

포크화 기형을 보인 수관(水管) 폐쇄증

- 3 부검례 보고 -

단국대학교 의과대학 및 서울대학교 의과대학* 병리학교실

명 나 혜 · 김 미 경 · 지 제 근*

Aqueductal Atresia with Forking Anomaly

- Report of 3 cases -

Na Hye Myone, M.D., Mi Kyung Kim, M.D. and Je G. Chi, M.D.*

Department of Pathology, Dankook University and Seoul National University*, College of medicine

Aqueductal forking was first described by Russell (1949) as a cause of aqueductal obstruction and a form of congenital malformation. With simple stenosis, it is a relatively common cause of congenital hydrocephalus not associated with spina bifida or meningomyelocele. Pathologically it is characterized by two distinct channels separated by non-gliotic brain tissue.

We describe variable clinicopathologic findings of 3 autopsy cases showing hydrocephaly due to aqueductal atresia with forking. Case 1 was a 35-week-old female showing Potter's syndrome, dextrocardia, and skeletal anomaly. Case 2 was a 29-week-old male abortus with micrognathia, simian crease, club feet, and minor defects of visceral organs. Case 3 was a 32-week-old female abortus with associated anomalies such as a low-set ear, ectopic thymus and thyroid, and Meckel's diverticulum. On serial sections of brain stems of all 3 cases, were seen variably shaped and atretic lumina of aqueducts with distinct two channels and intervening brain tissues of normal cellularity. (Korean J Pathol 1994; 28: 514~521)

Key Words: Aqueductal atresia with forking anomaly, Congenital hydrocephalus, Associated anomalies

서 론

선천성 수두증은 수막척수류나 척추이분증 등의 기형 등이 혼한 동반 기형들이지만, 그런 기형들이 없을 때는 수두증의 원인으로 수관의 폐쇄를 고려해야 하는데¹⁾, 이는 단순 협착증(simple stenosis), 포크화(forking), 격막의 형성, 교증 등에 의해 일어나며 폐

쇄성 선천성 수두증의 원인중 약 반을 차지한다²⁾. 포크화 기형을 보인 수관은 수관 폐쇄증과 같은 의미로 통하는데 그 이유는 수관의 배부쪽에서 포크화가 일어나면 복부쪽에는 좁은 틈 모양의 내강을 형성하면서 그 사이는 정상적인 뇌실질에 의해 연결이 끊어짐으로써 실비우스 수관(aqueduct of Sylvius)이 선천적으로 막힌 상태를 만들기 때문이다³⁾. Russell(1949) 등은 처음 그 병을 기술하면서 이런 환자들은 수관외에도 다른 뇌 기형도 흔히 동반하고, 뇌외의 다른 부위에서도 기형을 갖고 있으며 수관 조직에서는 교증이나 염종의 증거가 보이지 않음 등으로해서 선천성 기형의 하나라고 하였다⁴⁾. 이 질환은 대부분 선천성 수두증으로 나타나기 때문에 신생아기에 문제를 일으키는 주요 질환이고 알려진 수관 폐쇄증의 동반 기형들로는

접 수: 1994년 3월 10일, 게재승인: 1994년 5월 25일
주 소: 충남 천안시 안서동 29번지, 우편번호 330-180
단국대학교 의과대학 병리학교실, 명나혜

*본 논문은 1994년도 단국대학교 의학연구비의 지원을 일부 받았음.

Arnold-Chiari 기형, 척추이분증(spina bifida), 유피낭(dermoid cyst) 등의 소수이며⁵⁾, 이 질환의 확진은 부검을 통하여서만 가능하다. 따라서 저자들은 부검으로 확인된 3예를 통하여 선천성 수관 폐쇄증의 병리학적 소견과 이와 수반된 전신 기형을 기술하고자 한다.

증례 보고

1987년부터 1992년까지 서울대학교 어린이 병원 병리과에서 시행한 부검예중 3예의 선천성 수관폐쇄증을 검색 대상으로 하였다. 이들은 모두 통상 방법에 의하여 해부검사가 시행되었으며 중추신경계의 검사는 뇌 및 척수를 전체로 적출하여 10% 포르말린에 1주일 고정후 중뇌와 뇌간 부위를 근위부부터 원위부로 연속적 절편을 만들어 이에 관한 현미경적 관찰을 하였다.

증례 1(CHA87-105).

30세의 건강한 산모가 임신 26주에 산전 진찰 도중 초음파상 양수과소증과 태아의 두개골 결손이 발견되었다. 산모는 두번의 임신과 한번의 분만을 한 산과력이 있는데 이번 임신 초기에는 한약을 복용한 적이 있었다. 환아는 임신 35주 정도에 수두증의 의심하에 유도분만 후 계속 전신 상태가 나빠지다가 약 3시간후에 사망하였다. 전신적인 부검 소견상, 환아는 몸무게 1910g의 저체중아로 두개골의 둘레는 28cm이었고, 얼굴에서 비스듬히 올라간 안열, 납작한 코, 현저한 내안각주름(epicanthic fold)등의 포터(Potter) 얼굴의 특징을 보였고 폐의 저형성증, 양측성 다낭성(Fig. 1) 등이 관찰되어 포터 증후군의 소견을 보였다. 손관절의 구축, 흔들의자발(Rocker bottom foot) 등 다수의 골격 기형을 동반하고 있었고, 내부 장기의 이상 소견으로는 우심증, 동맥관 개존증, 그리고 흉선의 출혈 등이 관찰되었다. 현미경적으로는 신장이 포터 제 2형의 다낭성 병변을 보였으며 간은 미만성으로 섬유증의 소견을 보였다.

뇌의 무게는 326 gm, 크기는 13×7.3×7 cm 이었고 양측 측뇌실 및 제 3뇌실이 확장되어 뇌실질이 매우 얇아져 있었다(Fig. 2). 제 3뇌실이 끝나고 수관이 시작되는 뇌간(brain stem)의 총 길이 가운데 중뇌의 상부에서부터 중간 부위까지는 수관의 내강을 인자하기가 힘들었다. 제 4뇌실은 심하게 확장되어 아래로 지주막하 공간과 넓게 연결되어 있었다. 이외에 후두엽에서 뇌조직의 등근 결손 부위가 2.8×0.8 cm 정도의 크기로 두 군데에서 관찰되었고 일부 뇌회들이 작고 복잡해진 모습을 보였다. 뇌간의 연속 절편을 얻을 수 없어 전체적인 모양의 재현이나 가장 좁아진 부위는 찾을 수 없었지만, 현미경적으로 대표적인 뇌간의

