

Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud

92. MALFORMACIONES COMPLEJAS DE LA CHARNELA CRÁNEO-CERVICAL EN ADULTOS

Las malformaciones de charnela cráneo-cervical incluyen una serie de problemas, la mayoría congénitos, desarrollados en fases tempranas del desarrollo embrionario, que afectan a la unión cráneo-cervical. Estas malformaciones incluyen diferentes tipos de alteraciones del hueso occipital y de las primeras vértebras cervicales, que pueden comprometer la función de las estructuras neurales subyacentes. Dentro de estas malformaciones las más conocidas son las malformaciones de Chiari. Los epónimos malformación de Chiari y de Arnold-Chiari han sido utilizados como sinónimos para definir a una serie de estas anomalías congénitas que tienen como común denominador la ectopia de las amígdalas del cerebelo por debajo del foramen magnum (FM). La malformación de Chiari tipo 1 (MC-1), se define por la herniación de las amígdalas del cerebelo al menos 3 mm por debajo del foramen magnum. Sin embargo, la experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico y la mejora en las técnicas de neuroimagen han demostrado que algunos casos de MC-1 presentan un descenso de las estructuras del tronco del encéfalo y/o del vermis por debajo del FM, lo que se ha definido como malformación de Chiari 1.5 (MC-1.5). La malformación de Chiari tipo 2 (MC-2) presenta como característica diferencial una disrafia a distintos niveles raquídeos. Entre un 30-60% de los pacientes con una MC-1 o MC-1.5 sintomática, tanto en adultos como en la edad pediátrica, y un porcentaje menos definido de los pacientes con una MC-2 y de una malformación compleja presentan una cavidad siringomiélica asociada. Un porcentaje variable de estos pacientes también presenta hidrocefalia secundaria que requerirá un tratamiento específico. El CSUR se debe centrar en este último tipo de pacientes, así como en las malformaciones de Chiari 1.5 y 2, con descenso del tronco del encéfalo y con frecuencia senos venosos anómalos, que requieran un abordaje de la fosa posterior. Cuando estos pacientes presentan, además, tres o más anomalías óseas de la charnela cráneo-cervical, tales como asimilación del atlas al occipital, disrafia del arco posterior del atlas, odontoides retrocurva, invaginación basilar o platibasia, entre otras, también pueden ser secundarias a procesos sindrómicos como la acondroplasia, síndrome de Noonan, síndrome de Kabuki o las mucopolisacaridosis en los niños o formas graves de artritis reumatoide o psoriásica en los adultos, en cuya evolución se compromete de forma progresiva la unión cráneo-cervical, tanto en sus dimensiones como en su estabilidad.

Los pacientes con malformaciones complejas requieren un manejo clínico distinto y a menudo de más de un procedimiento quirúrgico que combina la descompresión cráneo-cervical con sistemas de fijación externos o internos de la unión cráneo-cervical (los pacientes pueden requerir procedimientos quirúrgicos sobre la fosa posterior, abordajes transnasales, transorales y/o transmaxilares, artrodesis occipito-cervicales o cualquier combinación de las técnicas anteriores, dependiendo del tipo de malformación y de las características anatómicas y repercusiones neurológicas de cada paciente). Estos abordajes requieren la participación obligatoria de varias especialidades (cirugía maxilofacial, pediatría, neurología, rehabilitación, genética, logopedia, ORL, etc.).

El diagnóstico de estas malformaciones también requiere un enfoque multidisciplinar que involucra a especialidades tales como la neurorradiología, neurología, neurofisiología clínica, neurocirugía, expertos en disfagia, cuidados intensivos, cirugía maxilofacial, rehabilitación neurológica y un personal de enfermería con competencias específicas en esta patología. Es importante que se ofrezca a estos pacientes una asistencia integral de elevada calidad, organizada mediante Unidades y consultas monográficas. Además, cuando procede, de una **asistencia transversal** en el seguimiento de los pacientes cuando pasan de la edad pediátrica a la edad adulta.

Con las limitaciones impuestas por la falta de un registro internacional, las malformaciones de la charnela cráneo-cervical, en sus diferentes versiones, constituyen patologías muy poco frecuentes. La baja prevalencia de estas patologías hace que la mayoría de las instituciones en España tengan un volumen reducido de estos pacientes, lo cual no permite el volumen suficiente para la formación de especialistas en estos tipos de malformaciones. Todos los aspectos anteriores avalan la conveniencia de constituir un CSUR específico para tratar a estos pacientes.

