

Chiari Tip 1 Malformasyonuna Eşlik Eden Patolojiler

Associated Lesions to the Chiari Type 1 Malformation

Nuriye Güzin ÖZDEMİR¹, Adem YILMAZ²

¹*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

²*Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Yazışma Adresi: Nuriye Güzin Özdemir / E-posta: guzozdemir@yahoo.com

ÖZ

Chiari tip 1 malformasyonunun etiolojisini ve altta yatan patofizyolojik mekanizmayı anlayabilmek için eşlik eden patolojileri iyi tanımlamak gerekir. Bilinen mekanizma, primer paraaksiyal mezodermin gelişim yetersizliğiyle birlikte arka çukurun deformasyonudur. Kazanılmış ve doğumsal başka mekanizmalar da tanımlanmıştır. Son yıllarda genetik faktörlerin patofizyolojide ağırlıklı olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu derlemede, CM1'e eşlik eden hastalıklar, sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Arka çukur, Chiari tip 1 malformasyonu, Etiyoloji, Tonsiler herniasyon, Cerrahi yaklaşım

ABSTRACT

Associated disorders of the Chiari malformation type 1 (CM1) should be well defined to better understand the etiology. The deformation of the posterior fossa as a result of insufficient development of paraxial mesoderm leading to small hindbrain is one of the mechanisms. Acquired CM1 and congenital mechanisms, recently suggested on a genetic basis, are the others. Cerebellar tonsillar herniation and the relationship between the CM1 and the associated pathology could be better understood by classifying these disorders according to the underlying mechanism. We evaluate CM1 and the associated pathologies within this framework in this review.

KEYWORDS: Posterior fossa, Chiari malformation type 1, Etiology, Surgical treatment, Tonsillar herniation

GİRİŞ

Chiari 1891'de hidrosefalinin serebellum üzerindeki etkilerini araştırırken dört tip malformasyon tanımlamıştır. Bu tipler içinde bulunan Chiari tip 1 malformasyonunu da (CM1) hidrosefali ile ilişkilendirmiştir. Aring ise 1938'de hidrosefalinin eşlik etmediği CM1 olgusu bildirmiştir. İlk büyük CM1 serileri 1960 ve 1970'lerde yayınlanmıştır. Hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir, ancak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansının %1'in biraz altında olduğu hesaplanmıştır (57).

Chiari tip 1 malformasyonu ile çok farklı hastalıkların birlikte görülebileceği bilinir (Tablo I). Bu patolojileri ortaya koymak, CM1 gelişmesine neden olan patofizyolojiyi anlamak yönünden önemlidir. Literatürde şimdiye dek CM1'e eşlik ettiği bildirilen patolojilerin bazıları, örneğin bazı endokrinopatiler, CM1 ile rastlantısal olarak da birlikte olmuş olabilir. Ancak bu özel birliktelikleri rapor eden yayın sayısı arttıkça rastlantısal olmadıkları düşünüldüğü altta yatan patofizyolojik mekanizmalar açıklanmaya çalışılmaktadır (12, 37).

Chiari tip 1 malformasyonuna eşlik eden patolojiler

Önce CM1'in klinik görünümünden oldukları kabul edilebilecek siringomiyeli (SM) ve skolyozdan kısaca bahsedilip sonra CM1'e eşlik edebilen diğer hastalık grupları sıralanacaktır.

I. Siringomiyeli

Siringomiyeli CM1'e eşlik etmekten çok, onun klinik ve patolojik görünümünden biri olarak kabul edilmelidir.

CM1 ile birlikte %30-70 oranında görülür. Omurilik içinde değişen boyutlarda kistik dilatasyona ve omurilik basısına bağlı nörolojik bulgulara neden olur. Milhorat, SM'yi santral kanalla ilişkisine göre komünike ve non-komünike SM olarak sınıflandırmıştır. CM1 ile birlikte non-komünike SM görülür (23).

Chiari malformasyonuna eşlik eden SM'ler hemen daima servikal bölgeden başlar. Tek bir boşluk veya septumlara ayrılmış olarak görülebilir. Septumların SM'nin yüksek basınçlı olmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür (23).

Siringomiyeli çocuklarda klinikte kendini sıklıkla skolyoz ile gösterirken, erişkinlerde ağrı ve disosiyasyon duyu kusuruna (ağrısı duyusunun kaybı ve dokunma, pozisyon ve vibrasyon duyusunun korunması) neden olur. Klinik seyir yavaşdır, ancak boyun fleksiyonu veya öksürükle tetiklenen akut başlangıç olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca herhangi bir ön nörolojik belirti olmaksızın ani başlangıçlı, 4.ventrikül dilatasyonu ile görülen CM1 ve SM olgusu da bildirilmiştir (59).

Siringomiyelinin tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemlidir. Klinik ve radyolojik kötüleşme görülen olgularda, %70 oranında düzelme sağladığı için, cerrahi tedavi önerilir (59). SM patogenezinde birden fazla neden ve mekanizma rol oynuyor olabilir, dikkatli bir değerlendirme ile gerçek neden bulunup ona yönelik tedavi uygulanması gereklidir. Örneğin, SM ve servikal spondiloz ya da disk hernisine bağlı servikal epidural bası sık olarak birlikte saptanır.

Bu olgularda SM'nin hangi patolojiye bağlı geliştiğinin iyi değerlendirilmesi gerekir. SM ve servikal stenozla birliktelik gösteren bir CM1 olgusunda, önden yaklaşımla servikal spondilozun neden olduğu basının giderilmesinin SM'nin tedavisini sağladığı bildirilmiştir (4).

Tablo I: Chiari Tip 1 Malformasyonuna Eşlik Eden Patolojiler

Chiari Tip 1 malformasyonuna eşlik eden patolojiler
I. Siringomiyeli
II. Skolyoz
III. Diğer Durumlar
A- Kafa içi yer kaplayan ve kafa içi basıncını artıran durumlar
1- Hidrosefali
2- Kafa içi yer kaplayan lezyonlar: <i>Arka çukur araknoid kistleri</i>
3- Transvers sinüs stenozu
B- Arka çukur hacmini azaltan patolojiler
1- Kraniosinostoz
2- Hiperostoz <i>Paget Hastalığı</i> <i>Osteopetroz</i> <i>Kemik mineral eksikliği</i> <i>Kemik displazileri</i>
3- Endokrinopatiler: <i>Büyüme hormonu yetersizliği</i> <i>Akromegali</i> <i>Akondroplazi</i> <i>Hipogonadotropik hipogonadizm</i>
C- Kraniovertebral bileşke anomalileri
<i>Baziler invajinasyon</i> <i>Atlantoaksiyal dislokasyon</i> <i>Atlasın oksipitalizasyonu</i> <i>Klippel Feil sendromu</i>
D- Nörokutanöz sendromlar:
<i>Nörofibromatozis Tip 1</i> <i>Klippel Trenaunay Sendromu</i> <i>Diğer nörokutanöz sendromlar</i>
E- Kalıtsal bağ doku hastalıkları
F- Spina Bifida
G- Kafaiçi hipotansiyon ve edinsel CM1
H- Diğer patolojiler
<i>Morning glory disk anomalisi</i> <i>Semisirküler kanal açıklığı</i> <i>Rubinstein-Taybi Sendromu</i> <i>Kafa tabanının Gorham Hastalığı</i>

II. Skolyoz

Chiari tip 1 malformasyonu ve SM olan olgularda sık olarak skolyoz saptanır. Sadece CM1 olanların %30'unda, eşlik eden SM varlığında %60 oranında skolyoz bulunduğu bildirilmiştir (32). Özellikle 10 yaşından küçük çocuklarda SM'ye bağlı nörojenik skolyoz birlikteliği gözlenir (7). Bu olgularda idiopatik skolyozla karşılaştırıldığında daha yüksek apeksli atipik eğrilik paternleri saptanır. Skolyoz konveksitesinin tonsil fitiklaşmasının daha belirgin olduğu ve SM'nin omurilik içinde laterale daha fazla uzandığı tarafta bulunduğu bildirilmiştir (68). Paravertebral aksiyal kasların motor inervasyonunu omurilikte medial ön boynuz hücreleri sağlar. SM olgularında skolyoz gelişmesi bu hücrelerin SM nedeniyle harabiyetine bağlı olabilir (5).