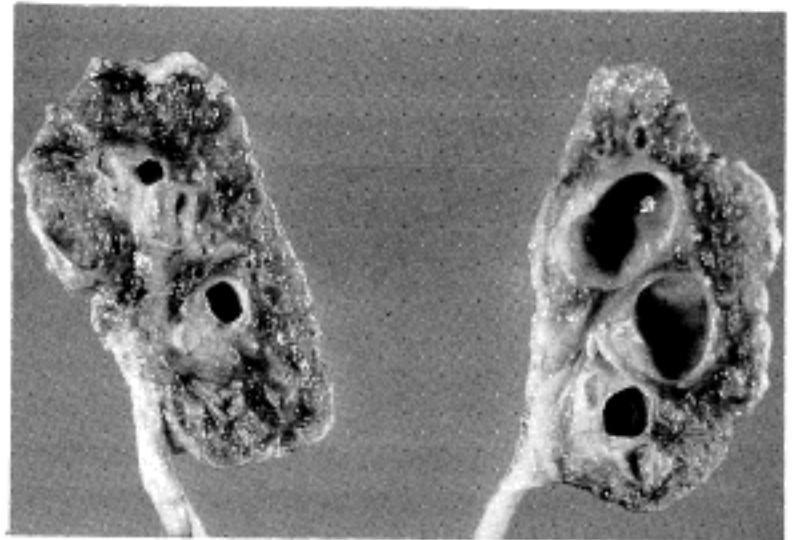


Fig. 1. Grossly, case 1 showed bilateral renal cystic disease of Potter type 2 with diffusely scattered and variable-sized cysts.

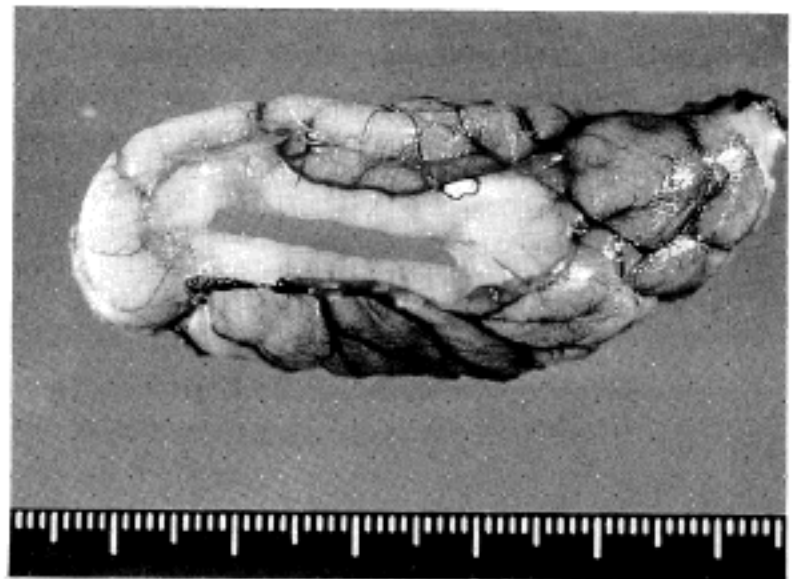


Fig. 2. Marked hydrocephalus of case 1 showing parts of thinned cerebral cortex by markedly dilated lateral ventricles.

한 절편에서 수관이 포크화 현상으로 인해 분명한 뇌실질로 이루어진 간격을 사이에 두고 내강이 매우 작은 두 원형 세관 모양으로 분리되고, 그 주변에서는 흩어져 있는 상의세포들의 증식으로 생각되는 병변이 관찰되었다(Fig. 3). 뇌실질에서 교증이나 염증의 증거는 관찰되지 않았다.

증례 2(CHA 89-3).

2 회의 임신력이 있는 25세의 산모의 산전진찰에서 재태기간 29주만에 양수감소증이 발견되어 인공유산술을 실시하였고 태아는 사산되었다. 남자 태아로 몸무게는 1.8 kg 이었고 부검 소견상, 수뇌증이 관찰되었고 양손에 simian crease, 소하악증, 내번족(club

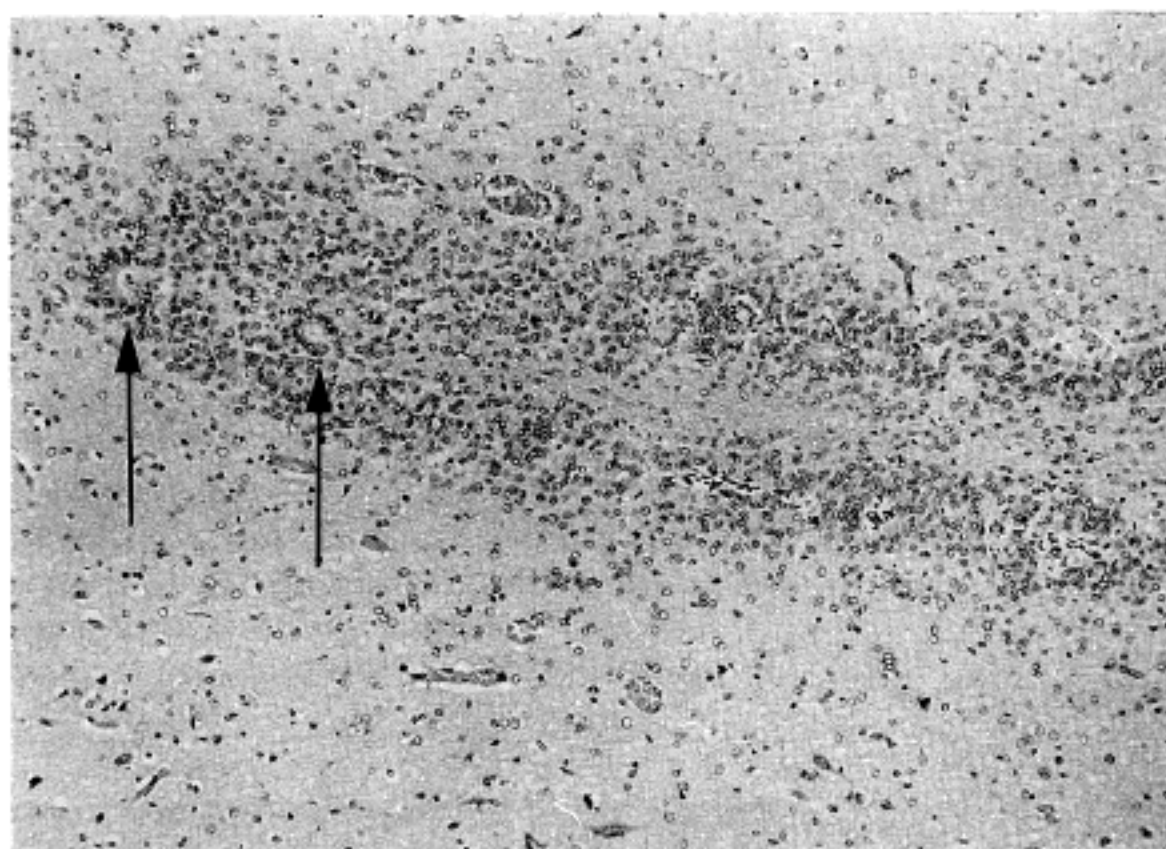


Fig. 3. Microscopic findings of cases 1 show numerous ependymal cells with some tubules scattered between or around two very small atretic aqueductal channels (arrows).