Clasificación Orphanet y CIE-10 de las patologías que se incluirían en este CSUR:

Patología-ORPHA	CIE-10
ORPHA:268882- Malformación de Arnold-Chiari tipo I*	G93.5
ORPHA:1136- Malformación de Arnold-Chiari tipo II*	Q07.0*
ORPHA:85436- Artritis psoriásica juvenil	L40.54
ORPHA:79213- Mucopolisacaridosis (MPS)	E76.**
ORPHA:15- Acondroplasia	Q77.4
ORPHA:648- Síndrome de Noonan	Q87.1
ORPHA:2322-Síndrome de Kabuki	Q89.8*
ORPHA:98249 (Grupo de trastornos) Síndrome de Ehlers-Danlos**	Q79.6

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos de la enfermedad de que se trate (incidencia y prevalencia).</p>	<p>La prevalencia estimada en España de estas entidades es la siguiente (datos obtenidos de: http://www.orpha.net):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Malformaciones de Chiari sintomáticas y complejas congénitas: < 1/2.000 individuos ▪ Formas graves de Mucopolisacaridosis (MPS) que en su evolución comprometerán la charnela cráneo-cervical: desconocida, se estiman cifras muy inferiores a 1/2.000 individuos ▪ Formas graves de procesos artríticos con destrucción progresiva de las estructuras óseas y ligamentosas de la charnela cráneo-cervical (impresión basilar, inestabilidad atlantoaxial y subluxaciones subaxiales): desconocida, estimamos <1/2.000 individuos ▪ Síndrome de Noonan: desconocida, se estima 1/2500 nacidos vivos ▪ Síndrome de Kabuki: 1-9/100.000 ▪ Acondroplasia: 1-9/100.000
---	--

	<p>* Se incluyen en estos grupos aquellos pacientes que presentan alteraciones anatómicas adicionales a la propia MC, por las que se pueden introducir en la definición presentada al inicio de este documento. Debe considerarse que Orphanet no tiene un código específico para este tipo de malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical.</p> <p>** Síndrome de Ehlers-Danlos incluye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la fragilidad de los tejidos conectivos blandos que resultan en manifestaciones generalizadas de la piel, los ligamentos, las articulaciones, la vasculatura y/o los órganos internos. El espectro clínico es altamente variable, desde leve hiperlaxitud cutánea y articular hasta discapacidad física grave y complicaciones vasculares potencialmente mortales. En el contexto de este CSUR se incluyen aquellos casos en los que existe una inestabilidad de la charnela cráneo-cervical.</p>
--	--

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia, para la atención de las malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical en adultos

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada de malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical en adultos 	<p>- 18 procedimientos neuroquirúrgicos complejos* sobre la charnela cráneo-cervical realizados en pacientes adultos (>14 años) en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.</p> <p><i>* Se definen como procedimientos complejos: cirugía sobre una malformación de Chiari con descenso del tronco del encéfalo (Chiari 1.5 o Chiari tipo 2), compresión odontoidea u otras anomalías óseas concomitantes, reintervenciones de este tipo de malformación, estenosis importantes de la unión cráneo cervical ligadas a artritis, acondroplasia,</i></p>
--	---

<p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<p><i>mucopolisacaridosis, síndromes de Noonan o de Kabuki e inestabilidad cráneo-cervical grave (ver definición al inicio del documento).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para neurocirugía, neurología, medicina física y rehabilitación - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad. - La Unidad participa en publicaciones en este campo. - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyen todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar, quedando reflejado en las correspondientes actas. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. - La Unidad tiene un Programa de formación continuada en malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro. - La Unidad tiene un Programa de formación en malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria. - La Unidad tiene un Programa de formación en malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo...). - Recomendable disponer de un Programa Paciente Experto con la finalidad de potenciar el autocuidado, la corresponsabilidad y la autonomía de la persona. El Paciente Experto es aquella persona afectada por una enfermedad crónica que es capaz de responsabilizarse de
---	---

