

## Hidrocefalia Congénita: Síndrome de Gómez-López-Hernández, un síndrome subdiagnosticado. Caso clínico

### Congenital Hydrocephalus: Gómez-López-Hernández Syndrome, an underdiagnosed Syndrome. A clinical case

Camila Gálvez V.<sup>a</sup>, Isidro Huete<sup>b</sup>, Marta Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>División de Pediatría, Unidad de Neurología Pediátrica.

<sup>b</sup>Departamento de Radiología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).

Recibido el 04 de julio de 2017; aceptado el 24 de agosto de 2017

#### Resumen

**Introducción:** Las hidrocefalias son condiciones complejas influenciadas por factores genéticos y ambientales. Excluyendo las hidrocefalias adquiridas por infección o tumores encefálicos, las hidrocefalias congénitas de causa genética pueden ocurrir de forma aislada (hidrocefalia aislada, pura o no sindrómica) o como componente de un síndrome genético definido (hidrocefalia sindrómica). **Objetivo:** Presentar una hidrocefalia congénita sindrómica con un diagnóstico conocido, y realizar una revisión de la literatura. **Caso clínico:** Preescolar con diagnóstico prenatal de hidrocefalia y romboencefalosinapsis, cariotipo y estudio de TORCH normales. Al nacer se confirmaron los diagnósticos prenatales y se excluyó malformación del desarrollo cortical cerebral. En la primera semana de vida se realizó derivación ventrículo peritoneal. En una reevaluación a la edad de 4 años, la ausencia de reflejos corneales y alopecia parietal bilateral asociado a romboencefalosinapsis reunieron los criterios diagnósticos definitivos de una displasia cerebelo-trigémico dermal (Síndrome de Gómez, López-Hernández (SGLH)). **Conclusiones:** El SGLH es un síndrome neurocutáneo infrecuente, posiblemente una condición esporádica que está subdiagnosticada. Con las nuevas tecnologías imageneológicas y genéticas pre y post natales podemos acceder a un diagnóstico de precisión de las hidrocefalias de origen genético, en el cual la alta sospecha de equipos de especialistas clínicos es esencial. Sin el diagnóstico preciso no podemos acceder a un pronóstico a largo plazo, prevención de morbilidad agregada y un consejo genético adecuado, que son requeridos en la pediatría actual.

#### Palabras clave:

Displasia cerebelo-trigémico-dermal, romboencefalosinapsis, síndrome neurocutáneo, alopecia, anestesia trigeminal

## Abstract

**Introduction:** Hydrocephalus is defined as complex conditions influenced by genetic and environmental factors. Excluding hydrocephalus acquired from infection or brain tumors, congenital hydrocephalus with a genetic cause may occur isolated (hydrocephalus isolated, pure or non-syndromic) or as a component of a genetic syndrome (syndromic hydrocephalus). **Objective:** To present a syndromic congenital hydrocephalus with a known diagnosis, in order to be considered in the study of this pathology and to perform a review of hydrocephaly with a genetic cause. **Clinical case:** Preschool with a prenatal diagnosis of hydrocephalus and rhombencephalosynapsis, karyotype and study of TORCH was normal. At the moment of birth, the prenatal diagnoses were confirmed and a malformation of cerebral cortical development was excluded. During the first week of life, peritoneal ventricle shunt was performed. A reevaluation at age 4, the absence of corneal reflexes bilateral parietal and congenital focal alopecia associated with rhombencephalosynapsis, meet definitive criteria for cerebello-trigeminal-dermal displasia or Gómez-López-Hernández syndrome (GLHS). **Conclusions:** GLHS is an uncommon neurocutaneous syndrome, possibly a sporadic condition that is underdiagnosed. Due to the new imaging and genetic technologies pre and post-natal, today it is possible to achieve a better and more accurate diagnosis of hydrocephalus with a genetic origin, in which the high suspicion of teams of clinical specialists is essential. Without accurate diagnosis, we can not access to a long-term prognosis, prevention of aggregate morbidity or an adequate genetic counseling, which are required in today's pediatrics.