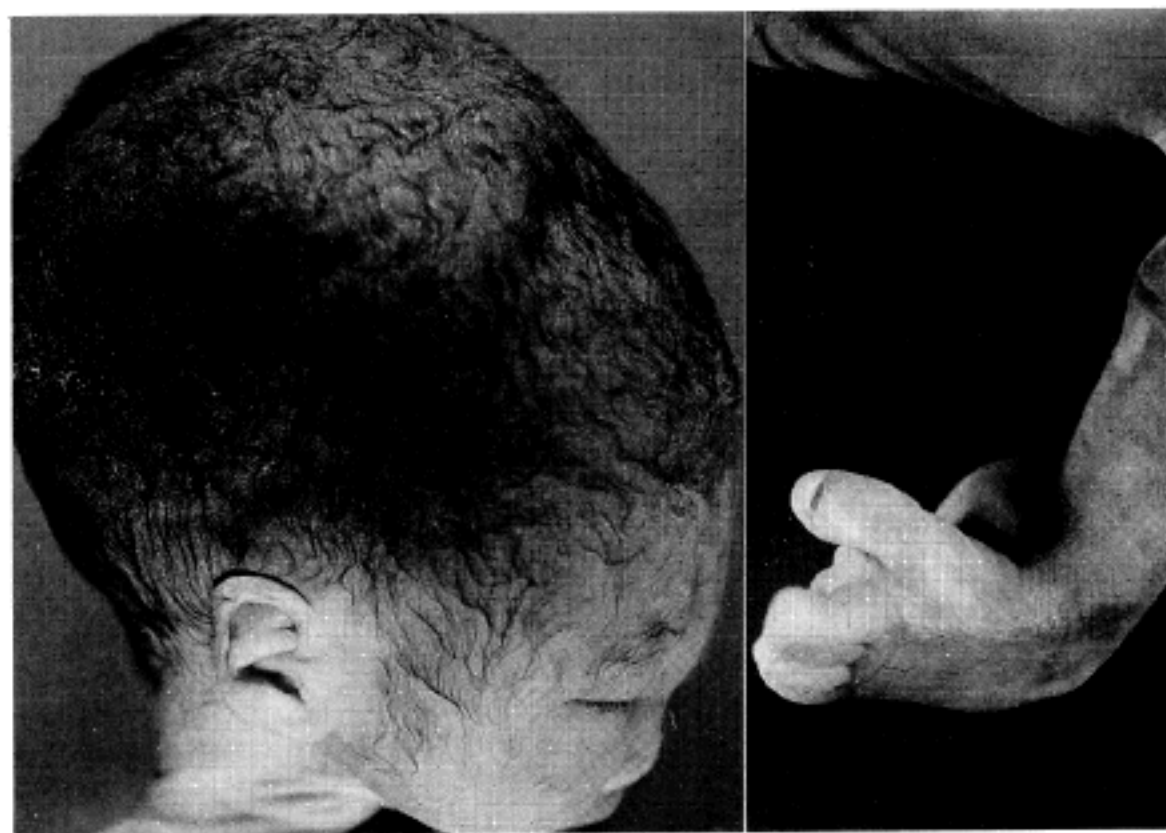


Fig. 4. Case 2 reveals the hydrocephalic head combined with external anomalies such as club feet.

foot) 등의 외적인 기형(Fig. 4)과 함께 내부 장기의 이상소견으로 심장에는 제 2형의 심방중격 결손 및 동맥관 개존증이 있었으며 양쪽 부신이 현저히 작아져 있는 소견들이 관찰되었다.

중추신경계에서는 현미경적 소견상 중뇌 부위에서 길고 복잡하게 주름진 배부 분절과 짧고 톱 모양의 단순한 복부 분절로 분리된 두 수관으로 이루어진 전형적인 포크화 기형을 보여주었다(Fig. 5).

증례 3(CA 92-41).

습관성 유산의 경향을 갖고 있는 산모에게서 재태기간 32주만에 사산된 여아로 몸무게 1.85 kg의 저체중아였다. 외견상 우측 귀가 없었으며 좌측 귀는 비정상적으로 아래에 위치하고 있었다. 머리둘레는 31 cm 이었고, 심한 수두증에 의해 두개골이 매우 얇아져 있었다. 부검 소견상, 심장에 제 2형 심방 중격 결손과 동맥관 개존증이 있었으며, 이소성 흉선 및 갑상선,