	<p>su propia enfermedad y autocuidarse, identificando los síntomas, respondiendo ante ellos y adquiriendo herramientas para gestionar el impacto físico, emocional y social de la enfermedad. La función del PE tiene los siguientes objetivos: 1) conseguir la implicación y satisfacción de los pacientes, 2) mejorar la calidad de vida, los conocimientos y los hábitos y estilos de vida, 3) fomentar el autocuidado, 4) mejorar el cumplimiento terapéutico, 5) disminuir visitas al médico y al enfermero de familia y 6) disminuir ingresos hospitalarios y visitas a urgencias.</p>
<p>► Recursos específicos del CSUR:</p> <p>- Recursos humanos necesarios para la adecuada atención de las malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical en adultos:</p>	<p>- En el hospital debe existir un Comité de Malformaciones de la Charnela cráneo-cervical con procedimientos normalizados de trabajo (PNT), basados en la evidencia científica, que se reúne periódicamente y que acredita sus decisiones mediante las actas pertinentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en el Comité. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en el citado Comité. <p>- El CSUR tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica y diversas Unidades que colaborarán en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes y actuarán de forma coordinada.</p> <p>La Unidad básica estará formada, como mínimo, por el siguiente personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un coordinador asistencial, que garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad básica y el resto de Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad. - Atención continuada de neurocirugía 24 horas los 365 días del año. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente afecto de una malformación de la charnela cráneo-cervical

Formación básica de los miembros del equipo ^a:

- Resto personal de la Unidad:
 - 2 neurocirujanos, con actividad laboral dirigida al tratamiento de la patología de charnela cráneo-cervical en adultos.
 - 1 médicos especialistas en neurología.
 - 1 neurofisiólogo clínico, con dedicación a monitorización neurofisiológica intraoperatoria.
 - 1 neurofisiólogo clínico con dedicación a trastornos del sueño.
 - 1 radiólogo con dedicación a neuroradiología
 - 1 cirujano máxilo-facial
 - 1 otorrinolaringólogo para pacientes adultos
 - 1 médico rehabilitador
 - 1 anestesta
 - Personal de enfermería entrenado de hospitalización y de quirófano
 - Gestor de casos

- El coordinador de la Unidad debe disponer de experiencia asistencial de 5 años sobre la patología de charnela cráneo-cervical y acreditar un tratamiento previo de más de 100 casos
- Neurocirujanos con experiencia, al menos de 3 años en la atención de patología adulta y que realice un mínimo de 15 procedimientos neuroquirúrgicos anuales de media en los 3 últimos años sobre la charnela cráneo-cervical.
- Anestestas formados en procedimientos de intubación difícil con halos
- Neurofisiólogos clínicos con experiencia de, al menos, 3 años en la atención de patología neurológica (miembros de las Unidades de Potenciales Evocados y de las Unidades de trastornos del sueño).
- Resto de médicos especialistas con experiencia de, al menos, 3 años en la atención de este tipo de pacientes
- Personal de enfermería de hospitalización y quirófano con experiencia en cuidados a pacientes neuroquirúrgicos, y específicamente a los pacientes portadores de sistemas de fijación externos y/o traqueostomías).

- **Equipamiento específico** necesario para la adecuada atención de las malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical en adultos:

- Unidad de hospitalización:
 - Disponibilidad de camas de hospitalización en las que se asegure que los pacientes ingresados, pueden ser monitorizados y controlados 24 horas al día por personal cualificado y con experiencia en el cuidado de prótesis de fijación cráneo-torácicas externas (halos cráneo-torácicos o sistemas de tracción craneal).
- Equipamiento quirúrgico:
 - Instrumental estándar y microquirúrgico específico, incluyendo motores de alta revolución y material de remodelación craneal
 - Motor piezoeléctrico
 - Equipo de fibroscopio para soporte en intubaciones difíciles
 - Microscopio quirúrgico
 - Neuronavegador
 - Aspirador ultrasónico
 - Coagulador bipolar y disponibilidad de radiofrecuencia
 - Material protésico (sistemas de fijación externa o material de instrumentación para fijaciones craneales internas) suficiente para poder solucionar problemas urgentes
- Equipamiento neurofisiológico:
 - Sistema de potenciales evocados de corta y larga latencia para monitorización pre e intraquirúrgica.
 - Equipos de estudio de sueño, ya sea por polisomnografía convencional con registro de video (paciente ingresado) o por estudio del sueño ambulatorio
- Equipamiento neuropsicológico:
 - Batería de test y cuestionarios específicos para la evaluación de los resultados, estados de ansiedad, depresión y calidad de vida de los pacientes.
- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar.

