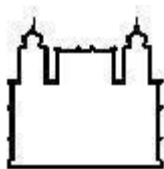


**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,**  
**da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X: Um Relato de Caso**

**Guilherme Gonçalves Martins Lugo**

**Rio de Janeiro**  
**Fevereiro de 2024**



**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,**  
**da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X: Um Relato de Caso**

**Guilherme Gonçalves Martins Lugo**

Trabalho de conclusão de Residência apresentado à Comissão de Residência Médica, como parte dos requisitos para obtenção do certificado do Programa de Residência Médica em Genética Médica.

Orientadora: Patrícia Santana Correia

## CIP - Catalogação na Publicação

Lugo, Guilherme Gonçalves Martins.

Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X: Um Relato de Caso / Guilherme Gonçalves Martins Lugo. - Rio de Janeiro, 2024.

19 f.; il.

Monografia (Residência Médica em Genética Médica) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2024.

Orientadora: Patrícia Santana Correia.

Bibliografia: f. 16-19

1. Hidrocefalia Ligada ao X. 2. NGS. 3. Aconselhamento Genético. 4. SUS. I. Título.

## Resumo

Será relatado o caso de um lactente do sexo masculino encaminhado ao ambulatório de genética médica do Instituto Fernandes Figueira (IFF) com sete meses de idade por apresentar hidrocefalia, alteração em polegares, atraso de desenvolvimento e história familiar de tio materno e irmão por parte materna falecidos na infância com quadro semelhante de hidrocefalia grave. Diante das malformações apresentadas e recorrência familiar iniciou-se investigação para etiologia genética do caso. O paciente foi inserido no projeto de pesquisa por sequenciamento de nova geração (NGS) do IFF que evidenciou a presença de variante genética sinônima em hemizigose no éxon 9 do gene *L1CAM*, classificada como provavelmente patogênica associada ao fenótipo de síndrome de Hidrocefalia ligada ao X, compatível com o quadro clínico apresentado, confirmando o diagnóstico.

Este trabalho tem como objetivo destacar a raridade desta condição e a importância do diagnóstico genético para o aconselhamento genético da família, além de ressaltar o papel crucial do sequenciamento de nova geração (NGS) e dos critérios de classificação de variantes no diagnóstico preciso de condições genéticas raras.

**Palavras chaves:** "hidrocefalia ligada ao X", "NGS", "aconselhamento genético".

## Abstract

The case of a seven-month-old male infant referred to the medical genetics outpatient clinic of the Fernandes Figueira Institute (IFF) will be reported due to presenting hydrocephalus, thumb abnormalities, developmental delay, and a family history of maternal uncle and maternal half-brother deceased in childhood with a similar presentation of severe hydrocephalus. Given the malformations presented and family recurrence, an investigation into the genetic etiology of the case was initiated. The patient was enrolled in the research project by next-generation sequencing (NGS) at IFF, which revealed the presence of a hemizygous synonymous genetic variant in exon 9 of the *L1CAM* gene, classified as likely pathogenic and associated with the phenotype of X-linked Hydrocephalus syndrome, consistent with the clinical presentation, confirming the diagnosis.

This study aims to highlight the rarity of this condition and the importance of genetic diagnosis for family genetic counseling, as well as to emphasize the crucial role of next-generation sequencing (NGS) and variant classification criteria in the accurate diagnosis of rare genetic conditions.

**Keywords:** "X-linked hydrocephalus," "NGS," "genetic counseling".

**SUMÁRIO**

RESUMO.....	II
PALAVRAS CHAVES.....	II
ABSTRACT.....	II
INTRODUÇÃO.....	4
OBJETIVOS.....	5
Gerais	
Específicos	
RELATO DE CASO.....	6
EXAMES COMPLEMENTARES.....	7
Investigação molecular	
QUESTÕES ÉTICAS.....	8
RESULTADO E DISCUSSÃO.....	9
Patogênese Molecular	
Correlações Genótipo-Fenótipo	
Aconselhamento genético	
Tratamento	
CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
ANEXO I.....	17

## Introdução

A síndrome de hidrocefalia ligada ao X (#OMIM: 307000)<sup>1</sup> é uma doença genética rara que afeta principalmente os meninos. Ela se caracteriza por um acúmulo excessivo de líquido cefalorraquidiano nos ventrículos cerebrais por estenose congênita do aqueduto de Sylvius, podendo causar aumento da pressão intracraniana e dilatação ventricular<sup>2</sup>. Comumente os pacientes apresentam atraso de desenvolvimento, deficiência intelectual, espasticidade dos membros e deformidades nos dedos polegares<sup>3</sup>.