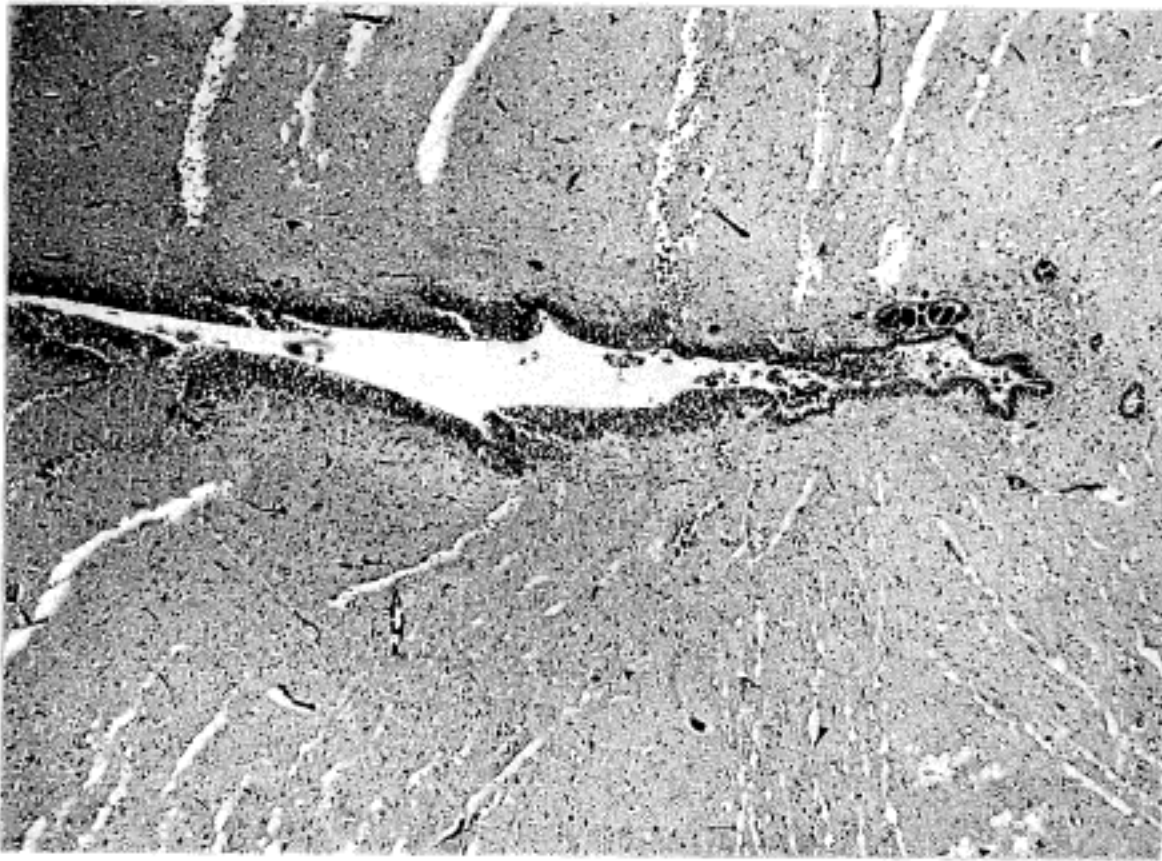


Fig. 5. Two separated lumina of an aqueduct were seen in one brain stem section of case 2, with a small round ventral and an elongated dorsal channels separated by normal white matter.

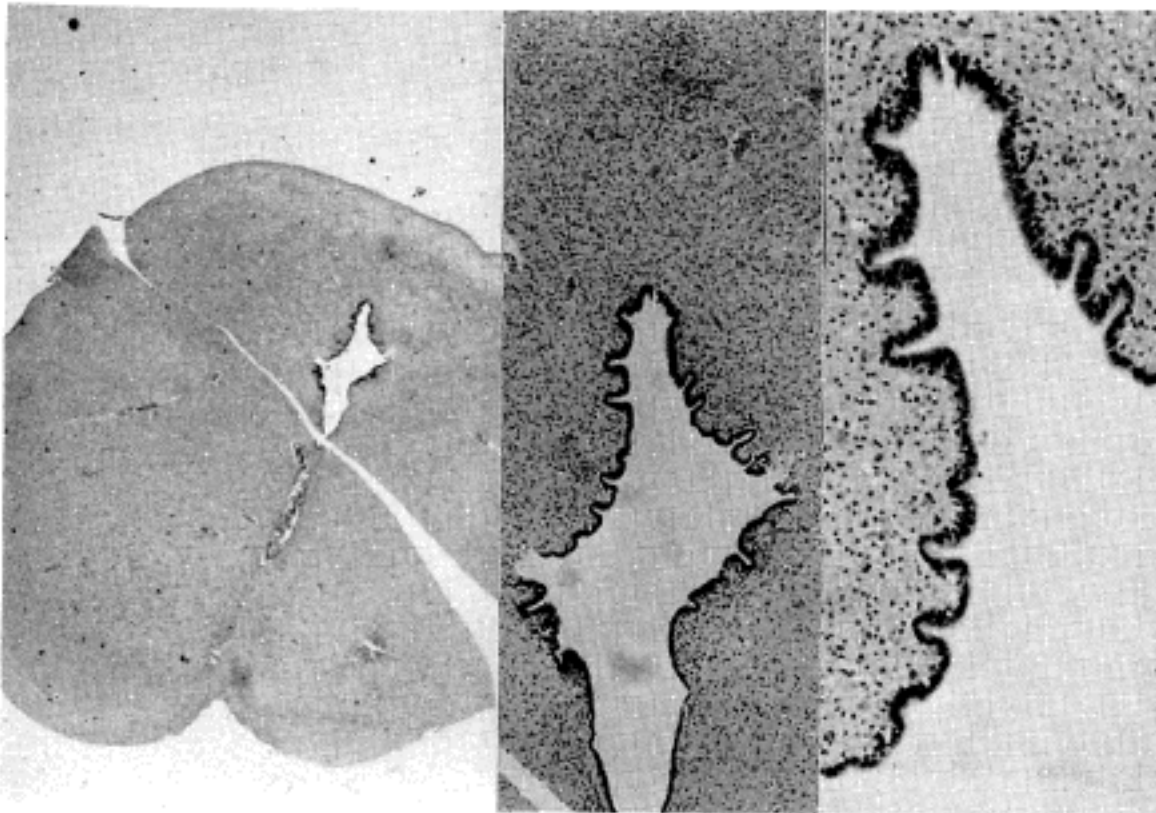


Fig. 6. A brain stem section between upper medulla and lower pons showed a rhomboid-shaped aqueduct having a patent lumen and no forking.

Meckel 계실 등이 관찰되었다. 조직학적 검사에서 골수의 조혈의 소견이 간, 비장, 흉선 등에서 관찰되었다.

뇌의 중량은 249.5 gm, 크기는 13×8×7 cm 이었고, 양측 측뇌실 및 제 3뇌실의 심한 확장 소견이 관찰되면서 소뇌의 무형성 또는 저형성증이 의심되어 수관 협착 등의 이상 소견을 기대하고 대뇌각(basis pontis) 수준에서 시작하여 제 4뇌실이 시작되는 부위까지의 뇌간을 연속적으로 절편하였다. 광학현미경

적으로 상부 연수와 뇌교중 한 절편만을 제외하고는 (Fig. 6~7) 상부 뇌교에서 중뇌에 이르는 절편들에서는 포크화 기형에 의한 불연속적인 복부 및 배부성 수관의 내강들이 관찰되었고(Fig. 8~10), 뇌교의 한 부위에서는 수관이 두 개의 내강으로 관찰되지 않고 한 개의 협착된 틈 모양의 수관이 관찰되었다(Fig. 7). 포크화가 일어난 수관은 배부와 복부쪽이 분리된 후 정상 뇌조직이 둘 사이의 간격을 이루었고, 두 수관의 내강들을 피복하는 세포들의 형태가 각각 미성숙 세포

