

# Nadir Görülen Bir Hipotoni Olgusu: Walker-Warburg Sendromu

## Walker-Warburg Syndrome as a Rare Cause of Hypotonia

Asuman KIRAL, Berrin ERGİN YILMAZER, Zeynep ZARA, Pınar İŞGÜVEN

Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye



### ÖZET

Walker-Warburg sendromu (WWS), otozomal resesif geçişli (OR) tip 2 lizensefali, serebellar anomali, retinal anomali ve konjenital musküler distrofinin birlikte görülebildiği ve olguların en geç üç yaşında kaybedildiği oldukça nadir görülen bir hastalıktır.

Bu makalede aralarında 1. derece akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, emme zayıflığı şikayetiyle hastanemize getirilen, yapılan fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucu ağır hipotoni, atipik yüz görünümü, gözlerde ve beyinde anormallikler, çok yüksek serum kreatin fosfokinaz düzeyi ile Walker-Warburg sendromu tanısı konulan bir olgu anlatılmaktadır. Bu olgunun sunulmasındaki amaç, yenidoğan döneminde hipotonik infant ayırıcı tanısında yer alan nadir görülen bu kas hastalığına dikkat çekmek ve OR geçişli, letal bir hastalık olması sebebiyle aileye verilecek genetik danışmanın önemini vurgulamaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Hipotoni, Konjenital, Musküler distrofi, Walker-Warburg

### ABSTRACT

The Walker-Warburg syndrome is an autosomal recessive disease characterized by type 2 lissencephaly, cerebellar malformations, retinal abnormalities and congenital muscular dystrophy with most children dying before the age of three.

In this report, we represent a patient diagnosed as Walker-Warburg syndrome with feeding difficulty, generalized hypotonia, facial dysmorphic features, eye and brain abnormalities and also elevated creatine kinase level. The parents were first degree relatives. The diagnosis of this rare disease is important in hypotonic infants for genetic counseling of families, as it is lethal and inherited in an autosomal recessive manner.

**Key Words:** Hypotonia, Congenital, Muscular dystrophy, Walker-Warburg

### GİRİŞ

Walker-Warburg sendromu (WWS), serebral, serebellar ve göz anomalilerin görüldüğü konjenital musküler distrofi ile karakterize, olguların erken dönemde kaybedildiği 1.2/100000 oranında görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1,2). İlk kez Walker 1942'de letal infantil lizensefaliyi tanımlamış, Warburg, hidrosefali ve konjenital retinal ayrılmanın birlikte olduğu bir grup hasta bildirerek bu hastaların çoğunun 5 aylıktan önce kaybedildiğine dikkat çekmiş, 1975'de de Chemke ve ark. akraba evliliği olan bir ailedeki iki olgu nedeniyle otozomal resesif kalıtımın varlığını ileri sürmüşlerdir. 1989'da Dobyns ve ark. 42 olguyu içeren bir çalışma yaparak Walker-Warburg sendromu adını önermişler ve bu sendromun tanısı için tip II lizensefali, serebellar anomali, re-

tinal anomali ve konjenital musküler distrofidan oluşan 4 kriterin gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir (3-7).

Hastalık Serebroküler disgenezi (COD), Serebroküler displazi-musküler distrofi (COD-MD) sendromu, Chemke sendromu, Hidrosefali -Agiri-Retinal Displazi (HARD) Sendromu, Pagon sendromu gibi farklı isimlerle de tanımlanmıştır (1).