O primeiro caso descrito na literatura foi em 1954, por Bickers e Adams, que relataram dois irmãos com hidrocefalia congênita, paraplegia espástica e polegares aduzidos<sup>4</sup>. Desde então, vários outros casos foram relatados em diferentes famílias, mostrando que a doença tem uma herança recessiva ligada ao cromossomo X<sup>5</sup>.

O gene responsável pela síndrome de hidrocefalia ligada ao X é o *L1CAM*, localizado no braço curto do cromossomo X (Xq28). Esse gene codifica uma proteína chamada molécula de adesão celular neuronal L1, que está envolvida no desenvolvimento e na função do sistema nervoso central. Mutações no gene *L1CAM* podem causar diferentes fenótipos:

- Hidrocefalia ligada ao X com estenose do aqueduto de *Sylvius* (HSAS)<sup>3</sup>;
- Síndrome MASA, derivada do acrônimo inglês "*mental retardation*" (retardo mental), "*aphasia*" (dificuldades na fala), "*spastic paraplegia*" (paraplegia espástica) e "*adducted thumbs*" (polegares aduzidos), é uma condição neurológica complexa que engloba uma variedade de sintomas.
- Agenesia do corpo caloso ligada ao X<sup>2</sup>.

A variabilidade fenotípica é diversa e costuma estar relacionado ao tipo de variante genética (*missense*, *nonsense*, *frameshift*), o impacto gerado no produto da proteína (perda de função, proteínas truncadas) e a localização do defeito na estrutura da proteína (intracelular ou extracelular)<sup>20,21,22</sup>.

A incidência da síndrome de hidrocefalia ligada ao X é estimada em cerca de 1 em 30.000 nascimentos do sexo masculino<sup>4</sup> A doença é considerada a forma genética mais comum de hidrocefalia congênita. No entanto, o diagnóstico pode ser difícil, pois os sinais clínicos podem variar muito entre os pacientes e podem se sobrepor a outras condições neurológicas<sup>7</sup>.

Neste trabalho será descrito o caso de um paciente diagnosticado com Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X após ampla investigação clínica e laboratorial através da investigação por sequenciamento de nova geração (NGS) possibilitando o diagnóstico definitivo e o aconselhamento genéticos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

Apresentar o caso de um lactente diagnosticado com hidrocefalia, anomalias nos polegares e atraso no desenvolvimento, cuja história familiar mostrava semelhança com o quadro clínico apresentado. Através do sequenciamento de nova geração (NGS), foi possível confirmar o diagnóstico genético de hidrocefalia ligada ao X.

### **Objetivos Específicos**

Relatar o caso de um paciente com variante provavelmente patogênica (VPP) identificada no gene *L1CAM*, consistente com o diagnóstico de Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X.

Realizar uma breve revisão bibliográfica para correlacionar e contextualizar casos descritos na literatura.

Discutir a importância do diagnóstico molecular definitivo para o aconselhamento genético, destacando a relevância deste recurso para fornecer orientações precisas à família do paciente.

## RELATO DE CASO

Lactente, filho único de um casal não consanguíneo, mãe com idade de 41 anos e o pai com 53 anos. Foi encaminhado ao serviço de genética médica devido à presença de hidrocefalia, anomalias nos membros e histórico familiar de um irmão materno falecido aos dois meses de idade e um tio materno falecido aos um ano de idade, ambos devido a um quadro grave de hidrocefalia (vide heredograma em anexo I).

Gestação não planejada, descoberta com três meses de idade gestacional aproximada. Transcorreu sem comorbidades ou intercorrências relatadas. A mãe negou o uso de substâncias. Após 24 semanas de gestação, alterações sugestivas de hidrocefalia foram observadas em uma ultrassonografia morfológica, levando à encaminhamento ao serviço de pré-natal genético do IFF, onde a paciente recebeu aconselhamento genético pré-natal, mas optou por recusar exames complementares.

