

IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA NA HIDROCEFALIA

Marta Wey-Vieira¹, Denise Pontes Cavalcanti², Vera Lúcia Gil Silva Lopes²

RESUMO - Os objetivos deste estudo foram caracterizar a presença de possíveis quadros de etiologia genética entre portadores de hidrocefalia congênita de etiologia não anteriormente esclarecida e confirmar aqueles com etiologia identificada previamente. A casuística compôs-se de 16 pacientes portadores de hidrocefalia congênita. O protocolo de investigação incluiu anamnese, investigação de história familiar, exame clínico-dismorfológico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de sistema nervoso central, radiografia vertebral simples, cariótipo e estudo dismorfológico. Para análise dos resultados, a casuística foi dividida em dois grupos. O Grupo I (3M:6F) caracterizado por indivíduos com hidrocefalia e sinais clínicos inespecíficos; o Grupo II (7M), em que os indivíduos apresentavam hidrocefalia congênita e sinais sugestivos do espectro da doença L1. Orientação genética específica foi possível em 11 casos. Os resultados demonstram a heterogeneidade etiológica envolvida na hidrocefalia, evidenciando a necessidade de avaliação clínico-dismorfológica como instrumento complementar na investigação dessa condição clínica.

PALAVRAS-CHAVE: hidrocefalia, dismorfologia, aconselhamento genético.

Importance of the clinical genetics evaluation on hydrocephalus

ABSTRACT - The aim of this study was to characterize the possibility of genetic etiology in a group of individuals with congenital hydrocephalus in which the etiology was indeterminate and to confirm that earlier diagnosed. The casuistry was composed by 16 individuals with congenital hydrocephalus. Investigation protocol included anamnesis, familial investigation, physical examination, computerized tomography or magnetic resonance image of head, vertebral column X-ray, karyotype and dysmorphological study. Results were analyzed in two groups. In Group I (3M:9F) was composed by hydrocephalus associated with unspecific signs. Group II (7 males) had findings of spectrum of L1 disease. Genetic counseling could be offered in 11 cases. These results demonstrate the great etiological heterogeneity of congenital hydrocephalus and reinforce the importance of dysmorphology evaluation as an important complementary investigation.

KEY WORDS: hydrocephalus, dysmorphology, genetic counseling.

A hidrocefalia congênita é definida como condição clínica decorrente de distúrbio da circulação do líquido céfalo-raquidiano (LCR) resultando em dilatação ventricular progressiva. Trata-se, portanto, da expressão clínica de algum defeito primário, na maioria das vezes obstrutivo, com significativa heterogeneidade etiológica¹. Trata-se de condição clínica prevalente em diferentes populações, referida como 0,5 a 2,5/1000 nascidos vivos². Em estudo de revisão³, foi encontrada incidência de 0,4 a 0,8/1000 nascimentos, entre nativos e natimortos. As incidências brasileiras registradas pelo Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), incluindo nativos e natimortos com 500g ou mais, variaram de 6,2/10000 a 50,3/10000 nascimentos, de acordo com a região¹. Nos últimos anos, a incidência da hidrocefalia congênita tem mostrado tendência a aumento no

ECLAMC e, em especial em hospitais universitários como é o caso da Maternidade do CAISM (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/UNICAMP). Essa ascensão está fortemente associada ao diagnóstico pré-natal⁴.

Há diversas condições etiológicas determinantes da hidrocefalia congênita. Incluem-se as determinadas por fatores ambientais (teratogênese), associadas a outros defeitos congênitos, genéticos ou não, e as geneticamente determinadas. Considerando a idade de ocorrência e de manifestação para diagnóstico diferencial, merece menção, também, a etiologia perinatal traumática. Do ponto de vista genético-clínico, a hidrocefalia pode ser classificada em *isolada*, ou *associada* a outros defeitos congênitos. As isoladas, em geral, podem ser resultantes ou estar associadas a malformações do sistema nervoso central (SNC), ou a infecções congênitas. Destaca-se, ainda, a hidrocefalia

¹Professora Auxiliária de Ensino, Disciplina de Hereditariedade Médica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Medicina de Sorocaba, Sorocaba SP, Brasil; ²Professor Doutor, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), Campinas SP, Brasil.