El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades:

- Servicio/Unidad de neurocirugía

<p>► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de las malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical en adultos“:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de anestesia con experiencia en la atención del paciente adulto con patología de la charnela cráneo-cervical (elevada incidencia de necesidad de implementar un protocolo de intubación difícil) - Servicio/Unidad de cuidados intensivos con experiencia en la atención del paciente con patología neurológica - Servicio/Unidad de neurología - Servicio/Unidad de neurofisiología clínica - Servicio/Unidad de oftalmología - Servicio/Unidad de genética - Servicio/Unidad de diagnóstico por imagen con técnicas de neuroimagen, con experiencia en la atención del paciente con patología de la charnela cráneo-cervical y disponibilidad de: <ul style="list-style-type: none"> ▪ TC (con protocolo de baja radiación en el caso de los niños) ▪ Angiografía cerebral. ▪ RM de alta resolución (facilidades y recursos para la sedación de los niños cuando se requiera) - Servicio/Unidad de rehabilitación - Servicio/Unidad de cirugía máxilo-facial con experiencia en el tratamiento quirúrgico de cirugía transoral y transmaxilar para acceder a la charnela cráneo-cervical - Servicio/Unidad de otorrinolaringología con experiencia en la práctica de traqueostomías difíciles (en ocasiones a practicar en pacientes portadores de halos cráneo-torácicos) - Servicio/Unidad de psiquiatría/psicología clínica - Servicio/Unidad de medicina nuclear - Servicio/Unidad de radiología intervencionista -Servicio de trabajadores sociales
<p>► Seguridad del paciente</p>	<p>La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
<p>► Existencia de un sistema de información adecuado:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El hospital, incluida la Unidad de referencia, codifica con la CIE.10.ES y recoge los datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD): <ul style="list-style-type: none"> ▪ La Unidad tiene codificado el RAE-CMBD de alta hospitalaria en el 100% de los casos. - La Unidad dispone de un registro de pacientes con malformaciones de la charnela, que al menos cuenta con los datos recogidos en el RAE-CMBD.

	<p><i>La Unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades que se designen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad debe contar con un protocolo, actualizado y conocido por todos, que incluya procedimientos diagnósticos y terapéuticos y seguimiento de los pacientes. <p>La Unidad mide los siguientes indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad hospitalaria (x 100): definida como toda muerte relacionada con la cirugía o el tratamiento realizado acontecida durante los primeros 30 días después del procedimiento quirúrgico o durante la hospitalización del paciente / Total pacientes intervenidos. - % de reingresos durante el primer mes tras el alta hospitalaria. - % de fístulas de LCR (Pacientes que presentan una fístula de LCR en el periodo postoperatorio / Total pacientes intervenidos en el año). - % de infección (Pacientes que presentan una infección de la herida en el periodo postoperatorio / Total pacientes intervenidos en el año). - % de pseudoartrosis, en caso de artrodesis interna (pacientes que presentan una pseudoartrosis a los 6 meses de la cirugía / Total pacientes a los que se ha realizado una artrodesis interna en el año) - % de consecución de una descompresión adecuada de la charnela cráneo-cervical (pacientes que presentan una correcta cisterna magna después de la cirugía / Total pacientes a los que se ha realizado una descompresiva suboccipital en el año) - % de Pacientes en los que se ha registrado un acontecimiento centinela*: (Pacientes en los que se ha registrado un acontecimiento centinela tras cirugía / Total pacientes intervenidos en la Unidad en el año). Este indicador se proporcionará total y desglosado por tipo de acontecimiento centinela. <p><i>* Acontecimientos centinela: se definen como “acontecimientos adversos poco frecuentes, bien definidos que ocurren independientemente de la enfermedad del paciente”; en general este tipo de</i></p>