Paciente nascido pré-termo, com 35 semanas de idade gestacional, pesando 3146 gramas, medindo 49 centímetros de comprimento, perímetro cefálico de 44 centímetros e com pontuação 7 / 8 na escala de Apgar. Na ocasião foi submetido à cirurgia de derivação ventrículo-peritoneal com cinco dias de vida, apresentando uma boa evolução e recebendo alta com 21 dias de vida.

Na primeira avaliação pelo serviço de genética, aos sete meses de idade, o paciente apresentava atraso no desenvolvimento, sem sustentação cervical, exibindo sorriso social e reagindo a estímulos sonoros. Ao exame físico apresentava o crânio com aspecto de plagiocefalia, perímetro cefálico de 41 cm, narinas pequenas e antevertidas, hipoplasia de polegares, genitália masculina típica e testículos tópicos. Os exames de imagem, incluindo ultrassonografia total do abdome, ecocardiograma e tomografia computadorizada do crânio, descartaram outras malformações internas associadas.



Diante do histórico familiar de hidrocefalia em dois filhos do sexo masculino acometidos, de paternidade diferente, levantou-se a suspeita de hidrocefalia ligada ao cromossomo X. A partir de então foi indicado o sequenciamento clínico do exoma do paciente pelo laboratório de Medicina Genômica do IFF-Fiocruz.

O exame revelou uma variante provavelmente patogênica no gene *L1CAM*: c.924C>T; p.Gly308Gly, em hemizigose, associada à Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X.

Após o diagnóstico, os familiares foram convocados e receberam adequado aconselhamento genético devido ao risco de recorrência para futuros filhos dos pais ou familiares próximos. O paciente segue em acompanhamento com neurocirurgia e cirurgia pediátrica por apresentar uma discreta hidrocele em bolsa escrotal.

## **EXAMES COMPLEMENTARES**

### **Investigação molecular**

Devido à suspeita inicial de Síndrome de Hidrocefalia ligada ao X, o paciente foi incluído na lista de pacientes com indicação clínica para investigação diagnóstica por sequenciamento de nova geração (NGS) no laboratório de Medicina Genômica do Centro de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira (IFF).

Para a realização desta investigação, o DNA genômico (gDNA) foi extraído a partir de sangue periférico do paciente, coletado em tubo contendo o anticoagulante EDTA (5%). Utilizou-se o kit PureLink® Genomic DNA MiniKit (Invitrogen-ThermoFisher), seguindo as recomendações do fabricante. A biblioteca de DNA foi preparada com o kit *TruSight One Expanded Sequencing Panel (Illumina)* a partir de uma concentração de 50ng de gDNA. O enriquecimento e a captura foram realizados com sondas específicas para os ~6.700 genes-alvo incluídos neste painel (lista de genes disponível em:

<https://www.illumina.com/products/by-type/clinical-research-products/trusight-oncology.html>). O sequenciamento foi conduzido utilizando o kit NextSeq 500/550 High Output v2 300 cycles em uma plataforma NextSeq 500 (Illumina).

O processamento e análise dos dados foram realizados na plataforma Varstation, utilizando um pipeline desenvolvido para este painel: BWA-MEM, MarkDuplicates e IndelRealigner para mapeamento; Haplotypecaller e UnifiedGenotyper para chamada de variantes.

A análise genética molecular foi inicialmente direcionada pela pesquisa online do fenótipo na plataforma OMIM, incluindo termos como hidrocefalia, congênito e ligado ao X. Esta busca resultou em 6 genes diferentes, associados a 10 fenótipos semelhantes, sendo que três deles estavam relacionados ao gene *L1CAM*.

A filtragem das variantes foi realizada utilizando os seguintes critérios: variantes não sinônimas presentes em éxons, variantes em regiões de splicing, frequência alélica populacional abaixo de 0,1% (*gnomAD* e *ABraOM*); profundidade de cobertura >20x. A busca inicial não apontou achados significativos, dessa forma houve a necessidade de ampliar a busca incluindo a busca por variantes sinônimas.