## Keywords:

Cerebello-trigeminal-dermal dysplasia; rhombencephalosynapsis, neurocutaneous disorder; alopecia; trigeminal anaesthesia

## Introducción

La hidrocefalia se define como la activa distensión del sistema ventricular, resultado del inadecuado paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el sitio de producción al sitio de reabsorción hacia el sistema circulatorio<sup>1-3</sup>. La prevalencia varía entre 0,5 a 3,2 por 1.000 recién nacidos según se incluye o no la hidrocefalia secundaria a hemorragia peri-intraventricular del prematuro<sup>4,5</sup>.

Las causas de hidrocefalia pueden clasificarse dependiendo de las características clínicas principales<sup>1,6</sup>. Hay clasificaciones según inicio (pre o post natal), localización de la lesión (comunicante o no comunicante), dinámica de presión LCR (hidrocéfalo hipertensivo o hidrocéfalo a presión normal), según causas no genéticas (infecciosa, hemorrágica, tumoral, entre otras). Según causa genéticas las hidrocefalias se clasifican como hidrocefalias aisladas (HA) o hidrocefalias sindrómicas (HS).

Las hidrocefalias de causa genética, deben ser investigadas considerando los riesgos de recurrencia y la agregación familiar. Entre las HS, el Síndrome de Gómez-López-Hernández (SGLH) o displasia cerebello-trigémico-dermal, es una causa infrecuente y subdiagnosticada de HS, cuyo fenotipo característico fue descrito por Gómez en 1979<sup>7</sup> y López-Hernández en 1982<sup>8</sup>. La triada característica incluye romboencefalosinapsis (RES), alopecia predominantemente parieto-occipital bilateral y anestesia trigeminal<sup>9-11</sup>. La RES es una malformación cerebelar poco frecuente con ausencia de vermis y fusión de hemisferios cerebelosos<sup>12</sup>. La alopecia puede ser parietal bilateral, occipital y/o

temporal simétricas y puede ser hallazgo neonatal o iniciarse en la adolescencia por lo que la ausencia de alopecia en la infancia no excluye este síndrome (tabla 1). La anestesia trigeminal, afecta la rama oftálmica (menor sensibilidad en frente y córnea), predisponiendo a microtraumas, úlceras, opacidad corneal y finalmente ceguera<sup>13</sup>.

Presentamos el caso clínico de un niño con hidrocefalia cuya etiología es una displasia cerebello trigémico dermal o SGLH y realizamos una revisión de las hidrocefalias de causa genética. Se cuenta con la aprobación del Comité de ética institucional.

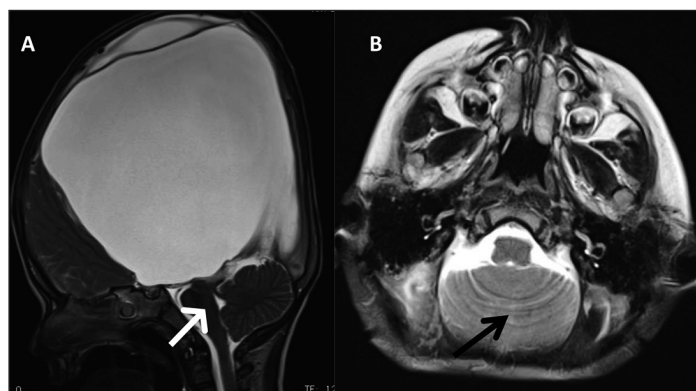
## Caso clínico

Segundo hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes mórbidos familiares. Embarazo normal, sin suplementación específica de vitaminas u oligoelementos. A las 20 semanas de gestación se detectó hidrocefalia, corroborada por resonancia magnética (RM) cerebral que además, mostró una malformación de fosa posterior compatible con romboencefalosinapsis (RES). El estudio con cariógrama (46XY) y TORCH antenatal fue normal. Nació por cesárea, a las 37 semanas de gestación, grande para edad gestacional, peso 5.040 g, talla 54 cm, macrocefalia de 56 cm, APGAR 6-9 (1 y 5 min). La RM cerebral postnatal corroboró los hallazgos antenatales, excluyendo anomalías del desarrollo cortical. Se instaló una válvula derivativa ventrículo-peritoneal en la primera semana de vida. En este mismo período fue evaluado por genetista, quien no encontró dismorfias específicas y solicitó controles ambulatorios.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos. Síndrome Gómez López Hernández por Rush et al**