	<p><i>acontecimientos reflejan deficiencias en la organización del sistema hospitalario, del servicio o del proceso asistencial, resultando en un resultado adverso para el paciente. La identificación de estos acontecimientos indica la necesidad de efectuar un análisis inmediato del problema, adoptar medidas de mejora y controlar la eficacia de estas medidas. De acuerdo con la Norma ISO 179003, todo evento centinela es un evento adverso que por sus consecuencias reúne unas características que obligan a una completa revisión de qué ha sucedido para evitar que pudiera volver a producirse. Dentro de estos acontecimientos incluimos de forma específica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Olvidarse un cuerpo extraño en el campo quirúrgico</i> - <i>Embolismo aéreo</i> - <i>Otros</i>
--	---

^a *Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.*

^b *Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. Calidad Asistencial.*

Bibliografía:

1. Positional Magnetic Resonance Imaging for People With Ehlers-Danlos Syndrome or Suspected Craniovertebral or Cervical Spine Abnormalities: An Evidence-Based Analysis Health Quality Ontario Ont Health Technol Assess Ser. 2015; 15(13): 1–24. Published online 2015 Jul 1. PMID: PMC4561548
2. Multidetector Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Craniovertebral junction Abnormalities. Rajshree U. Dhadve, Shaileshkumar S. Garge, Pooja D. Vyas, Nirav R. Thakker, Sonali H. Shah, Sunila T. Jaggi, Inder A. Talwar. N Am J Med Sci. 2015 Aug; 7(8): 362–367. doi: 10.4103/1947-2714.163644. PMID: PMC4561442
3. CT and MR imaging of odontoid abnormalities: A pictorial review. Nishchint Jain, Ritu Verma, Umesh C Garga, Barinder P Baruah, Sachin K Jain, Surya N Bhaskar. Indian J Radiol Imaging. 2016 Jan-Mar; 26(1): 108–119. doi: 10.4103/0971-3026.178358. PMID: PMC4813060
4. Pediatric Craniovertebral Junction Surgery. Nobuhito MOROTA. Neurol Med Chir (Tokyo) 2017 Sep; 57(9): 435–460. Published online 2017 Aug 1. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0032. PMID: PMC5638788
5. Somatosensory and brainstem auditory evoked potential in congenital craniovertebral anomaly; effect of surgical management. S Sood, A K Mahapatra, R Bhatia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Jul; 55(7): 609–612. PMID: PMC489175

6. Craniovertebral Junction Instability: A Review of Facts about Facets. Atul Goel. *Asian Spine J.* 2015 Aug; 9(4): 636–644. Published online 2015 Jul 28. doi: 10.4184/asj.2015.9.4.636. PMID: PMC4522459
7. Pediatric bony craniovertebral junction abnormalities: Institutional experience of 10 years. S. S. Kale, Pankaj Ailawadhi, Vamsi Krishna Yerramneni, P. S. Chandra, Rajender Kumar, B. S. Sharma, A. K. Mahapatra. *J Pediatr Neurosci.* 2011 Oct; 6(Suppl1): S91–S95. doi: 10.4103/1817-1745.85721. PMID: PMC3208923
8. Role of dynamic computed tomography scans in patients with congenital craniovertebral junction malformations. Otávio Turolo da Silva, Enrico Ghizoni, Helder Tedeschi, Andrei Fernandes Joaquim. *World J Orthop.* 2017 Mar 18; 8(3): 271–277. Published online 2017 Mar 18. doi: 10.5312/wjo.v8.i3.271. PMID: PMC5359763
9. An Osteological Study of Occipitocervical Synostosis: Its Embryological and Clinical Significance. Radhika Paramesh Mudaliar, Shailaja Shetty, Komala Nanjundaiah, Prathap Kumar J, Jyothi KC. *J Clin Diagn Res.* 2013 Sep; 7(9): 1835–1837. Published online 2013 Sep 10. doi: 10.7860/JCDR/2013/6611.3327. PMID: PMC3809614
10. Effect of craniovertebral decompression on CSF dynamics in Chiari malformation Type I studied with computational fluid dynamics: Laboratory investigation. Svein O. Linge, Kent-A. Mardal, Anders Helgeland, John D. Heiss, Victor Haughton. *J Neurosurg Spine.* Author manuscript; available in PMC 2015 Apr 1. Published in final edited form as: *J Neurosurg Spine.* 2014 Oct; 21(4): 559–564. Published online 2014 Aug 1. doi: 10.3171/2014.6.SPINE13950. PMID: PMC4294272
11. Magnetic Resonance Imaging of the Craniovertebral Junction Ligaments: Normal Anatomy and Traumatic Injury. Anna E. Nidecker, Peter Y. Shen. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016 Oct; 77(5): 388–395. Published online 2016 Aug 16. doi: 10.1055/s-0036-1584230. PMID: PMC5023438
12. Craniovertebral junction lesions: our experience with the transoral surgical approach. Homère Mouchaty, Paolo Perrini, Renato Conti, Nicola Di Lorenzo. *Eur Spine J.* 2009 Jun; 18(Suppl 1): 13–19. Published online 2009 Apr 29. doi: 10.1007/s00586-009-0988-7 PMID: PMC2899606
13. Computer tomography navigation for the transoral anterior release of a complex craniovertebral junction deformity: A report of two cases Junya Miyahara, Yujiro Hirao, Yoshitaka Matsubayashi, Hirotaka Chikuda. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 24: 142–145. Published online 2016 May 19. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.05.030. PMID: PMC4901171
14. Ultra-Rare Syndromes: The Example of Rubinstein–Taybi Syndrome. Silvia Spena, Cristina Gervasini, Donatella Milani. *J Pediatr Genet.* 2015 Sep; 4(3): 177–186. Published online 2015 Sep 28. doi: 10.1055/s-0035-1564571. PMID: PMC4918723
15. A Review of the Diagnosis and Treatment of Atlantoaxial Dislocations. Sun Y. Yang, Anthony J. Boniello, Caroline E. Poorman, Andy L. Chang, Shenglin Wang, Peter G. Passias. *Global Spine J.* 2014 Aug; 4(3): 197–210. Published online 2014 May 22. doi: 10.1055/s-0034-1376371. PMID: PMC4111952