## **QUESTÕES ÉTICAS**

O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado pela responsável do paciente e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira-IFF/Fiocruz.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

O paciente relatado foi encaminhado ao ambulatório de genética médica do IFF devido a atraso global de desenvolvimento, hidrocefalia e história familiar presente.

Diante do quadro clínico apresentado, e recorrência familiar de indivíduos afetados do sexo masculino foi levantada a hipótese de doença monogênica de herança ligada ao X. Foi, então, realizado o sequenciamento do exoma clínico de acordo com as características fenotípicas do paciente e incluindo a análise de 6.700 genes. A análise evidenciou a presença de uma variante provavelmente patogênica do tipo sinônima c.924C>T (NM\_001278116.2) no éxon 9 do gene *L1CAM*, que apresenta um total de 29 éxons que mantêm o aminoácido glicina na posição 308 da proteína. Ainda que seja uma alteração silenciosa, já foi demonstrado que esta alteração promove alterações no processamento do mRNA, ativando um sítio crítico de *splicing*<sup>27</sup>. A frequência alélica desta variante em populações saudáveis ainda não foi descrita em bancos de dados de consulta pública (*gnomAD* e *ABraOM*), sendo considerada, portanto, extremamente rara<sup>28,29</sup>. A variante está classificada como provavelmente patogênica no banco de variantes com significância clínica ClinVar (ID:195889)<sup>30</sup> associada a Hidrocefalia ligada ao X (OMIM #307000). Após reavaliação do fenótipo e história clínica do paciente este diagnóstico pôde ser confirmado.

A Hidrocefalia ligada ao X representa um aspecto fenotípico grave do grupo de alterações relacionadas ao gene *L1CAM* que compreende três fenótipos clínicos: Hidrocefalia ligada ao X com estenose do aqueduto de Sylvius (HSAS), Síndrome MASA (deficiência intelectual, atraso na fala, paraplegia espástica, marcha arrastada e polegares aduzidos) e agenesia do corpo caloso ligada ao X<sup>2,3</sup>.

Homens com HSAS nascem com hidrocefalia grave, polegares aduzidos e espasticidade, nesses casos a deficiência intelectual costuma ser grave. Em homens menos gravemente afetados, a hidrocefalia pode ser subclínica e ser documentada apenas devido ao atraso no desenvolvimento, a deficiência

intelectual varia de leve (QI: 50-70) a moderada (QI: 30-50). Diferentes fenótipos podem ser observados em indivíduos afetados da mesma família<sup>31</sup>.

Os achados de neuroimagem incluem hidrocefalia com ou sem estenose do aqueduto de *Sylvius* que pode estar associada com agenesia ou hipogenesia de corpo caloso. Outras malformações como hipoplasia cerebelar, hipoplasia do tronco cerebral e agenesia das pirâmides (tratos corticospinais) podem estar presentes<sup>2</sup>. Esse último achado é quase patognomônico<sup>8</sup>.

Outras manifestações foram relatadas e incluem Doença de Hirschsprung (HSCR). Pelo menos 16 indivíduos com uma variante patogênica *L1CAM* e uma combinação de síndrome de Hidrocefalia ligada ao X e HSCR foram relatados<sup>9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>. Uma associação entre Hidrocefalia ligada ao X e uma forma específica de pseudo-obstrução intestinal idiopática congênita foi relatada em uma criança na qual uma variante patogênica *L1CAM* foi detectada

15

O diagnóstico é confirmado em 99% dos casos pela identificação de uma variante de ponto patogênica ou provavelmente patogênica no gene *L1CAM*. Os 1% restantes resultam de pequenas deleções ou duplicações que afetam a região Xq28 do cromossomo X.<sup>16, 17, 18</sup>

### **Patogênese Molecular:**

O gene *L1CAM* é responsável por codificar a molécula de adesão celular L1 que representa uma glicoproteína transmembrana pertencente às moléculas de adesão celular da superfamília das imunoglobulinas. Ela contém treze domínios distintos: seis domínios semelhantes à imunoglobulina e cinco fibronectina III na superfície extracelular, um domínio transmembrana de passagem única e um domínio citoplasmático curto. A molécula de adesão celular L1 pode mediar o crescimento do axônio durante o desenvolvimento e o agrupamento do axônio (fasciculação). Também está envolvido nas interações entre células de Schwann e axônios, migração de células neuronais e sobrevivência de células neuronais. Sabe-se que a atividade é mediada por interações hemofílicas (L1-L1) e heterofílicas (proteína L1-não L1) e transdução de uma variedade de eventos de sinalização através de proteínas associadas<sup>19</sup>.