Walker-Warburg sendromu konjenital musküler distrofiler içinde en ciddi olan formdur ve hastaların çoğu 3 yaşından önce kaybedilir. Hastalık genellikle doğumda ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu verir: Nadiren de olsa görüntüleme teknikleri sayesinde prenatal tanısı da (hidrosefali 13. haftada, bilateral katarakt 17. haftada, oksipital ensefalosel 18. haftada saptanmış olgular vardır) mümkündür (8-11). Jeneralize hipotoni, kas

güçsüzlüğü, mental retardasyon ve gelişme geriliği olan bazı hastalar ise nöbetlerle karşımıza gelebilir. Sendromda katarakt, ön kamarada sıgılık, mikrokornea, mikroftalmi, lenste defektler, retinal displazi, optik sinirde hipoplazi ya da atrofi, glokom, buftalmos gibi farklı göz bulguları görülebilir. Beyin anomalileri tip 2 lissensefali (kaldırım taşı tipi), hidrosefali, vermiş hipoplazisi ya da total serebellar hipoplazi, beyaz cevherde hipomiyelinizasyon, korpus kallozum agenezisi/hipoplazisi, oksipital ensefalosel, dandy walker malformasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu bulgulara ek olarak mikropenis, inmemiş testis, düşük kulak ya da yarı damak/dudak gibi dismorfik bulgular eşlik edebilir. Laboratuvar bulguları arasında özellikle yüksek kreatin kinaz düzeyi ile miyopatik/distrofik kas patolojisi ve alfa distroglikan yapısında farklılık saptanmıştır (1,3).

Bu olguyu sunmamızın amacı; hipotoni ayırıcı tanısında nadir bir kas hastalığı olan OR geçişli WWS'yi hatırlatmak, prenatal tanının ve genetik danışmanın önemini vurgulamaktır.

## OLGU SUNUMU

A.Ö. 2 aylık erkek hasta, 18 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 40 haftalık 2950 gr olarak normal spontan vajinal doğum ile hastanede doğmuş. Postnatal asfiksi yaşamış ve 18 gün dış merkezde kuvöz takibinde kalmış. Taburculuk sonrası emme azlığı şikayetinin devam etmesi üzerine takibe alındı. Anne baba arasında birinci dereceden akraba evliliği olan hastanın fizik muayenesinde Ağırlık:3100 gr(<3p) Boy:52 cm (3-10p) Baş çevresi: 35 cm (<3p) saptandı.

Baş ve boyun muayenesinde mikrosefali, sol gözde enoftalmi, sağ gözde ekzoftalmi ve keratokonus ile yüksek damak mevcuttu (Şekil 1). Cildi kuru ve soluk görünümdeydi. Lumbosakral bölgede tüylenme ve dimple görünümü vardı. Solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem muayeneleri doğaldı.



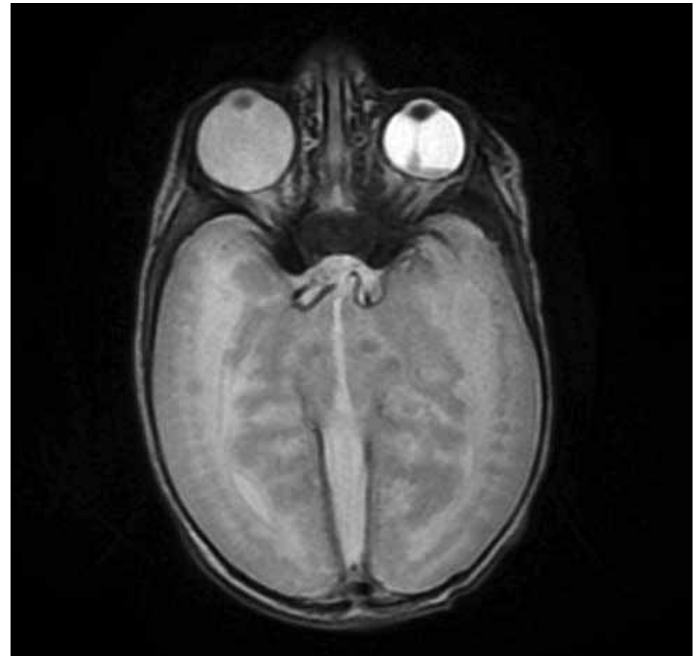
**Şekil 1:** Sol gözde enoftalmi, sağ gözde ekzoftalmi.