Hafif bir skolyozu ve beyin sapı basısı bulguları olan çocuklarda foramen magnum dekompresyonu (FMD) ilk tedavi için iyi bir seçenektir. SM'nin skolyoza neden olduğu düşünüldüğü için, tüm olgularda öncelikle CM1-SM tedavisinin gerekli olduğu bildirilmiştir. FMD sonrası skolyozun gidişini gösteren büyük çalışmalar yoktur. Bazı küçük serilerde CM1 dekompresyonu sonrası skolyozun ilerlemesinin durduğu bildirilmiştir (30, 45), ancak ek olarak spinal füzyon cerrahisi gerektiğini bildiren çalışmalar da vardır (15, 16, 55).

Farklı serilerde FMD sonrası skolyozlu hastaların %20-70'inde eğrilğin ilerlemeye devam ettiği, %20-74 olguda ise dekompresyon sonrası stabil hale geldiği bildirilmiştir (2, 7, 32, 48). Cobb açısı 20 dereceden az olan olgularda FMD uygulanması, tedavi için çoğu zaman yeterliyken, 20 dereceden fazla eğrilği olanlarda genellikle dekompresyona ek olarak skolyoza yönelik girişim gerekmektedir (32). Yayınlarda spinal enstrümantasyon ve füzyon cerrahisi gerektiren hastaların, CM1 tanısı aldıklarında, diğer skolyozlu gruba göre daha ileri yaşta ve skolyoz açılarının daha geniş olduğu bildirilmiştir (20). Attenello ve ark., 12 yaşından büyük olmanın, Cobb açısının 50 dereceden büyük olmasının, skolyozun torakolomber bileşkede bulunmasının, FMD sonrası SM'de gerileme olmamasının skolyozun ilerlemesi açısından risk faktörleri olduğunu belirtmiştir (2).

Skolyozla birlikte olan olgularda CM1 ve SM tedavisi sırasında yapılan laminektomiler deformitenin ilerlemesine neden olabilir. Batzdorf ve ark. (5) FMD sırasında C1 laminektomiye ek servikal laminektomi ve SM için iki seviyeden fazla torakal laminektomi yapılan tüm olgularda deformite geliştiğini bildirmiştir. CM1-SM cerrahi tedavisinde yumuşak doku ve kemiğe minimal zarar verilmesi, gerekli olgularda arka bağ kompleksi sağlam bırakılacak şekilde hemilaminektomi yapılması, total laminektomi yapılacaksa da, özellikle bileşkeler düzeyinde, enstrümantasyonla desteklenmesi en uygun cerrahi tedavi seçenekleridir (5).

Chiari tip 1 malformasyonunun sonucu olarak kabul edilebilecek bu iki patoloji dışında CM1'e eşlik eden diğer patolojileri sınıflandırmak bir anlatım kolaylığı sağlayacaktır (Tablo I).

III. A-Kafa içi yer kaplayan ve kafa içi basıncını artıran durumlar

1-Hidrocefali

Chiari tip 1 malformasyonlu hastalarda tanı konduğunda %4-18 oranında hidrocefali görülür (37). Tubbs ve ark. (60) 1989-2010 yılları arasında taradıkları 500 CM1 olgusunda hidrocefalinin %9,8 oranında eşlik ettiğini bildirmişlerdir.

Klasik görüşe göre hidrocefalinin belirgin olduğu CM1 olgularında tedavi önceliği hidrocefaliye verilmelidir. Bu amaçla BOS şant ameliyatları veya endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV) uygulanabilir ve çoğu olguda FMD'ye gerek kalmayabilir. Krayenbuhl (31), 22 hastalık bir seride ventriküloatrial şant sonrası 20 hastanın belirtilerinin gerilediğini, Ogilvy ve Borges (47) VP şant sonrası semptomatik iyileşmenin yanısıra MRG'de servikal SM'nin küçüldüğünü bildirmişlerdir. Hastaları şanta bağımlı olmaktan kurtarmak için ETV uygulanması da düşünülebilir. Nishihara ve ark. (46) ETV sonrası CM1-SM bulgularının düzeldiğini bildirmiştir. Hayhurst ve ark. (21) ise ETV sonrası %33 hastada sonradan FMD gerekmele birlikte, SM'nin %83 oranında küçüldüğünü rapor etmişlerdir. Aynı yazarlar ETV'nin hidrocefalili hastalarda kalıcı bir iyileşme sağladığını ve büyük oranda FMD'ye ihtiyaç duymayacaklarını bildirmiş, FMD'nin ancak ETV'nin başarısız kaldığı olgularda uygulanmasını önermiştir (21). Ancak CM1'de prefontan sisternanın kapalı olduğu olgularda ETV'nin kontrendike olabileceği bildirilmiştir (21, 37, 59).

Bu yayınların ve klasik görüşün aksine, Deng ve ark. (11) hidrocefali ile birlikte olan 33 CM1 olgusunda ilk girişim olarak FMD uygulanmış, olguların hiçbirinde girişim sonrası hidrocefalide artış izlenmemiş ve tüm olgularda klinik düzelme saptamıştır. Yazarlar bu nedenle eğer hastada kafaiçi basınç artışını düşündüren bulgular yoksa hidrocefaliye yönelik girişime gerek olmadığını belirtmişlerdir.

2- Kafa içi yer kaplayan lezyonlar

Konjenital hastalıklar dışında yer kaplayan lezyonlar kazanılmış lezyonlar olarak CM1 ile birliktelik gösterebilir (37).

Arka çukur araknoid kistleri

Literatürde dev retroserebellar (24) veya supraserebellar (3) araknoid kistle birlikte tonsil fıtıklaşması ve SM saptanan olgular bildirilmiştir. Burada SM gelişmesinde esas mekanizmanın klasik CM1'de olduğu gibi foramen magnumdan BOS çıkışının engellenmesi olduğu belirtilmiştir (24). Bu hastalarda primer tedavi altta yatan patolojiyi ortadan kaldırarak BOS geçişine izin vermek ve foramen magnumdaki sıkışıklığı rahatlatmak olmalıdır. Tedavi için arka çukur dekompresyonu ile birlikte kistoperitoneal şant veya endoskopik kist fenestrasyonu uygulanabilir.

3-Transvers sinüs stenozu

Transvers sinüs stenozu kafaiçi basınç artışıyla yüksek oranda birliktelik gösterir. CM1'li hastalarda da, foramen magnumda BOS akımının bozulmasına bağlı olarak kafaiçi basınç artabilir. Saindane ve ark. (52) CM1 olgularında, tek

ya da iki yanlı transvers sinüs stenozunun kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir. Yine aynı çalışmada transvers sinüs stenozu saptanan CM1 olgularında pitüiter düzleşme de istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur (52).