**Mecanismo de causalidade da doença:**

A síndrome L1 resulta de um mecanismo de perda de função, provocado por variantes truncadas, deleções de éxon/gene ou variantes *missense*. A. *Bateman et al* (1996) classificou as variantes missenses em em dois grupos: 1) aquelas que podem promover a desestabilização da estrutura dos domínios e 2) aquelas com potencial de alterar as propriedades de superfície da glicoproteína, podendo influenciar a interação com outras moléculas<sup>20</sup>.

**Correlações Genótipo-Fenótipo:**

Em sua revisão, Weller & Gärtner observaram que variantes *missense* patogênicas em domínios extracelulares ou variantes patogênicas em regiões citoplasmáticas causam fenótipos mais leves do que aqueles resultantes de truncamento em domínios extracelulares ou de ausência de expressão da proteína L1<sup>21</sup>.

Variante patogênicas missenses que afetam resíduos de aminoácidos essenciais têm maior probabilidade de resultar em um fenótipo grave. Os principais resíduos de aminoácidos são aqueles cruciais para a estrutura dos domínios da imunoglobulina ou do tipo fibronectina tipo III da proteína L1<sup>20</sup>.

Uma análise estatística foi realizada em 33 indivíduos com síndrome L1 nos quais foi identificada uma variante patogênica para detectar qualquer possível correlação genótipo-fenótipo. As crianças portadoras de uma variante patogênica truncada tinham maior probabilidade de morrer antes dos três anos de idade (52%) do que as crianças com uma variante patogênica missense (8%), indicando uma relação entre a gravidade da doença e o tipo de variante patogênica<sup>22</sup>.

Apesar das generalizações acima sobre as correlações genótipo-fenótipo, os achados clínicos na síndrome L1 podem variar de leves a graves, mesmo dentro de uma família, indicando que outros fatores devem influenciar a apresentação clínica<sup>23</sup>.

**Aconselhamento genético:**

Por se tratar de condição recessiva ligada ao X, o risco de futuros filhos homens afetados e filhas portadoras é de 50%. Pacientes afetados geralmente

não se reproduzem. Mulheres heterozigotas geralmente não são afetadas, em alguns casos raros é possível a manifestação de sintomas mais leves que incluem alterações de polegares e deficiência intelectual leve. Nesses casos é possível que haja anormalidades de mecanismos de inativação do X<sup>24</sup>. O mosaicismo somático e germinativo paterno para uma variante patogênica do gene *L1CAM* foi descrito no pai não afetado de duas filhas heterozigotas<sup>25</sup>.

Técnicas de fertilização *in vitro* com seleção de embriões é possível para evitar o nascimento de filhas portadoras ou filhos afetados. O diagnóstico pré-natal é possível com análise molecular de amostras fetais (líquido amniótico ou material de cordocentese ou vilo corial). O diagnóstico de hidrocefalia geralmente requer exames ultrassonográficos seriados e não pode ser garantido antes de 20 a 24 semanas de gestação ou mesmo no terceiro trimestre de gravidez. Além disso, os achados ultrassonográficos aparentemente normais em uma gravidez com risco aumentado *a priori* não são confiáveis para descartar a síndrome de hidrocefalia ligada ao X<sup>26</sup>.

### **Tratamento:**

Embora não exista um tratamento curativo, os pacientes podem se beneficiar com tratamento sintomático personalizado, fornecido por equipe multidisciplinar que se adapte às necessidades específicas de cada indivíduo.

Dependendo da gravidade, o tratamento da hidrocefalia pode envolver intervenções cirúrgicas. Além disso, atrasos no desenvolvimento e deficiência intelectual podem ser abordados por meio de terapias de apoio adequadas. Manifestações ortopédicas e outras malformações devem ser tratadas por especialistas em suas respectivas áreas.