16. Clinical practice: The care of children with Down syndrome. Michel E. Weijerman, J. Peter de Winter. *Eur J Pediatr*. 2010 Dec; 169(12): 1445–1452. Published online 2010 Jul 15. doi: 10.1007/s00431-010-1253-0. PMID: PMC2962780
17. Doctor—patient relationship when dealing with individuals with craniovertebral anomalies. Sunil K Pandya. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2010 Jan-Jun; 1(1): 5–9. doi: 10.4103/0974-8237.65475. PMID: PMC2944855
18. Os Odontoideum: A Comprehensive Clinical and Surgical Review. Fareed Jumah, Saja Alkhdour, Shaden Mansour, Puhan He, Ali Hroub, Nimer Adeeb, Rimal Hanif, Martin M Mortazavi, R. Shane Tubbs, Anil Nanda. *Cureus*. 2017 Aug; 9(8): e1551. Published online 2017 Aug 8. doi: 10.7759/cureus.1551. PMID: PMC5630463
19. Radiographic Evaluation of Bones and Joints in Mucopolysaccharidosis I and VII Dogs After Neonatal Gene Therapy. Ramin Sedaghat Herati, Van W. Knox, Patricia O'Donnell, Marina D'Angelo, Mark E. Haskins, Katherine P. Ponder. *Mol Genet Metab*. Author manuscript; available in PMC 2010 Jan 8. Published in final edited form as: *Mol Genet Metab*. 2008 Nov; 95(3): 142–151. Published online 2008 Aug 15. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.07.003. PMID: PMC2803678
20. Magnetic resonance imaging signal changes of alar and transverse ligaments not correlated with whiplash-associated disorders: A meta-analysis of case–control studies. Quan Li, Hongxing Shen, Ming Li. *Eur Spine J*. 2013 Jan; 22(1): 14–20. Published online 2012 Nov 10. doi: 10.1007/s00586-012-2490-x. PMID: PMC3540323
21. Recognition and management of atlanto-occipital dislocation: improving survival from an often fatal condition. Charles G. Fisher, John C.L. Sun, Marcel Dvorak. *Can J Surg*. 2001 Dec; 44(6): 412–420. PMID: PMC3692674
22. Occipitocervical dissociation—incidence, evaluation, and treatment. Manish K. Kasliwal, Ricardo B. Fontes, Vincent C. Traynelis *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016 Sep; 9(3): 247–254. Published online 2016 Jun 2. doi: 10.1007/s12178-016-9347-6. PMID: PMC4958379
23. Atlanto-occipital dislocation. Graham C Hall, Michael J Kinsman, Ryan G Nazar, Rob T Hruska, Kevin J Mansfield, Maxwell Boakye, Ralph Rahme. *World J Orthop*. 2015 Mar 18; 6(2): 236–243. Published online 2015 Mar 18. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.236. PMID: PMC4363805
24. Pathogenesis and Treatment of Spine Disease in the Mucopolysaccharidoses. Sun H. Peck, Margret L. Casal, Neil R. Malhotra, Can Ficicioglu, Lachlan J. Smith. *Mol Genet Metab*. Author manuscript; available in PMC 2017 Aug 1. Published in final edited form as: *Mol Genet Metab*. 2016 Aug; 118(4): 232–243. Published online 2016 Jun 4. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.002. PMID: PMC4970936
25. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. Robert Walker, Kumar G. Belani, Elizabeth A. Braunlin, Iain A. Bruce, Henrik Hack, Paul R. Harmatz, Simon Jones, Richard Rowe, Guirish A. Solanki, Barbara Valdemarsson. *J Inher Metab Dis*. 2013 Mar; 36(2): 211–219. Published online 2012 Nov 30. doi: 10.1007/s10545-012-9563-1. PMID: PMC3590422
26. Open-Door Maxillotomy Approach for Lesions of the Clivus. Vinod K. Anand, H. Louis Harkey, Ossama Al-Mefty. *Skull base surgery*. 1991 Oct; 1(4): 217–218, 219–225. PMID: PMC1656340