B-Arka çukur hacmini azaltan patolojiler

1-Kraniosinostoz

Chiari tip 1 malformasyonlu olgularda kraniosinostoz ilk olarak Saldino ve ark. (53) tarafından bildirilmiştir. CM1'de saptanan kraniosinostoz tipi en sık, tüm kraniosinostozların %1'ine tekabül eden lambdoid sütürün erken kapanmasıdır. Kraniosinostozun eşlik ettiği olgularda doğum esnasında CM1 yoktur, çünkü lambdoid sütür henüz kapanmamıştır. Lambdoid sinostoz soliter olabileceği gibi, Crouzon, Apert, Pfeiffer ve Kleeblattschädel gibi sendromların bir parçası olarak da görülebilir. Crouzon sendromlu hastaların %70'inde ve Pfeiffer sendromlu hastaların %50-82'sinde CM1 saptanır (37). Sıklık ve ciddiyet derecesi sütürlerin kapanma zamanıyla uyumludur. Bu sendromlarda CM1 gelişmesinde hidrocefali, venöz hipertansiyon ve eşlik eden konjenital beyin anomalilerinin etkili olduğu düşünülmüştür (25, 37, 58).

Lambdoid sinostoz dışında kafatasının ön kısmındaki sütürlerin kapanmasının da CM1 ile birlikteliği bildirilmiştir. Tubbs ve ark. (62) trigonosefali bulguları yapmayan hafif metopik 'belirginleşme' ile birlikte %30 oranında CM1 görüldüğünü rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada sendromik olmayan tek sütür sinostozlarında %5,6 oranında CM1 saptandığı bildirilmiştir. Bu grupta sadece iki tip sinostoz görülmüştür: Beş hastada sagittal sütür ve 2 hastada koroner sütür sinostozu. Tonsil fıtıklaşmasının 6-12 mm olduğu bu olguların hiçbirinde CM1 ile ilgili belirti ortaya çıkmamış ve buna yönelik girişim gerekmemiştir (36).

Hwang ve ark. (22) CM1 etyopatogenezinde kraniosinostozun özel bir formu olan intraokspital sinkondrozisi suçlamıştır. Oksipital kemik 6 adet segment ve aralarında pek çok sinkondrozis ve sütürlerden oluşan karmaşık bir yapıdır. Hwang ve ark. (22) göre bu segmentlerin gelişimindeki herhangi bir bozukluk arka çukur ve foramen magnum malformasyonuna ve arka çukur içeriğiyle kemik yapı arasında orantısızlığa sebep olur. Neticede arka intraokspital sinkondrozisin erkenden kapanması, küçük arka çukura ve serebellar tonsillerin aşağıya sarkmasına, sonuçta CM1 gelişmesine yol açar.

2-Hiperostoz

Hiperostoz arka çukuru etkilediğinde CM1 gelişmesine neden olabilir. Kafa tabanında anormalliklerle birlikte arka çukur hacminin azalması ve tonsil fıtıklaşması görülür. Bu bölgeyi tutan hiperostoz değişik hastalık gruplarında ortaya çıkabilir:

Paget hastalığı

Aşırı kemik yapım hızıyla birlikte kemik deformasyonu ve kemikte kalınlaşmanın görüldüğü Paget hastalığı kafa tabanında kalınlaşmaya ve arka çukur hacminde azalmaya

neden olabilir. Paget hastalığında CM1 görülebileceği bildirilmiştir (37).

Osteopetroz

Osteopetroz, iskelet sisteminin nadir görülen kalıtsal hastalığıdır. Otozomal dominant geçiş gösteren hastalık, geç çocukluk veya erişkin yaşta görülür. Uzun kemik kırıkları, omur arka arkasında kırık, skolyoz, kalçada veya herhangi bir kemikte osteoartrit, dental apse veya mandibuler osteomyelit, omurga osteosklerozuyla birlikte sandviç omurga, iliak kanatlarda kemik içinde kemik görüntüsü ortaya çıkabilir. Kafatasında kalınlaşma ve kranyal foramenlerin daralmasına bağlı nörolojik bulgular görülebilir. Osteopetroziste arka çukur kemiklerinde aşırı kalınlaşmanın CM1'e yol açabileceği bildirilmiştir (9, 13).

Kemik mineral eksikliği

Ailevi D vitamini dirençli raşitizmde CM1 yüksek oranda görülür ve arka çukurda kemik kalınlaşmasıyla ilişkilidir. Bu hastalıkta düşük serum fosfatına bağlı kemik büyümesi ve kafatası kalınlaşması söz konusudur. Pek çok çalışmada ailevi hastalık dışında vitamin eksikliğine bağlı raşitik hastalarda arka çukur hacminde azalma saptanmamışsa da, Kuether ve Piatt (33) bu olgularda foramen magnum darlığına bağlı olarak CM1 gelişebildiğini bildirmiştir.

Kemik displazileri

Kranyometafizyal displazide erken yaşta ilerleyici hiperostoz, kafa ve yüz kemiklerinde skleroz ve tübüler kemiklerin metafizlerinin anormal şekillenmesi söz konusudur. Bu hastalıkta da, diğer hiperostoz olgularında olduğu gibi, anormal kemik oluşumu ve ilerleyici kalınlaşma CM1 gelişmesine neden olur. CM1 ile otozomal resesif ve otozomal dominant kranyometafizyal displazi bağlantısı bildirilmiştir (10, 56). Spondiloepifizyal displazide de arka çukur ve kafatabanı kalınlaşması görülür (37).

Chiari tip 1 malformasyonu ile bağlantı olduğu bildirilen diğer hiperostotik bozukluklar Camurati-Engelmann hastalığı (ilerleyici diafizyal displazi), otozomal dominant osteoskleroz ve sklero-ostozdur (37).

3-Endokrinopatiler

Büyüme hormonu yetersizliği

Büyüme hormonu yersizliğinde %5-20 oranında CM1 görüldüğü rapor edilmiştir. Çocuklarda fizyolojik mekanizma, arka çukurun yetersiz gelişmesi sonucu tonsil fıtıklaşmasıdır. Arka çukurda belirgin bir hacim azalmasından çok, kemik yapıların gelişmemiş olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara somatotropin verilmesinin tonsil fıtıklaşmasında azalma ve SM ilerlemesinde stabilizasyon sağladığı bildirilmiştir (18).

Akromegali

Aşırı kemik büyümesi, arka çukur kemiklerinin kalınlaşması ve hiperostozla giden akromegali de CM1 gelişmesine yol açabilir (18, 37).

Akondroplazi

Akondroplazik hastalarda küçük, sığ arka çukurla birlikte CM1 rapor edilmiştir (18, 37).

Hipogonadotropik hipogonadizm

Bir çalışmada, CM1-SM ve hidrosefali ile birlikte sekonder amenore saptanmış, olgunun hipofizi normal bulunmuştur. Bu olguda, ETV ile hidrosefalinin tedavisinin amenoreyi düzelttiği bildirilmiştir (35). Olasılıkla CM1'e eşlik eden hidrosefalinin hipotalamohipofizer aksı bozarak hipogonadotropik hipogonadizme sebep olduğu düşünülmüştür. Hidrosefalide endokrin disfonksiyon daha önce de literatürde tanımlanmış olup, erken veya geç puberta, primer veya sekonder amenore ile birlikte görülebilir. Hidrosefaliye yönelik cerrahi tedavi sonrası hipotalamo-hipofizer aksın 1-50 aylık bir zaman aralığında düzeldiği bildirilmiştir (35).