Recebido 6 Novembro 2003, recebido na forma final 29 Dezembro 2003. Aceito 23 Janeiro 2004.

Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes - Departamento de Genética Médica FCM / UNICAMP - Caixa Postal 6111 - 13083-971 Campinas SP - Brasil. E-mail: vlopez@fcm.unicamp.br.

decorrente de defeitos de fechamento de tubo neural, no qual a prevenção com ácido fólico tem boa eficácia⁵. Dentre as hidrocefalias associadas a outros defeitos congênitos, pode-se encontrar casos sem definição clínico-etiológica constituindo os polimalformados verdadeiros ou aqueles com uma síndrome dismórfica definida¹.

Dentre as hidrocefalias de etiologia genética, encontram-se as determinadas por anomalias cromossômicas, herança monogênica, com padrões de transmissão do tipo autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao X recessivo⁶. Nessa última categoria, destaca-se o Espectro da Doença L1, a qual, após estudo de ligação, incluiria as três condições clínicas ligadas ao X⁷, a saber: paraplegia espástica ligada ao X (OMIM 312900⁸), síndrome MASA (OMIM 303350⁸) e hidrocefalia ligada ao X com estenose do aqueduto de Sylvius (OMIM 307000⁸). Estas seriam, na verdade, manifestações clínicas variáveis da mesma mutação em Xq28, ou, ainda, poderiam representar mutações diferentes no mesmo *locus*. Um segundo *locus* desta condição em Xq27.3 foi aventado⁹.

No espectro da doença L1, o quadro clínico é bastante variável, sendo descrito desde hidrocefalia grave, resultando em morte perinatal, até retardo mental leve como anomalia única¹⁰. Os principais sinais associados descritos são hidrocefalia, geralmente por estenose de aqueduto de Sylvius, retardamento mental, polegares aduzidos, paraplegia espástica, baixa estatura, lordose lombar acentuada e intensificação dos reflexos tendinosos profundos nos membros inferiores, sendo verificado, também, significativa variabilidade intra e extra-familiar. Existem, também, descrições de expressão sutil em mulheres portadoras do gene, caracterizada por inteligência limitrofe e (ou) polegares aduzidos^{1,3,11-13}. Assim, no sexo feminino, existe a necessidade de exame clínico cuidadoso, dando especial atenção ao *status* mental, fenótipo e sintomas neurológicos. Outro dado interessante sobre o espectro da doença L1 é que, a partir da correlação entre o sítio de mutação e o fenótipo, foi verificado que diferentes pacientes com mutações no mesmo domínio na proteína L1CAM apresentavam fenótipos distintos, tanto do ponto de vista dismórfico quanto de gravidade¹⁰.

Nesse artigo, descrevem-se os resultados obtidos após avaliação genético-clínica de portadores de hidrocefalia congênita previamente avaliados e para os quais as etiologias mais comuns de hidrocefalia já haviam sido afastadas. Este estudo teve como objetivo caracterizar a presença de possíveis quadros de etiologia genética entre portadores de hidrocefalia congênita de etiologia não anteriormente esclarecida e de confirmar aqueles com uma etiologia já identificada previamente.

MÉTODOS

Foram incluídos 16 pacientes portadores de hidrocefalia congênita encaminhados para investigação genético-clínica, sendo 8 casos novos e 8 reavaliados após consulta genética no mesmo serviço, sendo 10 do gênero masculino e 6 do feminino; a idade variou

de 4 dias de vida a 13 anos e 4 meses.

Os critérios de inclusão foram: hidrocefalia congênita ou de desenvolvimento pós-natal precoce, ausência de defeito de fechamento de tubo neural, ausência de anomalias oftalmológicas, ausência de infecção congênita comprovado por meio da investigação de história gestacional e realização de sorologias para sífilis, rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose e herpes, não sendo incluídos os pacientes com imunoglobulina M positiva; além de exame de cariótipo normal em técnica de banda G com resolução de pelo menos 450 bandas por lote haplóide.