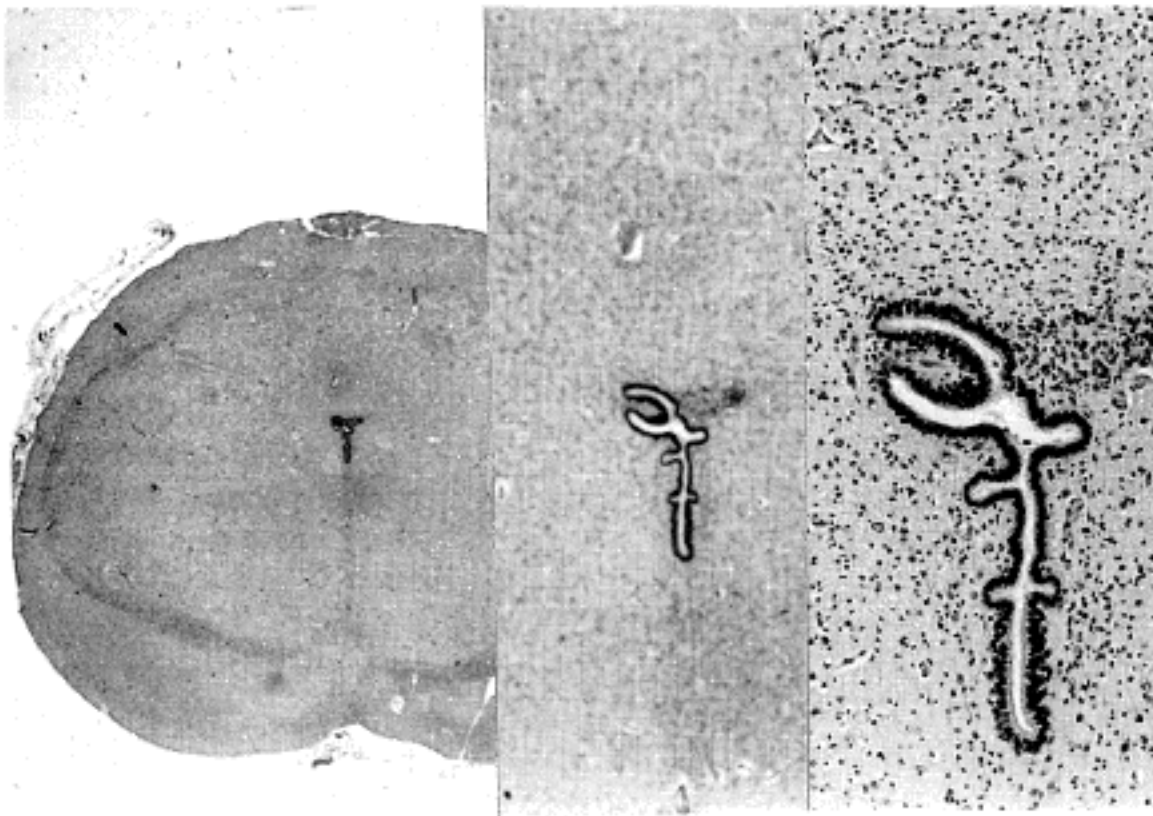


Fig. 7. Suddenly and markedly narrowed slit-like aqueduct of the pons showed the tree-like stenotic lumen only, with no forking.

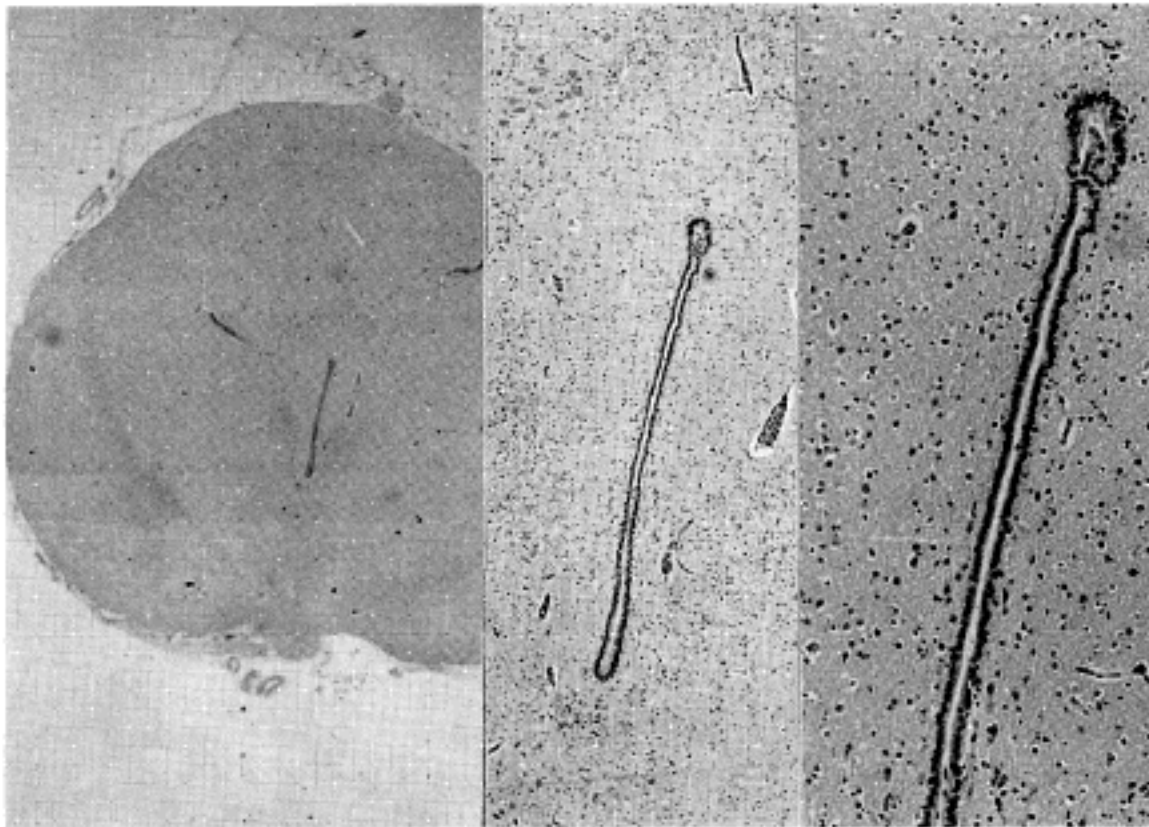


Fig. 8. Another pontine section showing an elongated dorsal and a very small ventral channels barely separated by normal glial tissue

및 성숙 세포의 특징들을 보여, 배부쪽 상의세포들이 더 길고 핵의 밀도 및 세포질과의 비가 높았고, 복부쪽의 길고 좁은 수관의 내강을 피복하고 있는 상의 세포들은 키가 작고 핵-세포질 비가 낮은 세포의 형태를 보였다(Fig. 6~10). 배부쪽은 복부 수관의 내강에 비해 더 자주 톱니 모양으로 주변 상의세포하 신경교판(subependymal glial plate)으로 둘러싸인 부위들을 보이면서 주변의 뇌실질에서는 내강과의 연결이 없이 작고 둥근 상의세포성 세관들 및 세포 집단들이 흩어져서 관찰되었다. 주변 뇌실질은 교종이나 염증 세포

들의 침윤이 없이 정상 소견을 보였다. Olympus 제 현미경을 이용하여 포크화 기형이 일어난 수관이 위치한 뇌간의 각 단계 절편에서 분리된 배부 및 복부 수관의 단면적의 합을 구한 결과, 최소 면적은 하부 뇌교 부위로 0.010 mm^2 였고(Fig. 7), 연수는 0.36 mm^2 , 뇌교는 0.018 mm^2 과 0.027 mm^2 , 그리고 중뇌는 0.073 mm^2 등으로 대부분의 수관들 내강의 면적이 Woollam(1953)등이 수관 협착증의 기준으로 삼았던 0.2 mm^2 이하였다.