Genital muayenesinde; penis 2 cm boyunda, testisler bilateral skrotumda 2 cc olarak ele geldi. Nörolojik muayenesinde tüm vücut hipotonikti, bacaklarda hipotoniye rağmen makaslama, ellerde kasılma mevcuttu, derin tendon reflekslerinde hipoaktivite saptandı (Şekil 2).

Kranial MR da sol bulbus okülü sağa göre küçük görünümde izlenmekte olup bulbus okülü içinde persistant hiperplastik primer vitreus görünümü vardı, sağ bulbus okülü normalden büyüktü (Şekil 3). Serebral korteks normalden kalın ve irregüler görünümde izlenmekte olup kaldırım taşı görünümü oluşturan tip 2 lissensefali, hipoplastik korpus kallozum ve normalden küçük görünümde posterior fossa saptandı (Şekil 3, 5). Pons



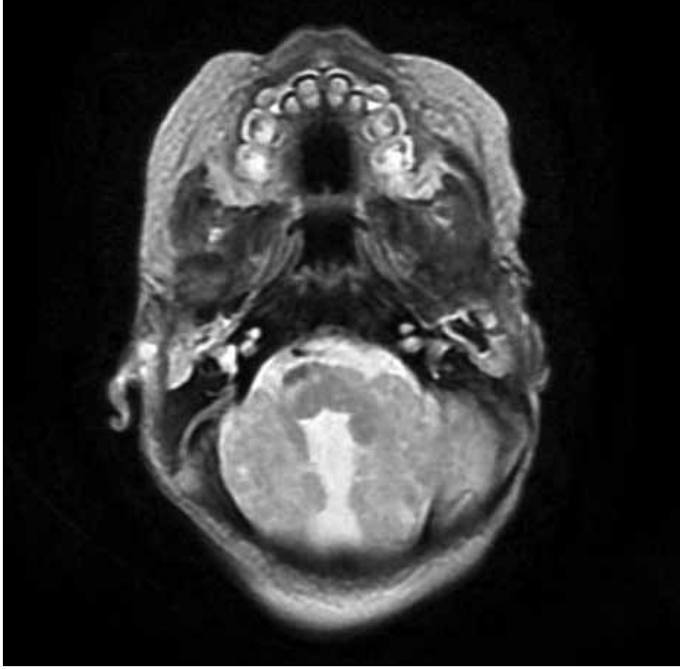
**Şekil 2:** Tüm vücutta hipotonisite.



**Şekil 3:** Sağ bulbus okülü içinde persistant hiperplastik primer vitreus görünümü ve tip 2 lissensefali.

hipogenetik, serebellum hipoplastik ve displastik görünümde (serebellar polimikrogiri), 3.ventrikül normal genişlikte, lateral ventrikül korpusları dilate görünümde idi (Şekil 4). Beyaz cevherde miyelinizasyonu belirgin derecede geri görünümdeydi, periventriküler ak madde içinde bant şeklinde heterotopi görünümü saptandı.

Laboratuvar incelemede; Tam kan sayımında Hb:11.2 gr/dl, WBC:9500  $10^3/mm^3$ , Plt:295000  $10^3/mm^3$  olarak normal,



**Şekil 4:** Serebellar hipoplazi ve displazi, serebellar polimikrogiri.



**Şekil 5:** Hipoplastik korpus kallozum ve normalden küçük görünümde posterior fossa, hipogenetik pons.

AST:158 U/lt ALT:176 U/lt, ile yüksek; kreatin fosfokinaz:2878 U/lt değeri ile çok yüksek saptandı. Hipotonisite ayırıcı tanısı açısından bakılan TSH:6.58 uIU/ml sT3:2.64 pg/ml sT4:0.9 ng/dl ile normal sınırlarda olarak değerlendirildi. Vitamin B12:167pg/ml olarak normal değerlerin altındaydı.

