
- Investigar associação entre alterações da transição craniovertebral e a ocorrência de compressão do encéfalo e/ou da medula;
- Avaliar se as alterações do esqueleto axial encontradas aos métodos por imagem apresentam repercussão clínica;
- Investigar associação entre alterações do disco intervertebral e a ocorrência de compressão da medula e/ou das raízes da cauda equina;
- Descrever os tipos de compressão nervosa encontrados nos diferentes grupos de displasia esquelética;
- Caracterizar as manifestações neurológicas resultantes de lesão do encéfalo e/ou da medula decorrentes da displasia esquelética;
- Descrever a repercussão sobre o trato urinário das displasias esqueléticas com e sem compressão nervosa.
- Investigar possíveis fatores preditores de lesão nervosa.

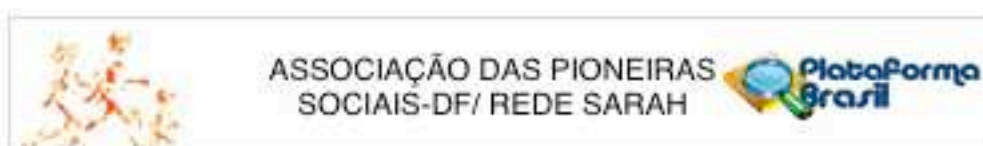
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto pode contribuir para o esclarecimento de como os métodos por imagem indicados pela avaliação clínica podem auxiliar no reconhecimento precoce de fatores predisponentes da compressão nervosa antes que a lesão se estabeleça. O risco de lesão medular é inerente ao tipo de displasia do paciente. O atendimento do paciente será feito segundo um protocolo de avaliação padronizado. O paciente será submetido a três métodos de análise, obtendo uma avaliação mais completa e sem risco adicional em função desses.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A população inicial do estudo era de 200 participantes. O pesquisador apresenta informações

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A		CEP: 70.335-901
Bairro: SMHS		
UF: DF	Município: BRASILIA	
Telefone: (61)3319-1494	Fax: (61)3319-1261	E-mail: comiteeticoapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.181.269

cuidadosas sobre a busca de pacientes e coleta de dados. Segundo os documentos, a amostra inicial foi composta por 685 prontuários de pacientes que foram atendidos na instituição no período de 2001 a 2016, porque apresentavam alterações ósseas congênitas com deformidades ortopédicas ou com demandas relacionadas a reabilitação. Após a revisão de todos estes prontuários, o banco de dados tem 465 pacientes, apresentando detalhadamente as exclusões e motivos. No entanto, ficamos em dúvida quanto ao real tamanho da amostra. A emenda o atendimento de 210 pacientes em 2016, com previsão de mais 110 em 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi avaliado anteriormente. O pesquisador apresenta um cronograma atualizado coerente com as atividades de pesquisa. No entanto, observamos mudanças no tamanho da amostra (inicialmente 200 participantes), o que implica acréscimo de exames e custos que foram autorizados pela instituição participante, demandando nova autorização.

Recomendações:

Vide item subsequente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

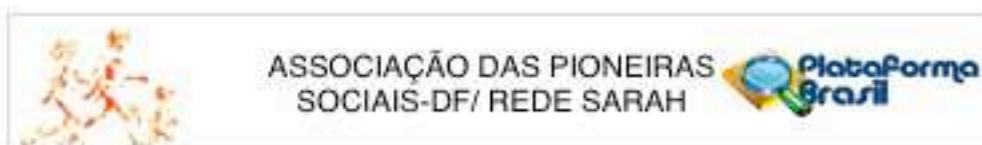
1- O estudo é relevante e original, com potencial de mudança no estado da arte do tema em questão. Trata-se de uma emenda na qual o pesquisador apresenta mudanças no tamanho da amostra. Considerando que a população inicial do estudo era de 200 participantes.

O pesquisador apresenta informações cuidadosas sobre a busca de pacientes e coleta de dados. Segundo os documentos, a amostra inicial foi composta por 685 prontuários de pacientes que foram atendidos na instituição no período de 2001 a 2016, porque apresentavam alterações ósseas congênitas com deformidades ortopédicas ou com demandas relacionadas a reabilitação.

Após a revisão de todos estes prontuários, o banco de dados tem 465 pacientes, apresentando detalhadamente as exclusões e motivos. No entanto, ficamos em dúvida quanto ao real tamanho da amostra. O relatório que consta dessa emenda demonstra que foram realizados atendimentos de 210 pacientes em 2016, com previsão de mais 110 em 2017.