Foram excluídos os indivíduos com história reconhecida de anóxia perinatal grave ou qualquer das investigações acima anormais.

Todos os indivíduos participantes foram examinados pessoalmente pelos autores, sendo as informações obtidas diretamente dos responsáveis pelo paciente e transcritas para um protocolo padrão de anamnese, incluindo a confecção de heredogramas conforme estabelecido¹³; além da realização de exame dismórfico¹⁴. No estudo genético-clínico dos casos foi realizada revisão de literatura específica para cada caso.

A investigação complementar constou de exames de imagem do SNC (ultra-som transfontanelar, tomografia computadorizada de crânio, e/ou ressonância magnética de crânio), exames radiológicos de coluna vertebral (cervical, torácica e lombo-sacral) e mãos. Outros exames complementares foram solicitados, quando indicados.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP (no.463/2002).

RESULTADOS

Os indivíduos participantes foram divididos em dois grupos: Grupo I: composto por 9 indivíduos (3 masculinos e 6 femininos) com hidrocefalia sem outros sinais sugestivos do espectro da doença L1 (casos 1 a 9); Grupo II: composto por 7 indivíduos do gênero masculino com hidrocefalia e sinais sugestivos do espectro da doença L1 (casos 10 a 16).

No Grupo I, em três indivíduos existiram ocorrências de fatores pré-natais inespecíficos (febre, infecção urinária); dois indivíduos apresentaram sinais sugestivos de associação VACTERL-H, porém não suficientes para conclusão diagnóstica; dois afetados de gêneros diferentes em uma mesma irmandade, cujos genitores não são consanguíneos; em dois indivíduos não foram detectados elementos suficientes para aventar uma hipótese diagnóstica.

Na avaliação clínico-dismórfica da casuística, observa-se importante heterogeneidade. Nos dois indivíduos que apresentaram, além de hidrocefalia, sinais que podem sugerir a associação VACTERL-H foi observado em um deles, do gênero feminino, atresia de esôfago, cardiopatia e anomalia vertebral, com fusão dos corpos vertebrais de L5 e S1 e de S3 e S4, além da última vértebra mais alargada. O outro, do gênero masculino, além da hidrocefalia, apresentava anomalia renal (agenesia renal à esquerda) e vertebral, com fusão de C6-C7, espinha bifida em T1, T2 e S1, costela cervical à esquerda, irregularidade de alguns corpos vertebrais (últimas vértebras torácicas e primeiras vértebras lombares), além de hemivértebra em

T11 e 11 costelas à esquerda.

Os dois indivíduos da mesma irmandade apresentavam sinais clínicos discretos como macrocefalia com hidrocefalia e fronte abaulada, além do atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.

O Grupo II caracterizou-se por sete indivíduos com sinais sugestivos do espectro da doença L1, sendo que em quatro casos, a história familiar foi positiva (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Grupo I

Sobre os antecedentes gestacionais da amostra analisada, observa-se que, em três indivíduos, há relato de febre ou infecção urinária. Nesses, o período da intercorrência gestacional foi anterior ao da detecção da hidrocefalia, porém não se pode afirmar que exista correlação entre esses dois fatos.

A despeito de diferentes etiologias, a febre materna age como importante agente teratogênico. As manifestações mais frequentes seriam deficiência mental grave, convulsões, hipotonia, microftalmia, hipoplasia da face média, defeitos de fechamento do tubo neural, hipotonia e aumento dos reflexos profundos, além de outros dismorfismos faciais¹⁵⁻¹⁷. Muitos casos de retardo mental idiopático na espécie humana, poderiam ser relacionados à febre materna durante um período gestacional precoce¹⁸. Apesar desses achados, estudos de revisão sobre hipertermia materna gestacional mencionam a hidrocefalia como sinal secundário aos defeitos de fechamento de tubo neural.