Fizik muayene ve kranial MR sonucunda saptanan göz bulguları nedeniyle göz hastalıkları ile konsulte edildi: oftalmolojik muayenesinde sağ gözde ön segment doğal izlendi, Fundoskopide maküla gelişiminin olmadığı, optik diskin hipoplazik olduğu ve yaygın pigment azlığı izlendi, sol gözde mikroftalmus saptandı, göz içi basınçları bilateral normal sınırlarda (sağ göz 14, sol göz 11 mm hg) ölçüldü.

Lumbosakral kılınma nedeniyle çekilen lomber spinal MR sonucunda distal spinal kordda konusun hemen üzerinde santral kanalda siringohidromyeli ile uyumlu hafif dilatasyon saptandı. Eşlik eden renal anomali varlığını araştırmak amacıyla yapılan tüm batın USG sonucunda sağ böbrekte grade 1, sol böbrekte grade 2 pelvikaliektazi saptandı (sağda 5.5 mm solda 12.4 mm olarak raporlandı). İdrar kültürü steril olan hastaya voiding sistoüretrografi çekilmesi planlandı.

Otoakustik emisyon işitme değerlendirmesinde sağ kulaktan yanıt alınırken sol kulaktan yanıt alınamadı ve hastanın ileri takip ve tetkiki planlandı. Vitamin B12 düşüklüğü nedeniyle replasman tedavisi başlandı.

## TARTIŞMA

WWS göz ve beyin bulguları, konjenital müsküler distrofi ve çok yüksek kreatinin fosfokinaz düzeyi ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren ve letal seyreden bir hastalıktır. Tip II lizensefali, hidrocefali, serebellar hipoplazi, mikroftalmi, gözde iridokorneal anomaliler, katarakt, retinada displastik değişiklikler ve konjenital müsküler distrofi bu sendrom için tanı koydurucu kriterlerdir (1,3-5,11,13,14). Hastamızda bu tanı kriterlerinin tümü bulunmaktadır.

Anne-baba arasında birinci derece akrabalık olması otozomal resesif olarak geçiş gösteren bu sendromu desteklemiştir. Klinik olarak birbirine çok benzeyen, konjenital müsküler distrofinin göz ve beyin anomalilerine eşlik ettiği ve bu güne kadar en iyi tanımlanmış olan Fukuyama tip Konjenital Müsküler Distrofi (FKMD) ile Muscle-Eye-Brain (MEB) hastalığı WWS'nun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken sendromlardır.

Her üç sendrom da birbirine çok benzemekle birlikte göz ve beyin anomalileri özellik ve şiddet bakımından farklılık göstermektedir (5). Klinik bulgular WWS'nda FKMD'ye göre daha ciddi seyretmekte ve hastalar erken dönemde kaybedilmektedir. FKMD sıklıkla Japonya'da gözlenmektedir. Nöropatolojik değişiklikler konusunda yapılan karşılaştırmada septum pellucidum, korpus kallozum ve serebellar vermis agenezisinin WWS'lu hastalarda daha sık bulunduğu, buna karşılık FKMD'li hastalarda bu bulgulara nadiren rastlandığı saptanmıştır (15). MEB has-

talığında ise WWS'dan farklı şekilde karakteristik göz anomalisi olarak tüm olgularda ilerleyici miyopi görülmekte olup, retinal distrofi ve kataraktın da gözleendiği olgular bildirilmektedir. Ayrıca MEB hastalığı olan olgularda klinik seyir WWS'ndaki kadar ağır değildir (16). Yapılan moleküler çalışmalarda MEB hastalığı geni 1p32-34'e lokalize edilmiştir (17). Teber ve ark. (18) yayınladıkları iki kardeşin olgu sunumunda ise POMGnT1 geninde homozigot mutasyonların saptandığı, kardeşlerden birinin ciddi MEB hastalığı, diğlerinin ise daha hafif formda MEB hastalığı olduğu bildirilmiştir. Ancak ciddi MEB hastalığı olan kardeşin WWS'ye benzer özelliklerinin de olduğu belirtilmiştir.