Recomendações:

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
 Bairro: SMHS CEP: 70.335-901
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3319-1494 Fax: (61)3319-1261 E-mail: comiteetico@pesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.181.269

Solicitamos verificar se há mudança no número de participantes. Em caso afirmativo, postar nova solicitação de autorização e liberação de orçamento pela diretoria da Rede SARAH e corrigir os documentos obrigatórios para maior consistência e alinhamento entre eles. Em caso negativo, elaborar uma declaração informando que não haverá mudança no número de participantes de pesquisa.

2-De acordo com a Norma Operacional 01/2013 de 30 de setembro de 2013, o CEP – APS aguarda a resposta até 30 (trinta) dias da entrega deste parecer via Plataforma Brasil, para que o pesquisador atenda às pendências. Ao final deste prazo o projeto será arquivado.

3- Solicitamos que as respostas sejam enviadas por meio de uma resposta ao CEP-APS, de forma ordenada, enumerado conforme os itens das considerações deste parecer, indicando-se também a localização das possíveis alterações no protocolo.

Considerações Finais a critério do CEP:

1- O estudo é relevante e original, com potencial de mudança no estado da arte do tema em questão. Trata-se de uma emenda na qual o pesquisador apresenta mudanças no tamanho da amostra, considerando que a população inicial do estudo era de 200 participantes.

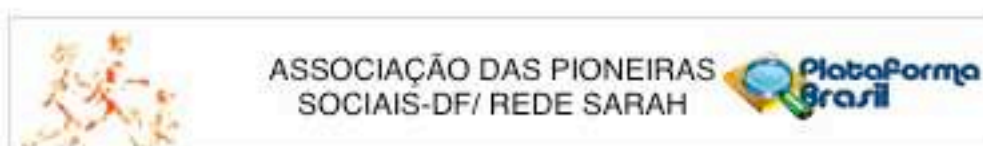
O pesquisador apresenta informações cuidadosas sobre a busca de pacientes e coleta de dados. Segundo os documentos, a amostra inicial foi composta por 685 prontuários de pacientes que foram atendidos na instituição no período de 2001 a 2016, porque apresentavam alterações ósseas congênitas com deformidades ortopédicas ou com demandas relacionadas a reabilitação.

Após a revisão de todos estes prontuários, o banco de dados tem 465 pacientes, apresentando detalhadamente as exclusões e motivos. No entanto, ficamos em dúvida quanto ao real tamanho da amostra. O relatório que consta dessa emenda demonstra que foram realizados atendimentos de 210 pacientes em 2016, com previsão de mais 110 em 2017.

Recomendações:

Solicitamos verificar se há mudança no número de participantes. Em caso afirmativo, postar nova

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
 Bairro: SMHS CEP: 70.335-901
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3319-1494 Fax: (61)3319-1261 E-mail: comiteeticoapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.181.269

solicitação de autorização e liberação de orçamento pela diretoria da Rede SARAH e corrigir os documentos obrigatórios para maior consistência e alinhamento entre eles. Em caso negativo, elaborar uma declaração informando que não haverá mudança no número de participantes de pesquisa.

2-De acordo com a Norma Operacional 01/2013 de 30 de setembro de 2013, o CEP – APS aguarda a resposta até 30 (trinta) dias da entrega deste parecer via Plataforma Brasil, para que o pesquisador atenda às pendências. Ao final deste prazo o projeto será arquivado.

3- Solicitamos que as respostas sejam enviadas por meio de uma resposta ao CEP-APS, de forma ordenada, enumerado conforme os itens das considerações deste parecer, indicando-se também a localização das possíveis alterações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_783980_E1.pdf	24/03/2017 15:07:34		Aceito
Cronograma	relatorio2016e2017.docx	24/03/2017 15:05:44	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/10/2015 19:26:09	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	23/10/2015 19:21:17	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	07/09/2015 17:43:44	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Outros	protocolo.pdf	07/09/2015 11:08:21	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	07/09/2015 11:07:13	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A
 Bairro: SMHS CEP: 70.335-901
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (01)3319-1494 Fax: (01)3319-1261 E-mail: comiteetico@pesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.181.269

BRASILIA, 21 de Julho de 2017

Assinado por:
Mauren Alexandra Sampaio
(Coordenador)

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A **CEP:** 70.335-901
Bairro: SMHS
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3319-1494 **Fax:** (61)3319-1261 **E-mail:** comitecioposguisa@sarah.br

Página 06 de 06

ANEXO D – Autorização do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO
PROJETO DE DOUTORADO

ALUNO: Alécio Lopes de Cunha Júnior
ORIENTADOR (a): Profa. Tereza Cristina de Alencar Fortes

O projeto "*Manifestações clinoradiográficas de Displasia Esquelética que se associam a alterações da transição craniovertebral, dos discos intervertebrais e a compressão da medula espinhal*" foi aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, conforme parecer anexa, datado de 11/05/2017. Assim, foi cartificada sua aprovação pelo Departamento de Clínica Médica por unanimidade em 08 de junho de 2017.