C- Kraniovertebral bileşke anomalileri

Klasik CM1'in, doğum öncesi bir nedenle primer paraaksiyal mezodermde bir yetersizlik sonucu arka çukurun yeterince gelişmemesine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülür (39). Üst servikal kemikler ve kraniovertebral bileşke de aynı mezodermal dokudan geliştiği için üst servikal kemikleri tutan anomalilerin CM1 ile birlikte sık görülmesi şaşırtıcı değildir. Küçük arka çukur ve ona eşlik eden baziler invaginasyon ve diğer atlantookspitoaksiyal bozukluklar primer paraaksiyal mezodermal yetersizliğin birincil sonucuyken, tonsil fıtıklaşması arka çukurun küçük olmasına bağlı ortaya çıkan ikincil bir sonuçtur.

Bu bölgede çok farklı kemik anomalileri görülebilirse de, burada en sık görülenler kısaca ele alınacaktır.

Baziler invaginasyon

Kranyovertebral bileşkede en sık görülen kemik anomalisi baziler invaginasyondur. CM1'e ait klinik ve radyolojik bulguları dokümanete etmek için yapılan 60 hastalık bir prospektif kohort çalışmada, CM1'de görülen baziler invaginasyon oranı %12 olarak rapor edilmiştir (26). Bir başka seride bu oran %14,2 olarak bildirilmiştir (29).

Baziler invaginasyonun eşlik ettiği CM1 olgularında sadece FMD uygulanmasının kötü sonduruma yol açtığını bildiren çalışmalar vardır (69). Bu olgularda, kraniovertebral bileşkede instabilite olduğu ve dekompresyona stabilizasyonun eklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Kim ve ark. (28) tarafından CM1 ve baziler invaginasyonun görüldüğü 11 olgulu bir seride FMD, oksipitoservikal redüksiyon ve arkadan iyi sonuç rapor edilmiştir.

Bazı yazarlar da önce, önden dens rezeksiyonu ile dekompresyon ve ardından arkadan stabilizasyon yapılmasını önerir. Transoral dens rezeksiyonu ekstansiyon pozisyonunda yapıldığı için ameliyat sırasında beyin sapına olan basının azaldığı ve dekompresyonun daha güvenle yapıldığı belirtilmiştir (42, 69). Zileli ve ark. CM1 ve baziler invaginasyonu olan 9 olguda bu şekilde kombine yaklaşım uygulamış ve olguların 8'inde nörolojik düzelleme sağlandığını bildirmiştir (69). Klekamp ve

ark. (29) ise baziler invaginasyonu olan ancak önden basısı olmayan olgularda standart FMD'nin yeterli olduğunu, önden basısı olanlarda arkadan dekompresyona stabilizasyon eklenmesi gerektiğini, sadece çok ileri derecede önden basısı ve beyin sapı bası bulguları olan olguların önden dekompresyon gerektirdiğini belirtmiştir.

Atlantoaksiyal dislokasyon

Chiari tip 1 malformasyonu ile birlikte atlantoaksiyal dislokasyon (AAD) görülebileceği bildirilmiştir. Behari ve ark. (6) 39 olgulu bir CM1 ve AAD serisi yayınlamıştır. Bu olgularda diğer CM1 olgularından farklı olarak yüksek oranda motor defisit, spastisite, arka kolon bulguları ve sfinkter kusuru saptanmıştır. Yazarlar olguların 11'inde dislokasyonun redükte edilebildiğini ve redüksiyon sonrası arkadan stabilizasyonun tedavide yeterli olduğunu, oysa redükte edilemeyen olgularda önden dekompresyonla birlikte arkadan stabilizasyon uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Yine bu serinin ilginç bir bulgusu C0-C1 (atlasın oksipitalizasyonu) ve C2-3 doğumsal füzyonun yüksek oranda bulunmasıdır. Redükte edilebilen AAD'li grupta sırasıyla %45,4 ve %27,2; redükte edilemeyen grupta %85,7 ve %32,1 oranında atlas oksipitalizasyonu ve C2-3 füzyon saptanmıştır. Menezes ve ark. da (41) 100 olgulu CM1 ve AAD serisinde redükte olabilmeyen olgulara arkadan dekompresyon ve stabilizasyon, redükte edilemeyenlere önden veya ön-yandan dekompresyon ve arkadan stabilizasyon yapılmasını önermişlerdir.

Nörolojik bulguları belirgin olan ve hareketle artan boyun ağrısı ön planda olan CM1 olgularında AAD'den kuşulanılmalı ve dinamik grafilerle aranmalıdır. Kranyovertebral bileşke yan düz grafilerinde atlas-dens mesafesinin 9 yaşından küçük hastalarda 5mm'den, daha büyük hastalarda 3 mm'den fazla olması AAD için tanı koydurucudur (6).

Atlasın oksipitalizasyonu

Atlasın oksipitalizasyonu CM1'de, özellikle baziler invaginasyonu da olan olgularda sık görülür (6). CM1 ile birlikte görüldüğünde öksürük nöbeti, ortopne ve santral uyku apnesi gibi beyin sapı bası bulgularının atlas oksipitalizasyonu olmayan CM1 olgularından daha sık görüldüğü bildirilmiştir (38).

Klippel Feil sendromu

CM1 olgularında Klippel Feil görülme oranları %3,3-5 olarak bildirilmiştir (26, 60, 63). Sık olarak birlikte görülmeleri nedeniyle bu iki duruma neden olan genetik bozukluğun ortak olabileceği düşünülmüştür (40). Ayrıca yukarıda belirtildiği gibi, üst servikal bölgede görülen Klippel-Feil sendromunun AAD ile sık olarak birlikte olduğu bildirilmiştir (6). Olasılıkla Klippel-Feil sendromu nedeniyle bir segmentteki hareket azalması komşu segmentlerde aşırı yüklenme sonucu AAD gelişmesine neden olmaktadır.

D- Nörokutanöz sendromlar

Nörofibromatozis Tip 1

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) veya von Recklinghausen hastalığı en sık görülen nörokutanöz sendrom olup otozomal

dominant geçiş gösterir. Çeşitli kutanöz stigmata, nörolojik bulgular ve tümör gelişimine eğilim ile karakterizedir. CM1 ile birlikteliği en sık bildirilen nörokutanöz sendromdur (14). Santos-Garcia ve ark. (54) toplumda CM1 prevalansını 3700'de 1, NF1 prevalansını 1/4,500-1/6,700 olarak bildirmiş ve her ikisinin birlikte görülebilme olasılığını 1:16,650,000-1:24,790,000 olarak hesaplamıştır. Oysa iki hastalığın çok daha sık bir arada bulunduğu bildirilmektedir. Hara ve Arakawa (19) CM1 olgularının %5'inde-NF1 bulunduğunu rapor etmiştir. Tubbs ve ark'nın (64) retrospektif bir çalışmada, CM1 tanısı konan çocuk hastaların %5,4'ünde NF1, NF1 tanısı konan çocuk hastaların %8,6'sında CM1 saptanmıştır. Ancak NF1 nedeniyle incelenip retrospektif olarak CM1 saptanan olguların hiçbiri CM1'e ait klinik belirti ve bulgu göstermemiş ve buna yönelik tedavi gerektirmemiştir.