Genetik çalışması oldukça geniş kapsamlı olup bu hastalığın alfa distroglikan hipoglikozilasyonu ile karakterize genetik mutasyonları saptanmıştır. Ekstrasellüler ligandların alfa distroglikana bağlanmasını etkileyen mutasyonlar kas liflerinin ekstrasellüler matrikse bağlanmasında zayıflığa ve erken dönemde kas disfonksiyonuna ve kas nekrozuna yol açarlar (19). Bu mekanizma otozomal resesif geçiş gösteren bir grup konjenital musküler distrofinin oluşumundan sorumludur. Alfa distroglikana karşı antikör kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda çizgili kasların bazal laminasında alfa distroglikan boyanmasında eksiklik gösterilmiştir (20-24).

Daha sonra ise akraba evliliği olan 10 WWS'lu olguda yapılan linkage analiz çalışmasında WWS için en azından 3 lokus bulunduğu saptanmıştır (25). Yapılan linkage analiz çalışmalarında klinik olarak birbirine çok benzeyen bu üç sendrom için farklı aleller olduğu ortaya çıkmıştır. Fukutin gen mutasyonu FKMD'ye yol açarken, POMGnT1 (O-mannosid Nasetilglukozaminiltransferaz) gen mutasyonunun ise MEB hastalığına yol açtığı bulunmuştur (1,3,26-28).

FKMD'den sorumlu Fukutin ile MEB hastalığından sorumlu POMGnT1 genlerinin protein glikolizasyonundan sorumlu olduğundan yola çıkarak, akraba evliliği olan 15 ailede yapılan çalışmada, ailelerden 5'inin O-mannosiltransferaz 1(POMT1) için homozigot olduğu bulunmuştur. Akraba evliliği olmayan WWS'lu 30 hastada yapılan sekanslama çalışmasında ise 6'sında mutasyon bulunmuştur. POMT1 mutasyonu olan bu hastalarda yapılan immünohistokimyasal çalışmada MEB hastalığı ve WWS'ndaki O-mannosilasyon etkisinin, nöronal migrasyonun moleküler temelini anlaşılmaya yardımcı olacağı ileri sürülmüştür. (3,12,15).

Ayrıca WWS fenotipine sahip bir çocukta homozigot fukutin gen mutasyonu, bir başka çocukta ise FKRP geninde homozigot C953T missense mutasyonu bildirilmiştir. 2005 yılında ise üç aileden WWS'lu hastalarda POMT2 geninde homozigot mutasyonlar bildirilmiştir (1,29-31). Mutasyonlar sonucunda alfa distroglikan glikozilasyonunda bozukluğa yol açan bir başka gen de LARGE genidir. LARGE gen mutasyonları ağır zeka geriliğinin eşlik ettiği hafif konjenital müsküler distrofi ile ciddi klinik bulgular veren FKMD ve MEB hastalıklarına yol açabilir. Van Reeuwijk J. ve ark. yaptığı bir çalışmada WWS karakteristik özelliklerini taşıyan bir hastada LARGE geninde oluşan 63 kb'lık bir delesyon

saptanmış ve bu genin diğer genlerle birlikte WWS'ye neden olabileceği bildirilmiştir (32).

Gen tarama testlerinin maliyetinin çok yüksek olması ve yalnızca %10 ile %20 oranında değişen oranlarda gen pozitifliği saptanması nedeniyle hastamızın genetik araştırması yapılamadı. Ancak mevcut bilgiler ışığında; hasta ya da kaybedilmiş olguya sahip akraba evliliği olan ailelerde WWS'ye neden olabilen bu mutasyonlar araştırılarak prenatal tanı konusunda görüntüleme yöntemlerine ek olarak ilerleme kaydedilebilir.