Romboencefalosinapsis + (alopecia cuero cabelludo o anestesia trigeminal)	GLHS definitivo
Romboencefalosinapsis + alopecia cuero cabelludo y 1 criterio craneofacial mayor	GLHS definitivo
Alopecia cuero cabelludo+ anestesia trigeminal sin alteración de imágenes encefálicas	GLHS probable
Alopecia cuero cabelludo sin anestesia trigeminal + 1 criterio craneofacial mayor sin alteracion neuroimágenes	GLHS posible
Alopecia cuero cabelludo sin anestesia trigeminal ni criterios faciales pero con dos o más alteraciones neurológicas o criterios menores	GLHS posible

Fuente: Rush ET, Adam MP, Clark RD, Curry C, Hartmann JE, Dobyns WB, et al. Four Syndrome and Proposed. Diagnostic Criteria New Patients With Gomez-Lopez-Hernandez. And proposed diagnosis criteria. Am J Med Genet A 2013;161A:320-26.



**Figura 1.** RM cerebral, T2 (A y B). **A:** Corte sagital, Severa hidrocefalia supratentorial no comunicante con cuarto ventrículo normal (flecha blanca) y estenosis acueductal. Igualmente se puede apreciar la forma turricéfala del cráneo con occipucio plano. **B:** Corte axial. En la fosa posterior, fusión de ambos hemisferios cerebelosos, con ausencia de vermis anterior, posterior y nódulo (flecha negra).

Durante el período neonatal evolucionó con hipotiroidismo central, bajos niveles de 25 hidroxivitamina D y anomalías del eje GH-IGF1. Se suplementó con levotiroxina y vitamina D. No se dejó hormona de crecimiento a pesar de compromiso de talla. Se alertó sobre posibilidad de hipoglicemias en controles sucesivos. Logró sostén cefálico, sedestación y desplazamiento a través del gateo, sin adquisición de marcha independiente. Desde lactante presentó estereotipias cefálicas tipo no-no, frecuentes y persistentes. Por múltiples episodios de disfunción valvular se realizaron 4 recambios valvulares, con regresiones y recuperaciones de hitos del desarrollo motor y cognitivo.

A los 4 años 6 meses, fue evaluado por el equipo de neurología pediátrica en el contexto de una nueva disfunción valvular, donde destacó al examen físico: macrocefalia con turri-braquicefalia, alopecia parietal bilateral, hipertelorismo, ausencia del reflejos corneales, estrabismo, pabellones auriculares de implantación baja, hipoplasia medio facial, hipertonía generalizada, reflejos osteotendíneos levemente aumentados y re-

traso en habilidades motoras finas y gruesas. En base al análisis de los hallazgos clínicos, las imágenes cerebrales informadas desde la etapa prenatal que mostraban hidrocefalia triventricular, fusión de hemisferios cerebelosos (RES) con ausencia de vermis (figura 1), se conformaron criterios diagnósticos definitivos de SGLH (tabla 1).

## Discusión

La incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas ha contribuido al diagnóstico intrauterino precoz de patologías congénitas así como las nuevas plataformas de secuenciación masiva han permitido un diagnóstico de precisión, posibilitando documentar alteraciones de genes involucrados en numerosos procesos asociadas a las hidrocefalias<sup>1,14</sup>. Las hidrocefalias de causa genética conocidas como hidrocefalias aisladas (HA) o hidrocefalias sindrómicas (HS) varían en relación a su frecuencia y número de genes asociados. La tasa de riesgo empírico para una HA por estenosis acueductal, ligada al cromosoma X (HSAS; fenotipo MIM 307000) es de un 10% en hombres (mutaciones en la molécula de adhesión celular L1 CAM). En el 1-4% de HA, no incluidas en las mutaciones L1CAM<sup>15</sup>, se ha identificado genes como el gen *AP1S2* (adaptor-related protein complex 1" sigma-2 subunit), el gen *MPDZ* (multiple PDZ domain protein) y el gen *CCDC88C* (coiled-coil domain-containing protein 88C).