Her iki hastalıkta spina bifida, hidrosefali ve meningoşel gibi merkezi sinir sistemi lezyonlarının ve skolyoz, makrosefali ve sfenoid displazi gibi kemik lezyonların sıklığı aralarındaki bağlantının rastlantısal olmadığını düşündürmektedir. Olasılıkla NF1'de görülen mezodermal defekt, arka çukur gelişmesini durdurmakta ve CM1 gelişmesine neden olmaktadır. Bu nedenle iki hastalığın ortak bir genetik kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (40). NF1'li hastalarda 17q11.2 gen mutasyonu, dokuların anormal proliferasyonuna ve sonuçta ektodermal ve mezodermal displazilere ve çeşitli tümör oluşumuna neden olmaktadır. Bir genetik çalışmada haplo yetersizlik gösteren SUZ12 genine sahip farelerin tonsil fitiklaşması dışında, spina bifida, genişlemiş beyin sapı ve oksipital kortikal değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Bu klinik özellikler genişlemiş tektumla alakalı olarak düşünülmüş ve Chiari malformasyonları ile kısmen klinik benzerlik gösterdiği ifade edilmiştir. Miro ve ark. (40) SUZ12 proteinini kodlayan gen ve NF1 arasında bağlantı olduğunu, SUZ12 ve NF1 geninin kromozom 17 üzerinde yerleştiğini; NF1'li hastaların çoğunda SUZ12'yi de kapsayacak şekilde daha geniş genomik delesyonlar gösterecek nokta mutasyonlar olduğunu rapor etmişlerdir. İki hastalığın bağlantısıyla ilgili genetik çalışmalar devam etmektedir. Şu anki bulgular eşliğinde NF1'li tüm hastalarda MRG ile CM1 varlığının araştırılması önerilir.

Klippel Trenaunay Sendromu

Klippel Trenaunay Sendromu yenidoğanlarda 1/27,500 oranında görülür. Genellikle alt ekstremitelerde venöz, lenfatik ve komşu yumuşak dokunun ve kemiğin hipertrofiyle birlikte kapiler bozuklukların gözlemlendiği tek taraflı kompleks vasküler malformasyonla karakterizedir. İyi gidişli olmakla birlikte ilerleyici bir hastalıktır. Tedavi belirtilere yöneliktir ve komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Kardiyovasküler, muskuloskeletal, gastrointestinal veya nörolojik doğumsal anormalliklerle birlikteliği rapor edilmiştir (37). CM1 ve Klippel Trenaunay Sendromu nadiren birlikte görülür. Literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir. Klippel Trenaunay Sendromuyla ilgili olabilecek kutanöz lezyonlar saptandığında CM1 ile ilgili nörolojik bulgular varsa tanı için MRG yapılması önerilir (37).

Diğer nörokutanöz sendromlar

LEOPARD sendromu, blue rubber bleb nevus sendromu, dev konjenital melanositik nevus, fakomatozis pigmentovaskularis Tip II, akantozis nigrans ve Waardenburg sendromu, benign örümcek nevus benzeri telenjektazi ve yüzeysel ülserlerle karakterize makrosefali-kutis marmorata telenjektazi gibi bazı nadir nörokutanöz sendromlarla birlikte CM1 görüldüğü bildirilmiştir. Bu birliktelikler çok nadir olduğu için rastlantısal olabileceği de düşünülmüştür (37).

E- Kalıtsal bağ doku hastalıkları

Bazı bağ doku hastalıkları ile CM1 arasında bağlantı bildirilmiştir. Klasik CM1 normal büyüklükteki serebellumun sığ ve az gelişmiş oksipital kemiğe sığmadığı küçük arka çukur ile yani "kranyal daralma" mekanizması ile açıklanır. Buradaki esas patolojinin primer paraaksiyal mezoderm yetersizliğine bağlı oksipital somitlerin az gelişmesi olduğu düşünülmüştür. Bazı doğumsal bağ doku hastalıklarının da arka çukurun küçük kalmasına neden olarak CM1 gelişmesine zemin hazırladığı bilinir (65). Oysa başka bazı bağ doku hastalıklarında görülen CM1 olgularında mekanizma "kranyal çökme (settling)" olarak açıklanmıştır. Bu hastalarda oksipital kemik ve arka çukur hacmi normaldir, ancak oksipital-atlantal-aksiyal eklemlerde sorun vardır. Bu olgularda "kranyal daralma" mekanizmasıyla açıklanan bağ doku hastalıkları grubunda saptanmayan farklı bir genetik etiyoloji ortaya konmuştur. Bu hastalık grubunda kolajen, elastin ve fibrilin gibi hücrelerarası matriks elemanlarının defektleri söz konusudur (65).

Kalıtsal bağ doku hastalıkları içinde toplumda en sık görülen ikisi Ehlers-Danlos Sendromu ve Marfan Sendromudur ve toplumda 1/5,000-1/10,000 oranında buldukları bildirilmiştir (37, 50). Bu iki hastalığın ve grupta bulunan ve daha nadir görülen diğer hastalıklar olan VACTERL (vertebral, anal, kardiyak, trakeoözofajial fistula, renal limb sendromu), akondroplazi, osteogenesis imperfekta, osteopetrosis ve Noonan Sendromunun ve TGFβ1 veya TGFβ2 mutasyonlarıyla birlikte aortanın agresif anevrizmalarının da görüldüğü yeni tanımlanan bağ doku hastalıklarının CM1'e eşlik edebildikleri rapor edilmiştir (43).

Klasik CM1 tanılı hastalarla kıyaslandığında, beraberinde kalıtsal bağ doku hastalıkları olan CM1 olgularında bulantı, kusma, boğazda daralma hissi, nefes almada güçlük, uyku apnesi, çarpıntı, yüzde ağrı, çift görme ve bayılma gibi alt beyin sapı belirtileri daha yüksek sıklıkta görülmüştür. Artan derecede Lhermitte arazi, Raynaud fenomeni, alt atımlı nistagmus, baş çevirmeye sersemlik hissi, supraventriküler taşikardi, postural ortostatik taşikardi sendromu, ortostatik hipotansiyon, mitral valv prolapsusu da daha sık saptanır. Bu olguların Karnofsky Performans Skalası klasik CM1 olgularından daha düşük bulunmuştur (43).

Kalıtsal bağ doku hastalıklarıyla birlikte olan CM1 hastalarında en belirgin radyolojik bulgu baziler impresyonla birlikte %71 oranında görülen en az 3 mm'lik retroodontoid pannustur. Bu bulgu klasik CM1 olgularında %11 oranında bildirilmiştir (43). Retroodontoid pannus görünümü kalıtsal

bağ dokusu hastalıkları dışında romatoid artrit, kronik atlantoaksiyal subluksasyon, kaynamamış odontoid kırıkları, os odontoideum, gut, psödogut, villonodüler sinovit ve Forestier Hastalığında da gözlenir. Pannus gelişmesinden sorumlu mekanizmanın atlantoaksiyal eklem hareketini sınırlayan ve destekleyen bağların hasarı, odontoidin artan hareketiyle birlikte atlantoaksiyal eklem aşırı hareketliliği ve atlantoaksiyal subluksasyonla birlikte transvers, alar ve apikal bağların yırtılması olduğu öne sürülmüştür. Retroodontoid pannus oluşumunda atlantoaksiyal instabilitenin esas rolü oynadığının göstergesi, atlantoaksiyal veya oksipitoservikal füzyon sonrası çoğu zaman pannusun kaybolması veya küçülmesidir (43).