27. Upper cervical injuries – A rational approach to guide surgical management. Andrei F. Joaquim, Enrico Ghizoni, Helder Tedeschi, Brandon Lawrence, Darrel S. Brodke, Alexander R. Vaccaro, Alpesh A. Patel. *J Spinal Cord Med.* March, 2014; 37(2): 139–151. doi: 10.1179/2045772313Y.0000000158. PMID: PMC4066422
28. Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document. 1: Ciaramitaro P, Massimi L, Bertuccio A, Solari A, Farinotti M, Peretta P, Saletti V, Chiapparini L, Barbanera A, Garbossa D, Bolognese P, Brodbelt A, Celada C, Cocito D, Curone M, Devigili G, Erbetta A, Ferraris M, Furlanetto M, Gilanton M, Jallo G, Karadjova M, Klekamp J, Massaro F, Morar S, Parker F, Perrini P, Poca MA, Sahuquillo J, Stoodley M, Talamonti G, Triulzi F, Valentini MC, Visocchi M, Valentini L; International Experts Jury of the Chiari Syringomyelia Consensus Conference, Milan, November 11-13, 2019. *Neurol Sci.* 2022 Feb;43(2):1327-1342. doi: 10.1007/s10072-021-05347-3. PMID: 34129128
29. Diagnosis and treatment of Chiari malformation type 1 in children: the International Consensus Document. Massimi L, Peretta P, Erbetta A, Solari A, Farinotti M, Ciaramitaro P, Saletti V, Caldarelli M, Canheu AC, Celada C, Chiapparini L, Chieffo D, Cinalli G, Di Rocco F, Furlanetto M, Giordano F, Jallo G, James S, Lanteri P, Lemarchand C, Messing-Jünger M, Parazzini C, Paternoster G, Piatelli G, Poca MA, Prabahkar P, Ricci F, Righini A, Sala F, Sahuquillo J, Stoodley M, Talamonti G, Thompson D, Triulzi F, Zucchelli M, Valentini L; International Experts - Jury of the Chiari & Syringomyelia Consensus Conference, “Milan, November 11–13, 2019”. *Neurol Sci.* 2022 Feb;43(2):1311-1326. doi: 10.1007/s10072-021-05317-9. PMID: 34097175.
30. MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JJ, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; Orphanet J Rare Dis. 2019 May 29;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y. PMID: 31142378; PMID: PMC6541999.
31. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Pauli RM. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan 3;14(1):1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6. PMID: 30606190; PMID: PMC6318916.
32. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, Michigami T, Mochizuki H, Ozono K. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):25-42. doi: 10.1297/cpe.29.25. PMID: 32029970; PMID: PMC6958518.