Levando-se em conta o quadro de infecção de trato urinário mencionado na história gestacional de dois indivíduos, poderia ser aventada a hipótese de uma relação entre este evento e o quadro clínico apresentado por tais pacientes. A associação de infecção urinária gestacional com paralisia cerebral já foi

mencionada¹⁹. Outros estudos de coorte realizados^{20,21}, relacionam infecção urinária no 3º trimestre com retardo mental, retardo de desenvolvimento pós-natal e morte fetal. Apesar desses achados, não foi referida a presença de hidrocefalia. Por outro lado, a infecção de trato urinário constitui uma das intercorrências gestacionais mais frequentes, na qual a presença de hidrocefalia não costuma estar associada.

O acrônimo VACTERL significa anomalia vertebral, atresia anal, malformações cardíacas, fistula traqueoesofágica, anomalia renal e anomalia de membro (limb), que em geral apresenta baixo risco e recorrência²². Contudo, alguns autores^{23,24} relataram a ocorrência familiar de VACTERL com hidrocefalia (VACTERL-H). Inicialmente, foi considerada a possibilidade de herança autossômica recessiva²⁵, porém, em 1996, foi descrita a ocorrência em dois irmãos do gênero masculino, sugerindo a possibilidade de herança recessiva ligada ao X²⁶. Tal possibilidade foi corroborada pelo relato de uma família com quatro meninos com hidrocefalia, anormalidade de arco radial, anomalia renal, atresia anal, pênis hipoplásico e testículos anormais, além de cardiopatia²⁷. Nesta família, uma prima materna apresentava fistula traqueoesofágica, representando manifestação parcial de uma mulher portadora.

Nos dois indivíduos em questão, considerando que ainda faltam elementos para conclusão diagnóstica e que não existe história familiar ou gestacional relevante, não foi possível uma conclusão. Assim, do ponto de vista clínico, o mais adequado seria a manutenção do seguimento ambulatorial, aguardando a evolução dos pacientes. Do mesmo modo, o aconselhamento genético não pôde ser realizado com precisão.

Outros dois afetados, que são irmãos, de gêneros diferentes,

Tabela 1. Principais dados referentes à avaliação genético-clínica do Grupo II.

Indivíduo	Principais sinais clínicos	Principais dados da história
10	Macrocefalia, baixa estatura	Mãe e irmã com deficiência mental
11	Macrocefalia, nistagmo, alteração da coordenação baixa estatura, polegares adutos	Tio materno e tio-avô materno com hidrocefalia,
12	Braquicefalia, epicanto, braquidactilia, baixa estatura, alteração da coordenação	Não há história familiar digna de nota
13	Macrocefalia, polegares adutos, nistagmo, alteração da coordenação	Não há história familiar digna de nota
14	Macrocefalia, epicanto, nistagmo, alteração da coordenação, polegares adutos	Meio-irmão materno que faleceu com hidrocefalia e doença de Hirschsprung
15	Fronte abaulada, nistagmo, alteração da coordenação, baixa estatura, polegares adutos	Relato de vários casos de hidrocefalia pelo lado materno
16	Macrocefalia, baixa estatura	Sem história familiar

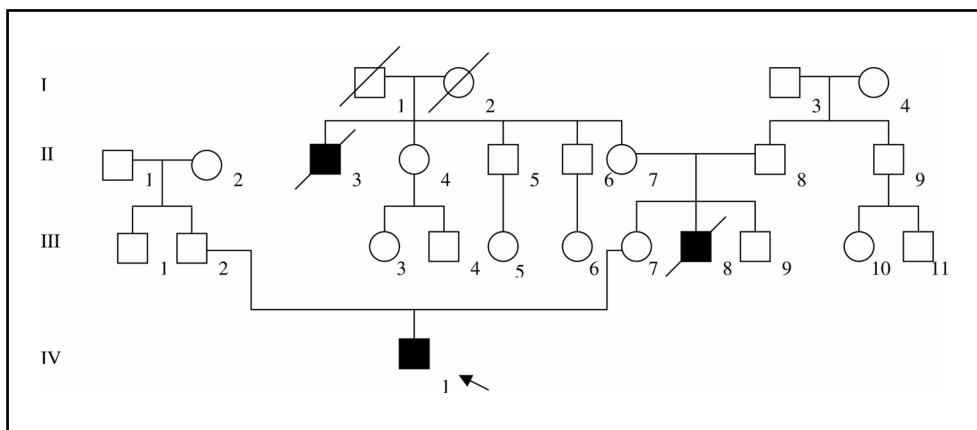


Fig 1. Heredograma do caso 11 evidenciando o padrão de transmissão recessivo ligado ao X.