Bu grup hastalıkta değişen derecelerde kranyoservikal instabilite bulunması tedavi şeklini de etkiler. Prospektif bir gözlem çalışmasında klasik CM1 olgularıyla ve kalıtsal bağ doku hastalıklarıyla birlikte olan CM1 olguları arasında sırt üstü yatarken kranyoservikal bileşke ölçümlerinde bir fark olmadığı, oysa oturur pozisyondayken bağ doku hastalığı olanlarda oksipitoatlantoaksiyal kompleksin aşırı hareketli olduğu ve kranyal çökme bulguları ortaya çıktığı saptanmıştır (43). Servikal traksiyonla veya hastayı supin pozisyona geri döndürmekle bazion-dens aralığının düzeliyor oluşu, bu hasta grubunda oksipitoatlantoaksiyal komplekste belirgin kemik ve kırık harabiyeti ekarte ettirir (43).

Bu olgularda sadece FMD başarısız kalmaktadır (43). Arkadan stabilizasyon, veya baziler impresyonun belirgin olduğu durumlarda anteroposterior kombine yaklaşım önerilir (29,69).

F- Spina Bifida

Chiari tip 2 malformasyonu her zaman açık spina bifida ile birlikte dir. Bazı CM1 olgularında ise kapalı spina bifida birlikteliği bildirilmiştir. Valentini ve ark. (66), 110 hastalık bir gergin omurilik sendromu serisinde %6 oranında CM1 saptamıştır. Özellikle lipomiyelomeningosele ile CM1 birlikteliği bildirilmiştir. Lipomeningomiyelosele bağlı olarak intrauterin yaşamda kafa içindeki nöral dokunun ve BOS'un normale göre azalmayla birlikte beyin ve kafatasında büyümeyi sağlayan iç basıncın azalarak küçük ve az gelişmiş arka çukura neden olduğu ileri sürülmüştür (61).

Royo-Salvador ve ark. (51) CM1 ve SM patofizyolojinde gergin omurilik sendromunun rol oynayan mekanizma olabileceği teorisini ortaya atmıştır. Yazarlar omuriliğin anormal gerilmesine bağlı olarak beyin sapının aşağı çekildiğini ve CM geliştiğini düşünmüşler, bu nedenle CM1 tedavisi için gergin omuriliğin giderilmesinin gerektiğini belirtmişlerdir. Ancak alt seviyelerden uygulanan traksiyonun omurilikte 4 seviyeyi etkileyebileceğini, daha yukarıdaki seviyelerin bundan etkilenmediğini gösteren bir deneysel çalışma vardır (17).

G- Kafaiçi hipotansiyon ve edinsel CM1

Spontan kafaiçi hipotansiyon BOS basıncının 60 mm H₂O'dan az olması ve oksipital baş ağrısı ile tanımlanır

(50). Özellikle torakal bölgeden olan BOS fistülü nedeniyle kafaiçi hipotansiyon ikincil olarak gelişir. BOS fistülünün hafif travmalar, lomber ponksiyon gibi işlemler ya da dural kesenin doğuştan zayıflığı (Marfan sendromu vb) sonucu gelişebileceği bildirilmiştir. BOS fistülünün yerini tespit için miyelografi sonrası bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG dışında radyoizotop sisternografi uygulanabilir (50).

Bu hastalarda klasik CM1'den farklı olarak MRG'de tonsil fıtıklaşması yanında venöz genişlemeye ikincil tipik pakime-ningeal boyanma gözlenir. Diğer bulgular ise prepontin ve prekiyazmatik sisternaların daralması, subdural effüzyon, ventriküllerin küçülmesi ve spinal meningeal divertiküllerdir (50). Girişim öncesi ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkınca artan baş ağrısı gibi belirtilerle kuşkulunup gerekli incelemelerin yapılması, gereksiz FMD yapılmasını önleyebilir. Tedavi BOS sızıntısı olan bölgeye epidural kan yaması uygulanması, tekrarlayan kan yamaları ile kontrol altına alınamayan olgularda açık girişimle duranın onarılmasıdır (50).

H- Diğer patolojiler

Morning glory disk anomalisi

Nadir görülen bir optik sinir displazisi olup çeşitli nörovasküler anomalliklerle bağlantısı gösterilmiştir. Bu anomaliye sahip çocuklarda diğer konjenital sorunları araştırmak için yapılan beyin görüntüleme ve anjiyografik tetkiklerde eşlik eden CM1 izlenmiştir (1).

Semisirküler kanal açıklığı

Bu hastalıkla CM1 birlikteliği yüksek oranda görülmüştür. Bu konudaki ilk çalışma Kuhn tarafından yapılmış ve olguların %23'ünde CM1 saptanmıştır (34). CM1 en sık (%83) arka kanal açıklığı ile birlikte görülür. Hatta iki yanlı arka semisirküler kanal açıklığı olan olguların hepsinde CM1 saptanmıştır.

Rubinstein-Taybi sendromu

Bu sendrom cAMP bağlayıcı proteinle ilgili 16p13.3'te yerleşimli CREBBP haplotip yetersizliği saptanan nadir görülen bir hastalıktır. CM1 ile birliktelik bildirilen olgu sunumları vardır (27, 44, 49, 67). Rubinstein-Taybi Sendromlu olguların küçük bir alt grubunda komşu genler de etkilenir. CM1 ile birlikteliğin de bu şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir (67).

Kafa tabanının Gorham hastalığı

Gorham hastalığı veya 'kaybolan kemik hastalığı' kemiğin osteolizisiyle giden, nadir görülen kemik lenfanjiyomatozisiyle karakterize bir durumdur. Sporadik olarak ve genelde çocukluk ve ilk gençlik çağında gözlenir. Altta yatan esas patoloji kesinleşmemiş olmakla birlikte, kemik yıkımı ve yerini fibröz dokunun alması, kemik içindeki damar yapılarının destrüktif proliferasyonu söz konusudur. Bu hastalığın teşhisi yanlış konabilir veya gözden kaçabilir. Olguların %3'ünde kafatabanı tutulumu bildirilmiştir. Bu durumda hastalığa CM1 eşlik edebilir. Kafatabanı yumuşaması ve tekrar şekillenmesinin kranyovertebral bileşke anatomisini etkileyerek buna neden olduğu düşünülmüştür. Kafatabanı tutulan olgularda ayrıca kulak çınlaması, sağırılık ve otore ortaya çıkabilir. Serum

alkalen fosfatı yüksek bulunabilir. BT ile hastalıklı kemik, MRG ile anjiyogenez ve yumuşak doku değerlendirilir. Sagittal MRG'de hastalıkla ilgili olarak kafa tabanında artmış intensite ve kontrast tutulumu gözlenir. Tanıda radyoizotop kemik taramada kemik destrüksiyonunun olduğu alanlarda 'soğuk' veya azalmış tutulum olması tanı koydurucudur (8).