Belo Horizonte, 08 de junho de 2017.

Luciana Costa Fortes
Profa. Luciana Costa Fortes
Subchefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Luciana Costa Fortes
Subchefe do Departamento de Clínica Médica
UFMG 2015-16 2017-18

Bol. UFMG, 11 de maio de 2017.

Projeto: "Manifestações clinicoradiográficas da Displasia Esquelética que se associam a alterações do tamanho cerebral, dos discos intervertebrais e a compressão da medula espinhal".

Pesquisadores responsáveis: Antônio Lopes da Cunha Junior

Teresa Cristina de Almeida Ferrari

Instituições responsáveis: Associação das Pioneiras Sociais

Faculdade de Medicina - UFMG

Área temática: Ciências da Saúde - Medicina

Assunto: Parecer de colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina - UFMG para submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Objetivo:

Verificar se as displasias esqueléticas cursam com manifestações clínicas e/ou radiográficas capazes de provocar alterações da transição craniovertebral passíveis de causar compressão da função bulboespinhal.

Justificativa do Projeto:

Pacientes com displasia esquelética apresentam maior risco de "lesão cerebral" e/ou medular por comprometimento da transição craniovertebral, discos intervertebrais e ossos do esqueleto axial. Nesse estado pretende-se reconhecer as manifestações clínicas e radiográficas de displasias esqueléticas que tem associação com lesão cranioespinhal ou cervical e indicar a necessidade de avaliação de risco e sobre estudos de outros exames de imagem. Portanto, o estudo poderá auxiliar os profissionais de saúde a definir o método de imagem adequado para reconhecer as possíveis lesões predisponentes da compressão nervosa antes que a lesão se estabeleça. Não foram descritos na literatura estudos com questionário adequado de indivíduos acometidos por esta afecção referentes à associação entre manifestações clínicas e radiográficas das displasias esqueléticas que podem cursar com compressão medular. Os poucos estudos descritos são inconclusivos.

Metodologia e situação atual do projeto:

Trata-se de estudo observacional reversível e descritivo, com inclusão prospectiva dos

pacientes. A população do estudo será composta por 465 casos (população de pacientes) com displasia esquelética com idade maior ou igual a quatro anos, atendidas no intervalo de 2001 a 2016. Não serão pesquisadas nem fotografias clínicas e nem imagens das displasias esqueléticas através de anamnese, exame físico e exames complementares (radiografia da coluna, exame tomográfico da transição craniovertebral e ressonância magnética de coluna e anca), e examinarão todos os 465 indivíduos. Pretende-se avaliar, considerando-se a população de 465 casos, todos os indivíduos que não apresentem impedimentos. O protocolo do projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Faculdades Sociais sob o número de CAAB 49433215.5.0069.0022.

Identificação dos riscos e possíveis benefícios aos sujeitos:

O atendimento do paciente está sendo feito segundo um protocolo de assistência padronizada e aprovado pelo comitê de ética. Nenhum procedimento está sendo adotado exclusivamente para atender aos objetivos do estudo com riscos para o paciente. Os exames que estão sendo realizados buscam identificar fatores preditores de lesão medular. Baseado nestas variáveis os pacientes recebem orientações e cuidados para prevenir lesão medular.

Conclusão:

O estudo é pertinente e tem grande valor científico. Apresenta metodologia adequada para responder aos objetivos descritos. O estudo poderá trazer grandes contribuições na vida dos pacientes com displasia esquelética. Portanto, o Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto é favorável à realização do estudo.