Las HS son más frecuentes que las HA y se asocian a más de 100 genes, donde igualmente se incluye mutación de L1CAM que puede causar HA e HS consignado como MASA syndrome (Mental retardation, Aphasia, Spastic paraplegia and Adducted thumbs). Por la gran cantidad síntomas, las HS se clasifican en base a la proteína mutada (tabla 2). Entre las HS están las HS asociada a trastornos de la glicosilación de las proteínas distroglicanos (síndrome de Walker Warburg, síndrome músculo-ojo-cerebro, entre otros)<sup>1,16</sup>; a defectos del tubo neural y polaridad de células planares (espinas

bífida, anencefalia, malformación de Arnold Chiari); HS asociadas a rasopatías (síndrome de Noonan, neurofibromatosis, síndrome de Costello y síndrome cardiofaciocutáneo) entre otras.

La causa exacta del SGLH aún es pobremente entendida, se hipotetiza una herencia autosómica recesiva, asociado a un gen aún no identificado. También se ha atribuido a teratogenia o a causas multifactoriales. Los pacientes reportados, así como nuestro pacien-

te, tienen cariogramas normales. En algunos casos, el array CGH ha detectado algunas deleciones parciales clasificadas como variantes sin relevancia patológica o de significado incierto. También se ha propuesto la participación del gen ACP2, porque una mutación recesiva en el gen codificante de ACP2 se asoció a alteraciones en cerebelo y pelaje de roedores<sup>17-21</sup>. Por el antecedente de casos con consanguineidad parental se postula un posible patrón autosómico recesivo.

**Tabla 2. Genes identificados en algunas hidrocefalias aisladas y sindrómicas**

Trastorno	Tipo Hidrocefalia	Locus genético	Características clínicas	Herencia
Adhesión neuronal	Hidrocefalia ligada al X	L1CAM	Atrofia cuerpo caloso, pulgar aducido	Ligada al X
	Síndrome MASA/CRASH		DI, pulgar aducido, marcha espástica, afasia	Ligada al X
Tráfico de vesículas	Síndrome Pettigrew	AP1S2	Discapacidad Intelectual	Ligada al X
Distroglucanopatías	Síndrome Walker Warburg (distrofias musculares congénitas)	POMT1, POMT2, FKRP, POMGNT1	Anomalías ojo-cerebro debilidad cinturas, DI	AR
		FKTN	Anomalías ojo-cerebro debilidad cinturas, DI, CC	AR
		POMK, DAG1, LARGE, B3GNT1, B3GALNT2	Anomalías en cerebro y ojo	AR
Ciliopatías	Síndrome Bardet-Biedl	CEP290	Obesidad, retinitis pigmentosa, displasia renal quística, polidactilia post axial, DI	AR
	Kartagener syndrome	DNAI1, DNAH5	D. Ciliar primaria, dextrocardia, Situs inversus	AR
	Síndrome Joubert 2 y 9	TMEM 67	RDSM, anomalías de tronco, apneas	AR
	Asociación VACTERL	ZIC3	Dextrocardia, malformaciones cardiacas	Ligada al X
	Asociación VATER	PTEN	Alt. Vertebrales y renales, atresia anal, CC	AR
	Marfan syndrome	FBN1	Alt esqueleto, corazón, ojo, conectivo y otros	AD
RASopathies	Neurofibromatosis	NF1	Neurofibromas, manchas café con leche	AD
	Síndrome de Costello	HRAS	Facie característica, CC, talla baja	AD
	Síndrome de Noonan	PTPN11, SOS1	Facie característica, CC, talla baja	AD
Via PI3K-AKT-mTOR	Síndrome megalencefalia polimicrogiria, hidrocefalia polidactilia, 1,2 y 3	PIK3R2, AKT3, CCND2	Polimicrogiria, polidactilia	AD
Defectos del tubo neural y polaridad de células planares	Susceptibilidad a defectos tubo neural/esпина bífida	VANGL1, CCL2	Defectos tubo neural, craneorquisquisis	AD
	Neural tube defects	VANGL2	Defectos del tubo neural, Mielomeningocele	AD
	Síndrome de Adams Oliver	ARHGAP31	RDSM, aplasia cutis, defectos extremidades	AD
Enfermedades de depósito lisosomal	Mucopolisacaridosis IV	ARSB	Talla baja, hepatoesplenomegalia, cardiopatías	AR
	Gaucher tipo III c	GBA	Anomalías cardiacas y neurológicas	AR
Factores de crecimiento	Síndrome de Apert	FGFR2	Craneosinostosis	AD
	Acondroplasia	FGFR3	Enanismo	AD
	Síndrome de Di George	TBX1	Hipocalcemia, CC	AD
	Síndrome de Cousin	TBX15	Enanismo, dismorfias faciales y esqueléticas	AR