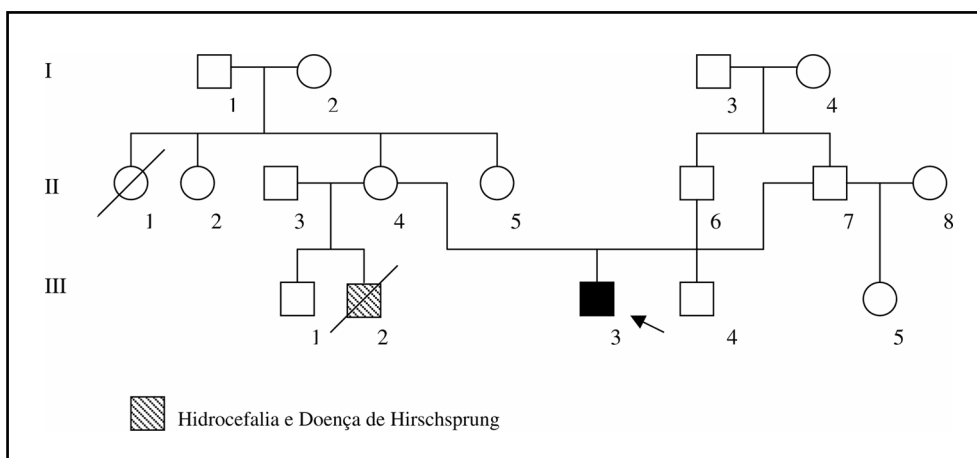


Fig 2. Heredograma do caso 14: observar a presença de meio-irmão com hidrocefalia e Doença de Hirschsprung, sugerindo o espectro da Doença L1.

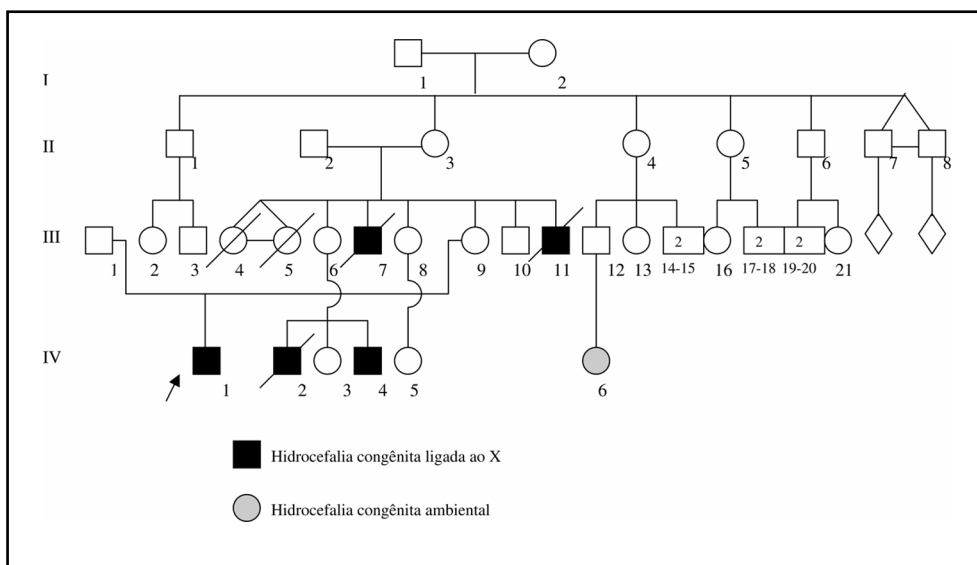


Fig 3. Heredograma do caso 15: recorrência de hidrocefalia congênita caracterizando transmissão recessiva ligada ao X.