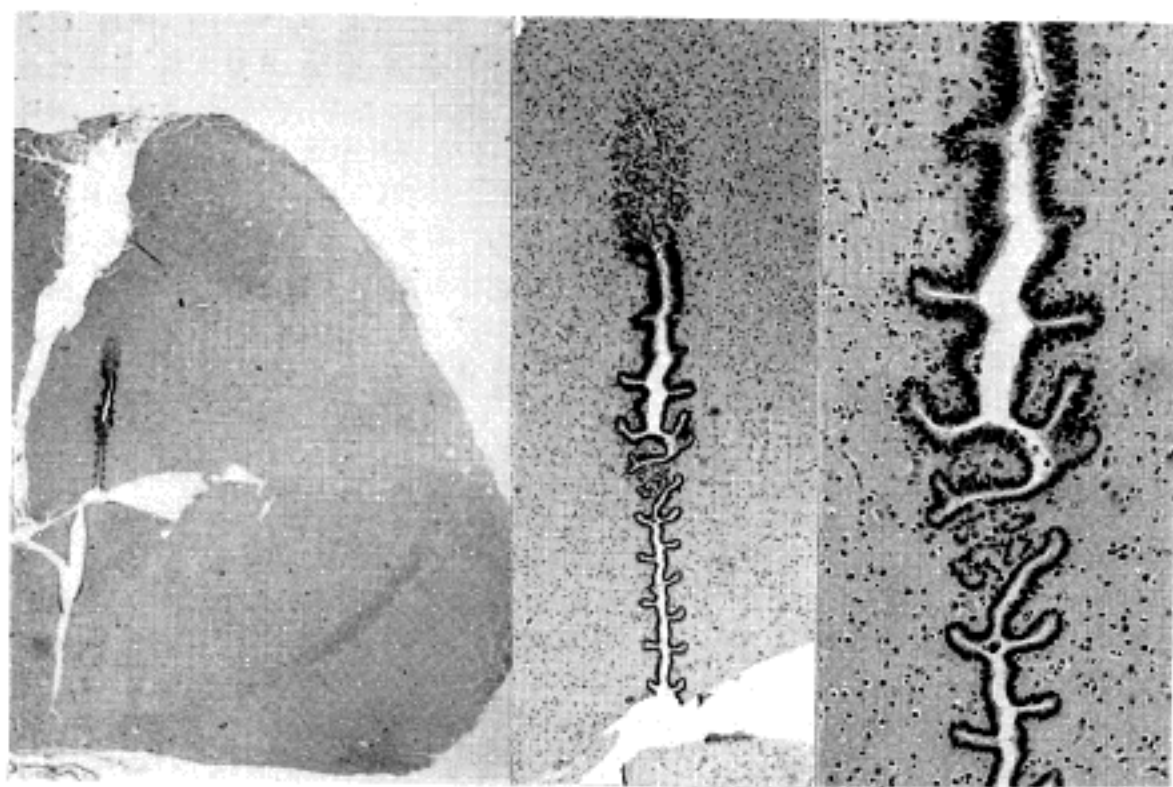


Fig. 9. Each corrugated dorsal and ventral portion of an atretic aqueduct with forking in the upper pons

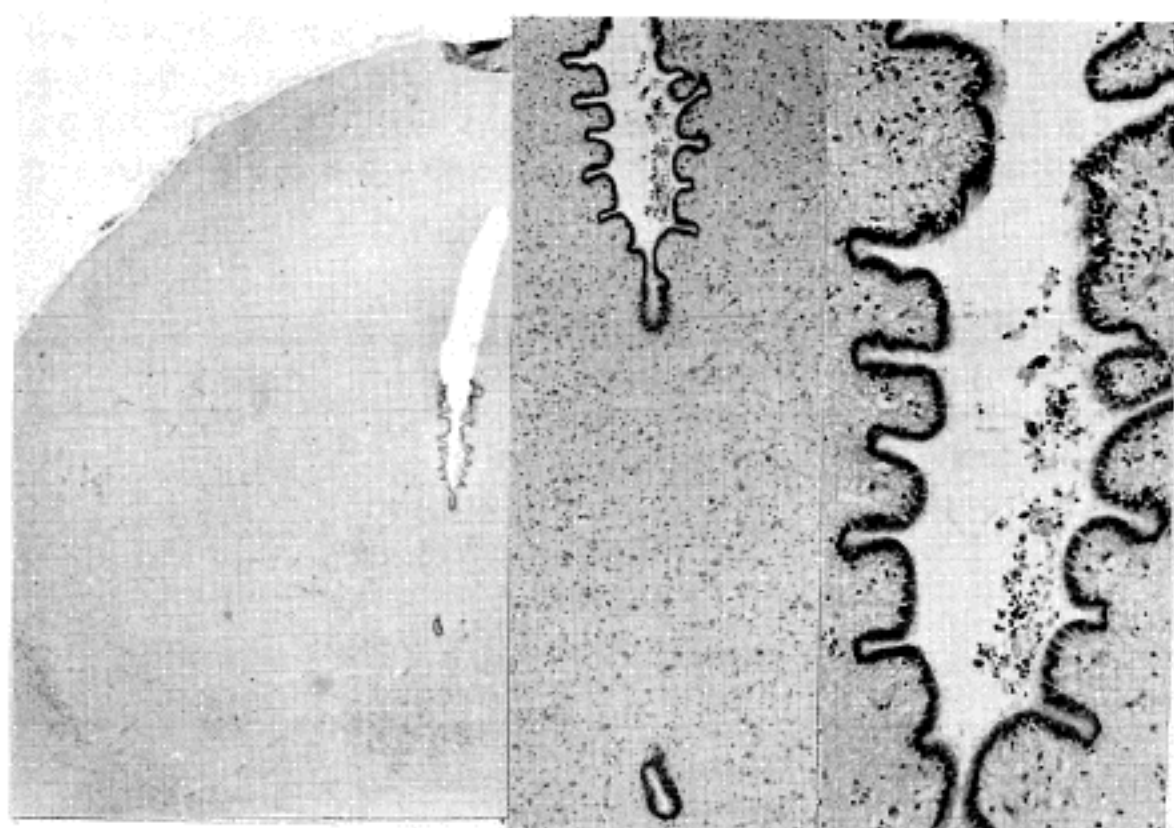


Fig. 10. Widely separated two lumens of a forked aqueduct in the midbrain; the dorsal segment shows a large and crenated lumen in comparison to the small round ventral one.