Bu hastalıklar dışında kafatasında hemihipertrofi ile seyreden Beckwith-Wiedemann Sendromu, hemihipertrofi ve büyüme hormonu yetersizliğiyle birlikte giden Costello Sendromu, Williams-Beuren Sendromu, kistik fibrozis, Pierre-Robin Sendromu, Fabry Hastalığı, Kabuki Sendromu, situs inversus gibi hastalık ve durumlarda olgu sunumları şeklinde nadiren CM1 birlikteliği bildirilmiştir (37).

KAYNAKLAR

1. Arlow T, Arepalli S, Flanders AE, Shields CL: Morning glory disc anomaly with Chiari type I malformation. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 30: 51, 2014
2. Attenello FJ, McGirt MJ, Atiba A, Gathinji M, Dato G, Weingart J, Carson B, Jallo GI: Suboccipital decompression for Chiari malformation-associated scoliosis: Risk factors and time course of deformity progression. J Neurosurg Pediatr 1: 456-460, 2008
3. Bahuleyan B, Rao A, Chacko AG, Daniel RT: Supracerebellar arachnoid cyst - A rare cause of acquired Chiari I malformation. J Clin Neurosci 14: 895-898, 2007
4. Ball JR, Little NS: Chiari malformation, cervical disc prolapse and syringomyelia-always think twice. J ClinNeurosci 15: 474-476, 2008
5. Batzdorf U, Khoo LT, McArthur DL: Observations on spine deformity and syringomyelia. Neurosurgery 61: 370-378, 2007
6. Behari S, Kalra SK, Kiran Kumar MV, Salunke P, Jaiswal AK, Jain VK: Chiari I malformation associated with atlanto-axial dislocation: Focussing on the anterior cervico-medullary compression. ActaNeurochir (Wien) 149 (1): 41-50, 2007
7. Colombo LF, Motta F: Consensus conference on Chiari: A malformation or an anomaly? Scoliosis and other orthopaedic deformities related to Chiari 1 malformation. Neurol Sci 32 Suppl 3: 341-343, 2011
8. Coulter IC, Khan SA, Flanagan AM, Marks SM: Chiari malformation associated with Gorham's disease of the skull base. Clin Neurol Neurosurg 116: 83-86, 2014
9. Curé JK, Key LL, Goltra DD, VanTassel P: Cranial MR imaging of osteopetrosis. AJNR Am J Neuroradiol 21: 1110-1115, 2000
10. Day RA, Park TS, Ojemann JG, Kaufman BA: Foramen magnum decompression for cervicomedullary encroachment in craniometaphyseal dysplasia: Case report. Neurosurgery 41: 960-964, 1997
11. Deng X, Wu L, Yang C, Tong X, Xu Y: Surgical treatment of Chiari I malformation with ventricular dilation. Neurol Med Chir (Tokyo) 53, 847-852, 2013
12. deSouza RM, Zador Z, Frim DM: Chiari malformation type I: Related conditions. Neurol Res 33: 278-284, 2011

13. Dlouhy BJ, Menezes AH: Osteopetrosis with Chiari I malformation: Presentation and surgical management. *J Neurosurg Pediatr* 7: 369-374, 2011
14. Dooley J, Vaughan D, Riding M, Camfield P: The association of Chiari type I malformation and neurofibromatosis type 1. *Clin Pediatr (Phila)* 32: 189-190, 1993
15. Eule JM, Erickson MA, O'Brien MF, Handler M: Chiari I malformation associated with syringomyelia and scoliosis: A twenty-year review of surgical and nonsurgical treatment in a pediatric population. *Spine* 27: 1451-1455, 2002
16. Ghanem IB, Londono C, Delalande O, Dubousset JF: Chiari I malformation associated with syringomyelia and scoliosis. *Spine* 22: 1313-1317, 1997
17. Goldstein F, Kepes JJ: The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. *J Neuropathol Exp Neurol* 25: 654-666, 1966
18. Gupta A, Vitali AM, Rothstein R, Cochrane DD: Resolution of syringomyelia and Chiari malformation after growth hormone therapy. *Childs Nerv Syst* 24: 1345-1348, 2008
19. Hara H, Arakawa H: Coexistence of neurofibromatosis 1 and Chiari type I malformation: An unusual association. *J Dermatol* 32:34-37, 2005
20. Haroun RI, Guarnieri M, Meadow JJ, Kraut M, Carson BS: Current opinions for the treatment of syringomyelia and chiari malformations: Survey of the pediatric section of the american association of neurological surgeons. *Pediatr Neurosurg* 33:311-317, 2000
21. Hayhurst C, Osman-Farah J, Das K, Mallucci C: Initial management of hydrocephalus associated with Chiari malformation Type I-syringomyelia complex via endoscopic third ventriculostomy: An outcome analysis. *J Neurosurg* 108: 1211-1214, 2008
22. Hwang HS, Moon JG, Kim CH, Oh SM, Song JH, Jeong JH: The comparative morphometric study of the posterior cranial fossa: What is effective approaches to the treatment of Chiari malformation type 1? *J Korean Neurosurg Soc* 54: 405-410, 2013
23. Işık N: Chiari malformasyonları ve siringomiyeli. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 23(2):185-194, 2013
24. Joshi VP, Valsangkar A, Nivargi S, Vora N, Dekhne A, Agrawal A: Giant posterior fossa arachnoid cyst causing tonsillar herniation and cervical syringomyelia. *J Craniovertebr Junction Spine* 4: 43-45, 2013
25. Kanavaki A, Jenny B, Hanquinet S: Chiari I malformation associated with premature unilateral closure of the posterior intraoccipital synchondrosis in a preterm infant. *J Neurosurg Pediatr* 11: 658-660, 2013
26. Khan AA, Bhatti SN, Khan G, Ahmed E, Aurangzeb A, Ali A, Khan A, Afzal S: Clinical and radiological findings in Arnold Chiari malformation. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 22: 75-78, 2010
27. Kim SH, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS. A case of Rubinstein-Taybi Syndrome with a CREB-binding protein gene mutation. *Korean J Pediatr* 53: 718-721, 2010
28. Kim LJ, Rekate HL, Klopfenstein JD, Sonntag VK: Treatment of basilar invagination associated with Chiari I malformations in the pediatric population: Cervical reduction and posterior occipitocervical fusion. *J Neurosurg* 101: 189-195, 2004
29. Klekamp J: Chiari I malformation with and without basilar invagination: A comparative study. *Neurosurg Focus* 38 (4): E12, 2015
30. Kontio K, Davidson D, Letts M: Management of scoliosis and syringomyelia in children. *J Pediatr Orthop* 22: 771-779, 2002
31. Krayenbuhl H: Evaluation of the different surgical approaches in the treatment of syringomyelia. *Clin Neurol Neurosurg* 77: 111-128, 1975
32. Krieger MD, Falkenstein Y, Bowen IE, Tolo VT, McComb JG: Scoliosis and Chiari malformation Type I in children. *J Neurosurg Pediatr* 7: 25-29, 2011
33. Kuether TA, Piatt JH: Chiari malformation associated with vitamin D-resistant rickets: case report. *Neurosurgery* 42: 1168-1171, 1998
34. Kuhn JJ, Clenney T: The association between semicircular canal dehiscence and Chiari type I malformation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136: 1009-1014, 2010
35. Kumar SS, Chumas P, Peckham D, Guthrie A, Murray RD: Hypogonadotropic hypogonadism: A consequence of Chiari-I malformation. *Pituitary* 13:183-185, 2010
36. Leikola J, Koljonen V, Valanne L, Hukki J: The incidence of Chiari malformation in nonsyndromic, single suture craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 26: 771-774, 2010
37. Loukas M, Shayota BJ, Oelhafen K, Miller JH, Chern JJ, Tubbs RS, Oakes WJ: Associated disorders of Chiari Type I malformations: A review. *Neurosurg Focus* 31 (3): E3, 2011
38. Mangubat EZ, Wilson T, Mitchell BA, Byrne RW: Chiari I malformation associated with atlanto-occipital assimilation presenting as orthopnea and cough syncope. *J Clin Neurosci* 21: 320-323, 2014
39. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 50: 29-55, 1981
40. Markunas CA, Soldano K, Dunlap K, Cope H, Asiimwe E, Stajich J, Enterline D, Grant G, Fuchs H, Gregory SG, Ashley-Koch AE: Stratified whole genome linkage analysis of Chiari type I malformation implicates known Klippel-Feil syndrome genes as putative disease candidates. *PLoSOne* 8 (4): e61521, 2013
41. Menezes AH: Primary craniovertebral anomalies and the hindbrain herniation syndrome (Chiari I): Data base analysis. *Pediatr Neurosurg* 23: 260-269, 1995
42. Menezes AH, VanGilder JC: Transoral-transpharyngeal approach to the anterior craniocervical junction. Ten-year experience with 72 patients. *J Neurosurg* 69: 895-903, 1988
43. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, McDonnell NB, Francomano CA: Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and Chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* 7: 601-609, 2007