apresentam quadro clínico muito semelhante, sugerindo a possibilidade de herança autossômica recessiva ou, ainda, recessiva ligada ao X com expressão em heterozigotas. Em 1982, foi questionada a existência de uma forma autossômica recessiva de hidrocefalia (Optiz, Comunicação Pessoal. In OMIM 236600). Tal fato teve origem na observação de somente uma irmandade na qual irmãos de sexos diferentes apresentavam hidrocefalia. Em amplo estudo²⁸ analisando a ocorrência de hidrocefalia no período de vinte anos, observou-se a possibilidade de herança autossômica recessiva em apenas duas famílias dentre as 91 estudadas, o que poderia reforçar a opinião de Optiz. De todo modo, esse fato não afastaria a possibilidade de um gene autossômico recessivo de baixa frequência, ou ainda, de um modelo de transmissão recessivo ligado ao X com expressão em heterozigotos.

Herança autossômica dominante com expressividade variável (HADV) poderia vir a ser investigada nos genitores²⁹. A possibilidade da existência de um gene contíguo situado no cromossomo 8q12.2-q21.2, que estaria relacionado com hidrocefalia, síndrome BOR (Brânquio-Oto-Renal)³⁰ e síndrome Duane (hidrocefalia e agenesia de músculo trapézio). Assim, na família da presente casuística, seria adequado o exame clínico cuidadoso dos genitores, a fim de verificar a possibilidade desses achados, o que não foi possível. Quanto ao aconselhamento genético, afastando a hipótese de HADV, não está excluída a possibilidade de herança autossômica recessiva, sendo o aconselhamento genético realizado nesse sentido.

Grupo II

Composto por sete indivíduos, o Grupo II incluiu os que apresentaram quadro clínico sugestivo do espectro da doença L1. Destes, além dos sinais relacionados ao quadro de hidrocefalia, destacam-se a baixa estatura, polegares adutos e alteração da coordenação, como sinais sugestivos desta condição clínica. Nos casos 10, 11, 14 e 15 existem fortes indícios de herança ligada ao X, tendo em vista a história familiar (Figs 1, 2 e 3).

Na avaliação do indivíduo 12 observa-se a presença de sinais dismórficos pouco frequentes no espectro da doença L1, como a braquicefalia, as pregas epicânticas, a braquidactilia e sindactilia, além da cardiopatia. Tais sinais sugeriram, inicialmente, a possibilidade de uma cromossomopatia, descartada pelo cariótipo, que resultou normal. Contudo, este paciente apresenta ainda outros sinais dismórficos frequentes no espectro da doença L1, como a dilatação ventricular moderada, os polegares aduzidos, o comprometimento neurológico grave e as alterações de coluna vertebral. Nessa situação seria adequado o seguimento clínico do propósito e de sua família, para se possível, conclusão diagnóstica e a realização do estudo molecular do gene L1CAM.

O paciente 13 não apresenta história familiar relevante; o que parece ser significativo neste caso é o quadro dismórfico, com a presença de sinais tipicamente associados ao espectro da doença L1, como, por exemplo, a macrocefalia com hidrocefalia, polegares aduzidos, alteração da coordenação e nistagmo.

No caso 14 nota-se o óbito de um meio-irmão materno com hidrocefalia e doença de Hirschsprung. Existe uma descrição de um menino com dois anos de idade com quadro da síndrome MASA e doença de Hirschsprung³¹. Mais recentemente, houve sugestão de que a isoforma não-neural da molécula L1 se expressa nas células da cripta intestinal³². Por sua vez, a hipótese de que a molécula L1CAM, por ser uma molécula de adesão celular, pode ser importante para possibilitar as células precursoras ganglionares povoarem o intestino e, portanto, uma mutação no gene L1CAM poderia provocar a aganglionose levando à doença de Hirschsprung³² a ser considerada nesse caso. Considerando essa hipótese, na família em questão, pode-se caracterizar o modo de transmissão ligado ao X.