Fuente: Kousai and Katsanis, Annu. Rev. Neurosci. 2016. 39:409-35. Abreviaciones: AD: autosómico dominante, AR: autosómico recesivo, CC: cardiopatías congénitas, DI: discapacidad intelectual, RDSM: retraso del desarrollo psicomotor, Wnt: wingless/integrated.

**Tabla 3. Hallazgos de 30 pacientes con Síndrome de Gómez-López Hernández**

Característica	%	Criterios
<b>Hallazgos craneofaciales</b>		
Alopecia cuero cabelludo	100	Criterio obligado
Hipoplasia mediofacial	82	Criterio mayor
Turricefalia/braquicefalia	83	Criterio mayor
Baja implantación orejas	89	Criterio menor
Estrabismo	83	Criterio menor
Anestesia trigeminal	61	Criterio menor
Reflejos corneales ausentes	62	Criterio menor
Plagiocefalia	48	Criterio menor
Craniosinostosis	80	Criterio menor
<b>Neurodesarrollo</b>		
Retraso del desarrollo psicomotor	100	Criterio menor
Ataxia	82	Criterio menor
Hipotonía	82	Criterio menor
Discapacidad Intelectual	69	Criterio menor
Temblor cefálico o esterotipias	80	Criterio menor
<b>Hallazgos neuroradiológicos</b>		
		Criterio menor
Romboencefalosinapsis	100	Criterio obligado
Hidrocefalia/ventriculomegalia	65	Criterio menor
Hipoplasia cerebelar	38	Criterio menor
<b>Otros</b>		
Hipoplasia labios menores	83 (mujeres)	Criterio menor
Talla baja	67	Criterio menor

Fuente: Rush ET, Adam MP, Clark RD, Curry C, Hartmann JE, Dobyns WB, et al. Four Syndrome and Proposed Diagnostic Criteria New Patients With Gomez-Lopez-Hernandez. And proposed diagnosis criteria. Am J Med Genet A 2013;161A:320-26.

El fenotipo extendido del SGLH incluye características clínicas variadas, dermatológicas, neurológicas, psiquiátricas y radiológicas (tabla 3). De los criterios obligados, nuestro paciente tenía RES (diagnóstico prenatal) y alopecia parietal focal, presente a la edad de 4 años y probablemente ausente en etapa neonatal. La anestesia trigeminal, a pesar de ser muy característico es un hallazgo de difícil comprobación antes de las 12 semanas de vida y requiere una sospecha diagnóstica y una búsqueda dirigida con exámenes seriados en el tiempo, pues como sucedió en nuestro paciente, en muchas otras patologías genéticas, los signos clínicos no están presentes al nacimiento. El control de nuestra paciente fue principalmente pediátrico (controles seriados inherentes a la etapa pediátrica) y neuroquirúrgico, porque su morbilidad prevalente fue la disfunción de válvula ventrículo-peritoneal e hipertensión intracraneana, que requirió múltiples exploraciones quirúrgicas.

Los criterios craneofaciales mayores son braqui o turribraquiocefalia e hipoplasia mediofacial evidentes en nuestro caso (figura 1). El estrabismo, hipertelo-

rismo, plagiocefalia y craneosinostosis son criterios menores<sup>17,21,22</sup> que igualmente estaban presentes al momento de la evaluación por el equipo. Entre los síntomas neuropsiquiátricos, a mayor edad, se describen tendencias suicidas, depresión, trastornos bipolares, trastorno obsesivo compulsivo, auto y heteroagresión. Aun cuando se describen niños con psicometrías normales o limítrofes, es frecuente el retraso del desarrollo, ataxia, hipotonía y discapacidad intelectual.