고 찰

수관은 제 3뇌실과 4뇌실을 연결하는 유일한 통로로서 크기는 대략 길이가 11 mm, 단면적이 0.9 mm²이며 다양한 해부학적 기형을 보일 수 있는데⁵⁾, 이중 수관의 협착성 이상들은 선천성 폐쇄성 수두증의 약 반을 차지하는 원인으로 되어 있다⁶⁾. 수관의 협착을 초래하는 병변으로는 막 형성, 단순 폐쇄, 포크화 등의 선천성 병변들이 알려져 있고 이중 단순협착은 특히 X-연관 열성의 유전 양식을 보이는 수두증의 대표적

인 원인으로서 동반하는 기형들로는 Arnold-Chiari 기형 및 척추이분증 정도가 알려져 있다^{2,5,7)}. 비유전성이고 출생후 시간이 꽤 지난 다음에 증세가 발현하는 염증 및 교증 또는 상외성 세포의 탈락성 병변들은 후천성 수관 협착증을 일으키는 대표적인 병변들이다⁵⁾. 그러나 수관의 크기가 수두증을 일으키는 충분한 조건이 아니라는 것은 정상인 예들의 수관의 크기를 조사한 결과 단순협착증과 별 차이가 없는 것으로 미루어 알려져 있고⁶⁾, Alvord 등도 수관으로 뇌척수액을 지나게 하는 요인들은 해부학적인 내강의 크기 외에도 뇌척수액의 점도 또는 생산량의 생리학적인 다양성이

나 조직의 저항, 뇌실들 사이의 압력차 등에 의해서 결정된다고 하였다⁷⁾. 포크화 기형도 횡단면상 배부와 복부의 수관으로 완전히 분리되어 그 사이에 정상 뇌 조직이 있는 소견을 특징으로 하는 선천성 기형으로서 뇌척수액의 흐름을 막는 폐쇄성 병변이므로 심한 수두증을 초래할 수 있지만 수관 협착증 환자 및 정상에서도 같은 병변 또는 감별이 힘들 정도의 유사한 병변이 나타날 수 있으므로 반드시 수두증의 원인으로만 작용하지는 않는다⁸⁾. 일반적으로 포크화 기형을 일으키는 배부 부위는 내강의 모양이 복부의 단순한 틈 모양과는 달리 복잡한 주름 또는 톱니 모양을 보이는 특징은 많이 기술되어 있지만 그 기전을 고찰한 문헌은 찾을 수 없었다. 본 연구에서는 세 증례들의 현미경적 관찰에서 수관의 내강을 피복하고 있는 배부 및 복부 상피 세포들의 형태가 각각 미성숙 세포와 성숙 세포의 특징을 보인다고 생각되었으며 이로 미루어 배부 수관의 특징적인 상의성 피복세포들의 톱니 모양의 돌출은 이곳 미성숙 상의 세포들의 증식이 일반적으로 왕성하여 보인 현상이라고 추측하였다. 또한 상의성 세포들이 작고 둥근 세관을 형성하거나 단독으로 흩어져 있는 양상이 수관 주변의 뇌실질에서 분리된 두 수관의 내강을 중심으로 관찰되었는데 문헌 고찰상 크게 두 종류의 배열이 기술되어 있었다^{9,10)}. 하나는 수관의 종축

을 중심으로 둘러싸는 형태이고 또 하나는 내외 교관 (glial plate)을 사이에 두고 반달 모양으로 둘러싸는 것인데, 보고하는 세 증례는 모두 전자의 특징을 취하고 있었다(Fig. 3, 6~10). 이 상의성 세관들의 발생기전은 상의성 세포들이 떨어져 나와 세관을 형성하려는 성질을 원래 갖고 있기 때문에 정상에서 보일 수 있는 소견이라고 하는 사람들과 발생학적 기형의 일부 또는 교증 후에 오는 이차성 병변으로 보고 있는 사람들이 있다¹⁰⁾. 본 연구의 증례들에서는 모두 이러한 상의세포성 세관들이 주로 배부 수관의 종축을 따라 주변의 상의세포하 신경교관(subependymal glial plate)에서 비교적 흔히 관찰되었고 세포 밀도도 높아 증식성 병변을 의심케 하였으나 염증이나 교증의 소견은 동반되지 않았으므로 정상적인 범주의 소견으로 간주하였다(Fig. 3). 수관의 포크화 기형은 Russell(1949)이 처음 수관 폐쇄증의 진단을 정의하면서 선천성 병변으로 생각되어 왔는데 그는 그 근거를 다음의 4가지로 들었다⁴⁾. 즉 분리된 배부 수관과 복부 수관 사이에 정상 조직이 있고, 교증 및 염증의 소견이 없고, 중뇌털 개관(quadrigeminal plate) 또는 제 3신경핵 등이 융합된 중뇌의 기형들이 흔히 동반되며, 척추이분증, 유피낭(dermoid cyst) 등의 다른 종류의 기형들도 공존하는 것 등이다. 그러나 문헌 고찰상 바이러스 감

Table 1. Summary of clinical and pathological findings

	CASE 1	CASE 2	CASE 3
Patient			
Sex/GP	F/35w	M/29w	F/32w
BW(g)	1910(2445)*	1800(1800)*	1850(2436)*
HC(cm)	28	27	31
Mother	30	25	?
age(year)	Herb medicine	Oligohydroamnios	Habitual abortion
Hx	Oligohydroamnios		
Pathology			
CNS	Hydro with AA Dandy-Walket M Porencephaly Micropolygyria	Hydro with AA	Hydro with AA Cerebellar atresia
Others	Dextrocardia with PDA HMD & hypoplasia of lung Polycystic kidneys	Micrognathia Club feet ASD with PDA	Absence of RE Low-set left ear Meckel's diver. Ectopic thyroid

F: female, M: male, GP: gestational period, w: weeks, BW: body weight, ()*: means body weight at the same age

HC: head circumference, Hx: history, RE: right ear, diver.: diverticulum

PDA: pathent ductus arteriosus, HMD: hyaline membrane disease, ASD: atrial septal defect, Hydro: hydrocephalus, AA: aqueductal atresia