No indivíduo 15 nota-se a ocorrência de vários casos de hidrocefalia, todos pelo lado materno, sugerindo a herança recessiva ligada ao X, compatível com o espectro da doença L1, que também é sugerido pelo seu quadro clínico.

Nos indivíduos do grupo II, com exceção do caso 16, o aconselhamento genético foi realizado como espectro da doença L1, de etiologia recessiva ligada ao cromossomo X.

O indivíduo 16 apresenta quadro clínico muito sutil, com comprometimento neurológico leve e sem história familiar prévia, porém com imagem tomográfica sugestiva de estenose de aqueduto de Sylvius. Nessa situação, embora o quadro clínico seja frustrante, e o paciente tenha sido mantido em seguimento clínico, o aconselhamento genético foi realizado considerando a hipótese do espectro da doença L1.

CONCLUSÃO

Trata-se, portanto, de uma casuística heterogênea. Nos casos em que houve envolvimento de fatores pré-natais, estes não podem ser relacionados com o quadro clínico. Assim, estudos epidemiológicos futuros poderiam verificar a real importância dos eventos pré-natais detectados nesta casuística na gênese das hidrocefalias.

Por outro lado, em 11 dos 16 indivíduos existiu alguma orientação específica referente ao aconselhamento genético de seus genitores, o que poderia beneficiar, também, outros indivíduos na família, quer estabelecendo risco significativo ou desprezível.

Assim, avaliação clínico-dismorfológica pode ser considerada como um instrumento complementar para investigação de casos de hidrocefalia, com o objetivo de se determinar a etiologia e promover um aconselhamento genético adequado

aos genitores e, eventualmente aos demais familiares interessados. Além disso, o estudo molecular visando à identificação de mutações no gene L1CAM poderia ser de auxílio diagnóstico nos casos aqui investigados, permitindo, se detectadas mutações, aconselhamento genético específico e possibilitando diagnóstico pré-natal. Esse procedimento poderia contribuir, ainda, para o estabelecimento da expressão clínica parcial em heterozigotas.

Agradecimento - As autoras agradecem a colaboração das famílias que concordaram em participar deste estudo.