Entre los hallazgos neurológicos, la estereotipia de la cabeza con movimientos de lado a lado de tipo si-si, no-no o movimientos de hombro a hombro semejando un signo infinito (o un ocho), es frecuente y se define como un marcador de RES. Este movimiento que fue observado en nuestro paciente desde lactante, es una estereotipia frecuentemente sub-reportada. Algunas investigaciones han demostrado un déficit en el procesamiento vestibular central por lo que esta estereotipia constituiría un movimiento involuntario para obtener información sensorial adicional. El patrón de movimiento como signo infinito activaría los canales semicirculares y vías aferentes del cuello incrementando las aferencias a un sistema vestibular anómalo<sup>23</sup>.

La RM cerebral, estudio de elección en el SGLH, además de mostrar la RES (figura 1) e hidrocefalia triventricular, puede evidenciar hipoplasia del cuerpo caloso, ausencia o lipoma del septum pellucidum y, displasia septo-óptica con disfunción hipotálamo hipofisiaria. Otros hallazgos son hendidura en la unión entre tronco encefálico-cerebelo, fusión de los fornices, quistes aracnoideales, malrotación del hipocampo, fusión talámica, atrofia del hipocampo, hipoplasia de lóbulo temporal, núcleo olivar, comisura anterior y quiasma óptico<sup>19</sup>. En nuestro caso, la RM cerebral mostró la fusión de ambos hemisferios cerebelares (RES), ausencia de septum e hidrocefalia triventricular con cuerpo caloso adelgazado (figura 1). La ausencia de septum frecuentemente va asociada a una disfunción hipotálamo-hipofisiaria que fue detectada y tratada en nuestro paciente. El pronóstico varía según la presencia y severidad de las anomalías asociadas, tanto infra como supratentoriales. La paciente más longeva reportada hasta el momento tenía 39 años al momento de la publicación<sup>10</sup>.

Como conclusión, habiendo sido frecuentes las hidrocefalias, con la fortificación del ácido fólico y la optimización de los cuidados perinatales del prematuro, las hidrocefalias secundarias a defectos del tubo neural o hemorragia intraventricular del prematuro han disminuido. Actualmente empiezan a ser relevantes las de origen genético por lo que se hace necesaria conocerlas, clasificarlas y estudiarlas. Con las nuevas tecnologías imageneológicas y genéticas pre y post natales podemos acceder a un diagnóstico de precisión, en el cual la alta sospecha de equipos de especialistas clínicos es