44. Miro X, Zhou X, Boretius S, Michaelis T, Kubisch C, Alvarez-Bolado G, Gruss P: Haploinsufficiency of the murine polycomb gene *Suz12* results in diverse malformations of the brain and neural tube. *Dis Model Mech* 2: 412–418, 2009
45. Muhonen MG, Menezes AH, Sawin PD, Weinstein SL: Scoliosis in pediatric Chiari malformations without myelodysplasia. *J Neurosurg* 77: 69-77, 1992
46. Nishihara T, Hara T, Suzuki I, Kirino T, Yamakawa K: Third ventriculostomy for symptomatic syringomyelia using flexible endoscope: Case report. *Minim Invasive Neurosurg* 39: 130–132, 1996
47. Ogilvy CS, Borges LF: Treatment of symptomatic syringomyelia with a ventriculoperitoneal shunt: A case report with magnetic resonance scan correlation. *Neurosurgery* 22: 748–750, 1988
48. Ono A, Numasawa T, Wada K, Yokoyama T, Takeuchi K, Suetsuna F, Ueyama K, Toh S: Surgical outcomes of foramen magnum decompression for syringomyelia associated with Chiari I malformation: Relation between the location of the syrinx and body pain. *J Orthop Sci* 15:299-304, 2010
49. Parsley L, Bellus G, Handler M, Tsai AC: Identical twin sisters with Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari malformations and syrinx. *Am J Med Genet A* 155: 2766–2770, 2011
50. Puget S, Kondageski C, Wray A, Boddaert N, Roujeau T, DiRocco F, Zerah M, Sainte-Rose C: Chiari-like tonsillar herniation associated with intracranial hypotension in Marfan syndrome. Case report. *J Neurosurg* 106: 48-52, 2007
51. Royo-Salvador MB, Solé-Llenas J, Doménech JM, González-Adrio R: Results of the section of the filum terminale in 20 patients with syringomyelia, scoliosis and Chiari malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 147: 515-523, 2005
52. Saindane AM, Bruce BB, Desai NK, Roller LA, Newman NJ, Biousse V: Transverse sinus stenosis in adult patients with Chiari malformation type I. *Am J Roentgenol* 203: 890-896, 2014
53. Saldino RM, Steinbach HL, Epstein CJ: Familial acrocephalosyndactyly (Pfeiffer syndrome). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 116: 609–622, 1972
54. Santos-García D, Cabanillas M, Suárez-Dono I, Monteagudo B, de la Fuente-Fernández R, Suárez-Amor O: Type 1 neurofibromatosis and Arnold-Chiari malformation. *Actas Dermosifiliogr* 100: 820-822, 2009
55. Sengupta DK, Dorgan J, Findlay GF: Can hindbrain decompression for syringomyelia lead to regression of scoliosis? *Eur Spine J* 9: 198-201, 2000
56. Sewell MD, Akram H, Wadley J: Foramen magnum decompression and expansile duroplasty for acquired Chiari type I malformation in craniometaphyseal dysplasia. *Br J Neurosurg* 22: 83-85, 2008
57. Speer MC, Enterline DS, Mehlretter L, Hammock P, Joseph J, Dickerson M, Ellenbogen RG, Milhorat TH, Hauser MA, George TM: Chiari type I malformation with or without syringomyelia: Prevalence and genetics. *J Genet Couns* 12: 297–311, 2003
58. Strahle J, Muraszko KM, Buchman SR, Kapurch J, Garton HJ, Maher CO: Chiari malformation associated with craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 31 (3): E2, 2011
59. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Nishibayashi M, Hirata K: Dilated fourth ventricle on brain computed tomography scan in the diagnosis of Chiari I malformation with syringomyelia. *Intern Med* 47: 185-186, 2008
60. Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, Chern JJ, Wellons JC 3rd, Rozzelle CJ, Blount JP, Oakes WJ: Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr* 7: 248-256, 2011
61. Tubbs RS, Bui CJ, Rice WC, Loukas M, Naftel RP, Holcombe MP, Oakes WJ: Critical analysis of the Chiari malformation Type I found in children with lipomyelomeningocele. *J Neurosurg* 106: 196-200, 2007
62. Tubbs RS, Elton S, Blount JP, Oakes WJ: Preliminary observations on the association between simple metopic ridging in children without trigonocephaly and the Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg* 35: 136–139, 2001
63. Tubbs RS, McGirt MJ, Oakes WJ: Surgical experience in 130 pediatric patients with Chiari I malformations. *J Neurosurg* 99: 291-296, 2003
64. Tubbs RS, Rutledge SL, Kosentka A, Bartolucci AA, Oakes WJ: Chiari I malformation and neurofibromatosis type 1. *Pediatr Neurol* 30: 278-280, 2004
65. Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, Macaya A: Chiari malformation type I: A case-control association study of 58 developmental genes. *PLoS One* 8: e57241, 2013
66. Valentini LG, Selvaggio G, Visintini S, Erbetta A, Scaioli V, Solero CL: Tethered cord: Natural history, surgical outcome and risk for Chiari malformation 1 (CM1): A review of 110 detethering. *Neurol Sci* 32 Suppl 3: S353-356, 2011
67. Wójcik C, Volz K, Ranola M, Kitch K, Karim T, O'Neil J, Smith J, Torres-Martinez W: Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari type I malformation caused by a large 16p13.3 microdeletion: A contiguous gene syndrome? *Am J Med Genet A* 152A: 479-483, 2010
68. Wu T, Zhu Z, Sun X, Yan H, Zheng X, Qian B, Zhu F, Chu W, Cheng JC, Qiu Y: Is curve direction correlated with the side of dominant displacement of cerebellar tonsil and syrinx deviation in thoracic scoliosis secondary to Chiari malformation type I and syringomyelia? *Stud Health Technol Inform* 176: 286-290, 2012
69. Zileli M, Cagli S: Combined anterior and posterior approach for managing basilar invagination associated with type I Chiari malformation. *J Spinal Disord Tech* 15: 284-289, 2002