REFERÊNCIAS

- Salomão M A. Estudo sobre hidrocefalias congênitas em um hospital universitário brasileiro. Dissertação de Mestrado, UNICAMP. Campinas, 2000.
- Vintzileos AM, Ingardia CJ, Nochimson DJ. Congenital hydrocephalus: a review and protocol for perinatal management. *Obst Gynecol* 1983;62:539-549.
- Schrander-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counseling. *Eur J Pediatr* 1998;157:355-362.
- Cavalcanti DP, Salomão MA. Incidência de hidrocefalia congênita e o papel do diagnóstico pré-natal. *J Pediatr*; 2003;79:135-140.
- van der Put NMJ, van Sreaten HWM, Trijbels FJM, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:243-70.
- Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. Familial hydrocephalus of prenatal onset. *Am J Med Genet*; 1994;49:202-204.
- Fryns JP, Spaepen A, Cassiman JJ, van den Berghe H. X linked complicated spastic paraplegia, MASA syndrome and X linked hydrocephalus owing to congenital stenosis of the aqueduct of Sylvius: variable expression of the same mutation at Xq28. *J Med Genet* 1991;28:429-432.
- Online Mendelian Inheritance in man (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIN Number *236680: 2001: Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- Strain L, Gosden CM, Brock DJH, Bonthron DT. Genetic heterogeneity in X-linked hydrocephalus: linkage to markers within Xq27.3. *Am J Med Genet* 1994;54:236-243.
- Fransen E, van Camp G, D'Hooge R, Vits L, Willems PJ. Genotype-phenotype correlation in L1 associated diseases. *J Med Genet* 1998;35:399-404.
- Fryns JP, Schander-Stumpel C, De Die-Smuldeers C, Borghgraef M, van dedr Berghe H. MASA syndrome: delineation of the clinical spectrum at prepubertal age. *Am J Med Genet* 1992;43:402-407.
- Rietschel M, Friedl W, Uhlhaas S, Neugebauer M, Heimann D, Zerres K. MASA syndrome: clinical variability and linkage analysis. *Am J Med Genet* 1991;41:10-14.
- Kaepernick L, Legius E, Higgins J, Kapru S. Clinical aspects of the MASA syndrome in a large family, including expressing females. *Clin Genet* 1994;45:181-185.
- Bennet RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Med Genet* 1995;56:745-752.
- Smith DW, Clarren SK, Harvey MA. Hyperthermia as a possible teratogenic agent. *J Pediatr* 1978;92:878-883.
- Layde PM, Edmonds LD, Erickson JD. Maternal fever and neural tube defects. *Teratology* 1980;21:105-108.
- Pleet H, Graham JM Jr, Smith DW. Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia at four to 14 weeks' gestation. *Pediatrics* 1981;67:785-789.
- Upfold JB, Smith MS. Maternal hyperthermia as a cause of idiopathic mental retardation. *Med Hypotheses* 1988;27:89-92.
- Polivka BJ, Nickel JT, Wilkins JP 3rd. Urinary tract infection during pregnancy: a risk factor for cerebral palsy? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997;26:405-413.
- McDermott S, Callaghan W, Szejbka L, Mann H, Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. *Obstet. Gynecol* 2000;96:113-119.
- McDermott S, Daguise V, Mann H, Szejbka L, Callaghan W. Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections. *J Fam Pract* 2001;50:433-437.
- Quan L, Smith DW. The Vater association, vertebral defects, anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, radial and renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr* 1973;82:104.
- Sujansky E, Leonard B. VACTERL association with hydrocephalus: a new recessive syndrome? *Am J Hum Genet* 1983;35:119A.
- Briad ML, Le Mener, Plauchu H et al. Association VACTERL et hydrocephalie: une nouvelle entite familiale. *Ann. Genet* 1984;27:220-223.
- Wang H, Hunter AGW, Clifford B, McLaughlin M, Thompson D. VACTERL with hydrocephalus: spontaneous chromosome breakage and rearrangement in a family showing apparent sex-linked inheritance. *Am J Med Genet* 1983;47:114-117.
- Froster UG, Wallner SJ, Reusche E, Schwinger E, Rehder. VACTERL with hydrocephalus and branchial arch defects: prenatal, clinical, and autopsy findings in two brothers. *Am J Med Genet* 1996;62:169-172.
- Lomas FE, Dahlstrom JE, Ford JH. VACTERL with hydrocephalus: family with X-Linked VACTERL-H. *Am J Med Genet* 1998;76:74-78.
- Halladay J, Chow CW, Wallace D, Danks DM. X linked hydrocephalus: a survey of a 20 year period in Victoria, Australia. *J Med Genet* 1986; 23:23-31.
- Verhagen WIM, Bartels, RHAM, Fransen E, van Camp G, Renier WO, Grotenhuis JA. Familial congenital hydrocephalus and aqueduct stenosis with probably autosomal dominant inheritance and variable expression. *J Neurol Sci*; 1998;158:101-105.
- Vincent C, Kalatzis V, Compain S et al. A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of Branchio-Oto-Renal (BOR) syndrome, Duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia: implications for the mapping of the BOR gene. *Hum Mol Genet* 1994;3:1859-1866.
- Kaplan P. X-linked recessive inheritance of agenesis of the corpus callosum. *J Med Genet* 20:1983:122-124.
- Fransen E, van Camp G, D'Hooge R, Vits L, Willems PJ. Genotype-phenotype correlation in L1 associated diseases. *J Med Genet* 1998;35: 399-404.
- Parisi MA, Kapur RP, Neilson I et al. Hydrocephalus and intestinal aganglionosis: is L1CAM a modifier gene in Hirschsprung disease? *Am J Med Genet* 2002;108:51-56.