esencial. Por ello, considerando el caso presentado, se recomienda la reevaluación de todo paciente crónico con hidrocefalia. Sin el diagnóstico preciso no podemos acceder a un pronóstico a largo plazo, prevención de morbilidad agregada y un consejo genético adecuado, que son requeridos en la pediatría actual.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Kousi M, Katsanis N. The Genetic Basis of Hydrocephalus. *Annu Rev Neurosci*. 2016;39:409-35.
- Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet* 2016;387(10020):788-99.
- Tapper WJ, Foulds N, Cross NCP, Aranaz P, Score J, Hidalgo-Curtis C, et al. Megalencephaly syndromes: Exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PLoS ONE* 2014;9(1).
- Melo JRT, De Melo EN, De Vasconcellos AG, Pacheco P. Congenital hydrocephalus in the northeast of Brazil: Epidemiological aspects, prenatal diagnosis, and treatment. *Child's Nerv Syst* 2013;29(10):1899-903.
- Munch TN, Rostgaard K, Rasmussen M-H, Wohlfahrt J, Juhler M, Melbye M. Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort. *Brain* 2012;135(8):2409-15.
- Adle-Biassette H, Saugier-Verber P, Fallet-Bianco C, Delezoide A, Razavi F, Drouot N, et al. Neuropathological review of 138 cases genetically tested for X-linked hydrocephalus: Evidence for closely related clinical entities of unknown molecular bases. *Acta Neuropathol* 2013;126(3):427-42.
- Gómez MR. Cerebellotrigeminal and focal dermal dysplasia: a newly recognized neurocutaneous syndrome. *BRAIN DEVELOP* 1979;1(4):253-84.
- López-Hernández A. Craniosynostosis, ataxia, trigeminal anaesthesia and parietal alopecia with pons-Vermis fusion anomaly (atresia of the fourth ventricle). Report of two cases. *Neuropediatrics* 1982;13(2):99-102.
- Kobayashi H, García CA, Alfonso G, Marks HG, Hoffman EP. Molecular genetics of familial spastic paraplegia: a multitude of responsible genes. *J Neurol Sci* 1996 5;137(2):131-8.
- Kobayashi Y, Kawashima H, Magara S, Akasaka N, Tohyama J. Gómez-López-Hernández syndrome in a Japanese patient: A case report. *Brain Dev* 2015;37(3):356-8.
- Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, Moreno N. Gómez-López-Hernández Syndrome: Two New Cases and Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2009;40(1):58-62.
- Weaver J, Manjila S, Bahuleyan B, Bangert BA, Cohen AR. Rhombencephalosynapsis: Embryopathology and management strategies of associated neurosurgical conditions with a review of the literature. *J Neurosurg Pediatr* 2013;11(3):320-6.
- Schell-Apacik CC, Cohen M, Vojta S, Ertl-Wagner B, Klopocki E, Heinrich U, et al. Gómez-López-Hernández syndrome (cerebello-trigeminal-dermal dysplasia): Description of an additional case and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008;167(1):123-6.
- Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet* 2016;387(10020):788-99.
- Yamasaki M, Kanemura Y. Molecular biology of pediatric hydrocephalus and hydrocephalus-related diseases. *Neurol Med-Chir*. 2015;55(8):640-6.
- Zechi-Ceide RM, Guion-Almeida ML, De Oliveira Rodini ES, Jesus Oliveira NA, Passos-Bueno MR. Hydrocephalus and moderate mental retardation in a boy with Van der Woude phenotype and IRF6 gene mutation. *Clin Dysmorphol* 2007;16(3):163-6.
- De Mattos VF, Graziadio C, Machado Rosa RF, Lenhardt R, Alves RPM, Trevisan P, et al. Gómez-López-Hernández syndrome in a child born to consanguineous parents: New evidence for an autosomal-recessive pattern of inheritance? *Pediatr Neurol*. 2014;50(6):612-5.
- Hackenberg A, Poggenburg I, Titgemeyer C, Hagenendorff A. Rhombencephalosynapsis, biparietal alopecia and corneal clouding. *Monatsschr Kinderheilkd* 2011;159(10):914-917.
- Ishak GE, Dempsey JC, Shaw DWW, Tully H, Adam MP, Sánchez-Lara PA, et al. Rhombencephalosynapsis: A hindbrain malformation associated with incomplete separation of midbrain and forebrain, hydrocephalus and a broad spectrum of severity. *Brain* 2012;135(5):1370-86.
- Rush ET, Adam MP, Clark RD, Curry C, Hartmann JE, Dobyns WB, et al. Four new patients with Gómez-López-Hernández syndrome and proposed diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A* 2013;161(2):320-6.
- Sukhudy B, Jaladyan V, Melikyan G, Schlump JU, Boltshauser E, Poretti A. Gómez-López-Hernández syndrome: Reappraisal of the diagnostic criteria. *Eur J Pediatr* 2010;169(12):1523-8.
- Tully HM, Dempsey JC, Ishak GE, Adam MP, Curry CJ, Sánchez-Lara P, et al. Beyond Gómez-López-Hernández syndrome: Recurring phenotypic themes in rhombencephalosynapsis. *Am J Med Genet Part A* 2012;158 A(10):2393-406.
- Tully HM, Dempsey JC, Ishak GE, Adam MP, Mink JW, Dobyns WB, et al. Persistent figure-eight and side-to-side head shaking is a marker for rhombencephalosynapsis. *Mov Disord* 2013;28(14):2019-23.