## CONCLUSÃO

A aplicação do sequenciamento do exoma (NGS) no diagnóstico de condições genéticas, exemplificado no presente caso, revelou a presença de uma variante provavelmente patogênica c.924C>T no gene *L1CAM*. A análise minuciosa e comparação desse achado com casos similares na literatura proporcionou o diagnóstico de uma forma específica e rara da Hidrocefalia ligada ao X. Esse resultado não apenas fundamentou a abordagem clínica do paciente, mas também viabilizou a oferta de aconselhamento genético detalhado para a família, fornecendo orientações essenciais diante da complexidade genética da condição. O sucesso dessa investigação genética demonstra a relevância do NGS na elucidação de condições genéticas intrincadas, auxiliando na tomada de decisões clínicas e na gestão personalizada dessas condições.

**REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:**

1. Johns Hopkins University. Hydrocephalus, X-Linked; HSAS. Disponível em: [<https://www.omim.org/entry/307000>](<https://www.omim.org/entry/307000>). Acesso em: 29 out. 2023.
2. Yamasaki M, Arita N, Hiraga S, Izumoto S, Morimoto K, Nakatani S, Fujitani K, Sato N, Hayakawa T. A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. *J Neurosurg*. 1995 Mar;83:50-5.
3. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr*. 1998 Jan;157:355-62.
4. Bickers DS, Adams RD. Hereditary stenosis of aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. *Brain, Oxford*. 1954 Jun;77(3):498-508.
5. Vos YJ, de Walle HE, Bos KK, Stegeman JA, Ten Berge AM, Bruining M, van Maarle MC, Elting MW, den Hollander NS, Hamel B, Fortuna AM, Sunde LE, Stolte-Dijkstra I, Schrandt-Stumpel CT, Hofstra RM. Genotype-phenotype correlations in L1 syndrome: a guide for genetic counseling and mutation analysis. *J Med Genet*. 2010 Oct;47:169-75.
6. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, Hussain M, Phillips AD, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017 Jan;136:665-77.
7. Kahle KT, Warf BC, Basseg E. Hydrocephalus in children. New York: Springer, 2016 Jul;98:20-22.
8. Chow CW, Halliday JL, Anderson RM, Danks DM, Fortune DW. Congenital absence of pyramids and its significance in genetic diseases. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1985;65:313-7.
9. Parisi MA, Kapur RP, Neilson I, Hofstra RM, Holloway LW, Michaelis RC, Leppig KA. Hydrocephalus and intestinal aganglionosis: is *L1CAM* a modifier gene in Hirschsprung disease? *Am J Med Genet*. 2002;108:51-6.
10. Basel-Vanagaite L, Straussberg R, Friez MJ, Inbar D, Korenreich L, Shohat M, Schwartz CE. Expanding the phenotypic spectrum of *L1CAM*-associated disease. *Clin Genet*. 2006;69:414-9.
11. Tegay DH, Lane AH, Roohi J, Hatchwell E. Contiguous gene deletion involving *L1CAM* and *AVPR2* causes X-linked hydrocephalus with nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:594-8.
12. Griseri P, Vos Y, Giorda R, Gimelli S, Beri S, Santamaria G, Mognato G, Hofstra R, Gimelli G, Ceccherini I. Complex pathogenesis of Hirschsprung's



disease in a patient with hydrocephalus, vesico-ureteral reflux and a balanced translocation t(3;17)(p12;q11). *Eur J Hum Genet.* 2009;17:483–90.

13. Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimosato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:812–5.

14. Yang W, Chen S-C, Lai J-Y, Ming Y-C, Chen J-C, Chen P-L. Distinctive genetic variation of long-segment Hirschsprung's disease in Taiwan. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13665.

15. Bott L, Boute O, Mention K, Vinchon M, Boman F, Gottrand F. Congenital idiopathic intestinal pseudo-obstruction and hydrocephalus with stenosis of the aqueduct of sylvius. *Am J Med Genet A.* 2004;130A:84–7.