M: malformation, CNS: central nervous system

염 등의 후천적인 원인에 의한 수관 협착증에서도 수관에 부분적인 포크화 기형이 관찰되며, 시간이 경과하면 교종의 소견도 잘 관찰할 수 없으므로 Russell이 주장한 선천성 진단의 근거들이 현재는 그 신빙성이 떨어지는 것으로 생각된다. 따라서 본 논문에서는 세 증례들의 수관의 병리학적인 소견과 동반 기형들을 정리하여 봄으로써 선천성과 후천성의 두 가능성을 살펴 보았다(Table 1). 증례 1은 한 절편의 수관 조직에서 분리된 내강을 보였고(Fig. 3) 주변에 많은 상외세포성 세포들 및 세포들이 흩어져 있는 병리학적인 소견과 Potter 얼굴, 제 2형 신장 낭증, 폐와 저형성증과 간의 미만성 섬유증 등의 특징을 보인 Potter 증후군 환자였다. 이외에도 Dandy-Walker 기형, 공뇌증(porencephaly), 작고 복잡한 뇌회들, 그리고 손발의 골격 기형, 우심증 등이 관찰되어 뇌를 비롯한 여러 기관들에서 많은 기형들이 동반된 예였다. 증례 2는 육안적으로 수관의 내강을 확인하지 못하였고 보존 상태 불량하여 수관을 전부 관찰할 수는 없었지만 한 절편에서 포크화 기형에 의한 수관의 배부와 복부 통로들 사이에 정상 교조적이 존재하는 수관 폐쇄증을 보였고(Fig. 5), 외형상 simian 손금, 내번족, 소하악증 등과 내부 장기에 심장 및 부신의 이상 등이 동반되어 있었다. 증례 3의 뇌에서는 현저한 수두증과 함께 소뇌의 형성부전을 보였으며 광학현미경 검사상 뇌간의 연속 절편에서 수관은 포크화 기형이 주로 관찰되면서 뇌교 단계에서는 협착의 소견만이 관찰되어 두 종류의 수관성 기형이 공존하였다(Fig. 6~10). 전신적으로는 약측 귀의 이상, Meckel 계실, 심방 중격 결손 등이 동반되어 있었다. 환아는 미숙아였고 어머니는 습관성 유산을 한 경험이 있는데 이는 수두증에서 가끔 보는 임상소견들로 보고되어 있고¹¹⁾, 수관 폐쇄증의 유전성은 염색체 검사를 시행하지 못하여 알 수 없었다. 여태까지 수관 협착증과 동반된 기형들은 Russell 등이 처음 보고한 척추이분증, 유피낭 등과 Bergsma의 선천 기형 일람표에 따른¹²⁾, 소안구증과 수족지 기형이 동반된 증후군 및 구순열 및 구개열, 외배엽의 이형성증, 수족 기형, 정신박약(oligophrenia) 등이 동반된 증후군들이 있다. 이상의 세 증례들의 수관의 병리학적인 소견과 동반기형들을 종합하여 볼 때 저자들은 수관의 포크화 기형에 의한 폐쇄증은 선천성 병변일 가능성이 더 높다고 보았고, 증례 2와 3은 보고된 증후군들과 중복되는 일부를 동반하였으나 증례 1은 새로운 동반 증후군인 Potter 증후군을 포함한 복잡한 기형들을 보인 점이 지금까지 알려진 예들과 비교하여 볼 때 수관 폐쇄증에서도 복잡한 기형을 동반할 수 있음을 알게 해준다. 각 증례의 유전성은 확인하지 못하였지만, 수관 폐쇄증은 병리학적인 소견과 함께 동반 기형 등의 임상 양상도 다양하게 출현되므로 어떤 병적 유전자에 의한다면 이질적 발현 양상을 보이는 것이며 다양한 동반 기형을 보일 수 있

는 것으로 추측할 수 있다. 이 추측의 근거는 수관 협착증은 유전 양식이 X-연관 열성인 선천성 유전 질환인데 임상 양상이 다양하게 발현하는 것을 유전자의 이질적인 발현(heterogeneity)의 개념으로 설명한 보고들이 있었기 때문이다^{1,7,13)}. 끝으로 본 연구에서는 염색체 검사 및 가족력 조사 등이 미흡하였으므로, 앞으로 수관 폐쇄증이 의심되는 선천성 수두증 환자들에서는 가족력을 잘 조사하여 유전양식을 밝히고 염색체의 이상을 검사하여 병리학적인 진단에 임상적인 기초 자료로 활용한다면 산전 진단에도 도움을 줄 수 있으리라 사려된다.

참 고 문 헌

- 1) Holmes LB, Nash A, Zurhein GM, Levin M, Opitz JM. X-linked aqueductal stenosis: clinical and neuropathological findings in two families. *Pediatrics* 1973; 51: 697-703.
- 2) Chi JG, Seo JW, Doh KC. A case of hydrocephalus due to congenital atresia of Sylvian aqueduct. *J Korean Med Assoc* 1981; 24: 1210-4.
- 3) Potter EL, Craig JM. *Pathology of the fetus and the infant*. 3rd ed. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1975; 533-7.
- 4) Russell DS. *Observations on pathology of hydrocephalus*. Her Majesty's Stationary Office, London, 1949.
- 5) Keeling JW (Ed.). *Fetal and neonatal pathology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1987; 468-70.
- 6) Woollam DHM, Millen JW. Anatomical considerations in the pathology of stenosis of the cerebral aqueduct. *Brain* 1953; 76: 104-12.
- 7) Fisherman MA. *Pediatric neurology*. Grune and Stratton, Inc., Orlando, 1986; 85-6.
- 8) Drachman DA, Richardson EP Jr. Aqueductal narrowing, congenital and acquired. A critical review of the histologic criteria. *Arch Neurol* 1961; 5: 552-9.
- 9) Beckeett RS, Netsky MG, Zimmerman HM. Developmental stenosis of the aqueduct of Sylvius. *Am J Path* 1950; 26: 755-87.
- 10) Johnson RT, Johnson KP. Hydrocephalus following viral infection: The pathology of aqueductal stenosis developing after experimental mumps virus infection. *J Neuropath Neurol* 1968; 27: 591-606.
- 11) Warkany J. *Congenital Malformations. Notes and comments*. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1971; 217-31.
- 12) Bergsma D. *Birth defects: Atlas and compendium*. Baltimore, The national foundation, 1973.
- 13) Edwards JH, Norman RM, Roberts JM. Sex-linked hydrocephalus. Report of a family with 15 affected members. *Arch Dis Child* 1961; 36: 481-5.