Atenciosamente,

Alida Ferreira
 Profa. Dra. Alida Apureida Ferreira
 Membro do Colegiado do Programa PG CANS
 Professora Adjunta IV de Reumatologia
 Faculdade de Medicina, UFMG

*Processo aprovado pelo
 Colegiado do PPG-1958*

Alida
 Profa. Dra. Alida Apureida Ferreira
 Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
 Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO E – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES CLINICORRADIOGRÁFICAS DE DISPLASIA ESQUELÉTICA QUE SE ASSOCIAM A ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E A COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINHAL

Pesquisador: Antônio Lopes da Cunha Júnior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49433215.5.3001.5149

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

Patrocinador Principal: ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.285.905

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda a projeto de doutorado, estudo observacional e descritivo com inclusão prospectiva de pacientes com displasia esquelética que apresentam maior risco de lesão cerebral e/ou medular por acometimento da transição craniovertebral, discos intervertebrais e ossos do esqueleto axial. A originalidade do estudo encontra-se na tentativa de reunir grande número de pacientes com os diversos tipos de displasias esqueléticas e convidá-los para a realização dos três métodos de avaliação por imagem do cérebro e da coluna – radiografias do esqueleto axial, de tomografia da transição craniovertebral e ressonância magnética do neuroraxo, comparando-se os resultados da avaliação clínica com os achados aos métodos de imagem e os achados dos métodos de imagem entre si. O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de compressão de estrutura neural pode reduzir a extensão, retardar ou prevenir lesões neurológicas que podem ser graves, irreversíveis e crônicas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL

Verificar se as displasias esqueléticas cursam com manifestações clínicas e/ou radiográficas

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6527 2º Ad S1 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3400-4932 **E-mail:** cep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.285.505

capazes de prever alterações da transição crâniovertebral passíveis de causar compressão da junção bulbomedular.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Investigar a concordância dos métodos de imagem (radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética) na identificação de alterações da transição crâniovertebral;
- Investigar associação entre alterações da transição crâniovertebral e a ocorrência de compressão do encéfalo e/ou da medula;
- Avaliar se as alterações do esqueleto axial encontradas aos métodos por imagem apresentam repercussão clínica;
- Investigar associação entre alterações do disco intervertebral e a ocorrência de compressão da medula e/ou das raízes da cauda equina;
- Descrever os tipos de compressão nervosa encontrados nos diferentes grupos de displasia esquelética;
- Caracterizar as manifestações neurológicas resultantes de lesão do encéfalo e/ou da medula decorrentes da displasia esquelética;
- Descrever a repercussão sobre o trato urinário das displasias esqueléticas com e sem compressão nervosa;
- Investigar possíveis fatores preditores de lesão nervosa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto pode contribuir para o esclarecimento de como os métodos por imagem indicados pela avaliação clínica podem auxiliar no reconhecimento precoce de fatores predisponentes da compressão nervosa antes que a lesão se estabeleça. O risco de lesão medular é inerente ao tipo de displasia do paciente. O atendimento do paciente será feito segundo um protocolo de avaliação padronizado. O paciente será submetido a três métodos de análise, obtendo uma avaliação mais completa e sem risco adicional em função desses.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador solicita na emenda atualização dos documentos (autorização, carta resposta e projeto de acordo com tamanho da amostra). Além disso, existe co-participação da UFMG, na qual consta a participação da Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari. Trata-se de estudo para defesa de Tese no Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 9527 2º Ad S1 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coap@ppq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.285.505

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram adequadamente apresentados pelo Centro Coordenador.

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação da emenda ao projeto de pesquisa sob responsabilidade do pesquisador Antônio Lopes da Cunha Júnior, intitulado: MANIFESTAÇÕES CLINICORRADIOGRÁFICAS DE DISPLASIA ESQUELÉTICA QUE SE ASSOCIAM A ALTERAÇÕES DA TRANSIÇÃO CRANIOVERTEBRAL E A COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINHAL, o qual tem co-participação da UFMG sob responsabilidade da Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	cartarespotacep.pdf	31/07/2017 17:40:01	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto285.pdf	31/07/2017 17:37:38	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Outros	autorizacao2017.pdf	31/07/2017 17:36:33	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Outros	autorizacao2015.pdf	31/07/2017 17:36:04	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	31/07/2017 17:24:10	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_783960 E1.pdf	24/07/2017 10:18:30		Aceito
Cronograma	relatorio2016e2017.pdf	24/07/2017 10:11:27	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	24/07/2017	Antônio Lopes da	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 9527 2º Ad 51 2006
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.265.405

Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	10/11/02	Cunha Júnior	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_783980 ET.pdf	24/03/2017 15:07:34		Aceito
Cronograma	relatorio2016e2017.docx	24/03/2017 15:05:44	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/10/2015 19:26:09	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	23/10/2015 19:21:17	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	07/09/2015 17:43:44	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Outros	protocolo.pdf	07/09/2015 11:08:21	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	07/09/2015 11:07:13	Antônio Lopes da Cunha Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 20 de Setembro de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 51200-0
Bairro: Unidade Administrativa 8 CEP: 31270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefons: (011)3409-4692 E-mail: coep@ufmg.br