16. Vos YJ, Hofstra RM. An updated and upgraded *L1CAM* mutation database. *Hum Mutat.* 2010;31:E1102–9.

17. Adle-Biassette H, Saugier-Veber P, Fallet-Bianco C, Delezoide AL, Razavi F, Drouot N, Bazin A, Beaufrère AM, Bessières B, Blesson S, Bucourt M, Carles D, Devisme L, Dijoud F, Fabre B, Fernandez C, Gaillard D, Gonzales M, Jossic F, Joubert M, Laurent N, Leroy B, Loeuillet L, Loget P, Marcorelles P, Martinovic J, Perez MJ, Satge D, Sinico M, Tosi M, Benichou J, Gressens P, Frebourg T, Laquerrière A. Neuropathological review of 138 cases genetically tested for X-linked hydrocephalus: evidence for closely related clinical entities of unknown molecular bases. *Acta Neuropathol.* 2013;126:427–42.

18. Alby C, Malan V, Boutaud L, Marangoni MA, Bessieres B, Bonniere M, Ichkou A, Elkhartoufi N, Bahi-Buisson N, Songo P, Millischer AE, Thomas S, Ville Y, Vekemans M, Encha-Razavi F, Attie-Bitach T. Clinical, genetic and neuropathological findings in a series of 138 fetuses with a corpus callosum malformation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106:36–46.

19. Kenwrick S, Watkins A, De Angelis E. Neural cell recognition molecule L1: relating biological complexity to human disease mutations. *Hum Mol Genet.* 2000;9:879–86.

20. Bateman A, Jouet M, MacFarlane J, Du JS, Kenwrick S, Chothia C. Outline structure of the human L1 cell adhesion molecule and the sites where mutations cause neurological disorders. *EMBO J.* 1996;15:6050–9.

21. Weller S, Gärtner J. Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (L1 disease): Mutations in the *L1CAM* gene. *Hum Mutat.* 2001;18:1–12.

22. Vos YJ, de Walle HE, Bos KK, Stegeman JA, Ten Berge AM, Bruining M, van Maarle MC, Elting MW, den Hollander NS, Hamel B, Fortuna AM, Sunde LE, Stolte-Dijkstra I, Schrandt-Stumpel CT, Hofstra RM. Genotype-phenotype correlations in L1 syndrome: a guide for genetic counselling and mutation analysis. *J Med Genet.* 2010;47:169–75.

23. Finckh U, Schroder J, Ressler B, Veske A, Gal A. Spectrum and detection rate of *L1CAM* mutations in isolated and familial cases with clinically suspected L1-disease. *Am J Med Genet.* 2000;92:40–6.
24. Otter M, Wevers M, Pisters M, Pfundt R, Vos Y, Nivelstein RJ, Stumpel C. A novel mutation in *L1CAM* causes a mild form of L1 syndrome: a case report. *Clin Case Rep.* 2017;5:1213–7.
25. Du YZ, Dickerson C, Aylsworth AS, Schwartz CE. A silent mutation, C924T (G308G), in the *L1CAM* gene results in X linked hydrocephalus (HSAS). *J Med Genet.* 1998;35:456–62.
26. Stumpel C, Vos YJ. L1 Syndrome. 2004 Apr 28 [updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
27. Du YZ, Dickerson C, Aylsworth AS, Schwartz CE. A silent mutation, C924T (G308G), in the *L1CAM* gene results in X linked hydrocephalus (HSAS). *J Med Genet.* 1998 Jun;35(6):456-62. doi: 10.1136/jmg.35.6.456. PMID: 9643285; PMCID: PMC1051338.
28. GnomAD Browser; SNP:X-153870123-G-A. Disponível em: <[https://gnomad.broadinstitute.org/variant/X-153870123-G-A?dataset=gnomad\\_r4](https://gnomad.broadinstitute.org/variant/X-153870123-G-A?dataset=gnomad_r4)>. Acesso em: 08 fev. 2024.
29. ABraOM: Brazilian genomic variants. Disponível em: <<https://abraom.ib.usp.br/search.php>>. Acesso em: 08 de fev. 2024.
30. National Library of Medicine. Clinvar. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/198728/>>. Acesso em : 08 de fev. 2024
31. Kaepernick L, Legius E, Higgins J, Kapur S. Clinical aspects of the MASA syndrome in a large family, including expressing females. *Clin Genet.* 1994 Apr;45(4):181-5. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04019.x. PMID: 8062435.

## ANEXO I

## Heredograma



Hidrocefalia



L1CAM:c.924C&gt;T