Beyin, göz ve kas bulgularının yanısıra yarı dudak/damak, küçük penis, inmemiş testis, renal displazi ve imperfore anüs, düşük kulak, oditor kanal yokluğu, iletim tipi işitme kaybı, hidransefali ve anorşi bulunan WWS'lu olgular bildirilmiştir (3,33-36). Hastamızda ise bu bulgulardan farklı olarak eşlik eden bilateral renal pelvikalektazi ve siringohidromiyeli saptandı ve sol kulakta işitme testinde yanıt alınamadı.

Sonuç olarak, oldukça nadir görülen ve letal seyreden bu sendromda genetik danışma ve sonrasında prenatal tanı açısından kraniyal anomalilerin varlığının takibi ve anomali saptanan olgularda eşlik eden göz ve kas bulguları açısından hastaların değerlendirilmesi gereklidir. Otozomal resesif geçiş özelliği nedeniyle akraba evliliği öyküsü olan ailelerde indeks vakadan sonra aileler yüksek risk açısından bilgilendirilmeli ve yeni bebeklerin prenatal izlemleri çok dikkatli olarak yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006;1:29.
2. Mostacciolo ML, Miorin M, Martinello F, Angelini C, Perini P, Trevisan CP. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from the North-East Italy. Hum Genet 1996;97:277-9.
3. Semerci C, Şenel S, Okumuş N, Talim B, Üner Ç, Gökteş İ, ve ark. Bir olgu nedeniyle Walker Warburg sendromu ve yeni görüşler. Gülhane Tıp Dergisi 2003;45:213-7.
4. Dobyns WB, Kirkpatrick JB, Hittner HM, Roberts RM, Kretzer FL. Syndromes with lissencephaly II: Walker-Warburg and cerebrooculo-muscular syndromes and a new syndrome with type II lissencephaly. Am J Med Genet 1985;22:157-95.
5. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet 1989;32:195-210.
6. Heggie P, Grossniklaus HE, Roessmann U, Chou SM, Cruse RP. Cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy syndrome. Report of two cases. Arch Ophthalmol 1987;105:520-4.
7. Towfighi J, Sassani JW, Suzuki K, Ladda RL. Cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy (COD-MD) syndrome. Acta Neuropathol 1984;65:110-23.
8. Asano Y, Minagawa K, Okuda A, Matsui T, Ando K, Kondo-Iida E, et al. A case of Walker-Warburg syndrome. Brain Dev 2000;22:454-7.
9. Gasser B, Lindner V, Dreyfus M, Feidt X, Leissner P, Treisser A, et al. Prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome in three sibs. Am J Med Genet 1995;76:107-10.

10. Bornemann A, Pfeiffer R, Beinder E, Wenkel H, Schlicker U, Meyermann R, et al. Three siblings with Walker-Warburg Syndrome. *Gen Diagn Pathol* 1996;141:371-5.
11. Rodgers BL, Vanner LV, Pai GS, Sens MA. Walker-Warburg syndrome: Report of three affected sibs. *Am J Med Genet* 1994;49:198-201.
12. Currier SC, Lee CK, Chang BS, Bodell AL, Pai GS, Job L, et al. Mutations in POMT1 are found in a minority of patients with Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 15;133A:53-7.
13. Whitley CB, Thompson TR, Mastri AR, Gorlin RJ. Warburg syndrome: Lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr* 1983;102:547-51.
14. Kükner Ş, Güner Y, Öztürk A, Akçayöz A. İki kardeşte Walker-Warburg sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:337-43.
15. Kimura S, Sasaki Y, Kobayashi T, Ohtsuki N, Tanaka Y, Hara M, et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and the Walker-Warburg syndrome. *Brain Dev* 1993;15:182-91.
16. Santavuori P, Somer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, et al. Muscleeeye- brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989;11:147- 53.
17. Cormad B, Avela K, Pihko H, Santavuori P, Talim B, Topaloglu H, et al. Assignment of the muscle-eye-brain disease gene to 1p32-p34 by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Med Genet* 1999;64:126-35.
18. Teber S, Sezer T, Kafali M, Manzini MC, Konuk Yüksel B, Tekin M, et al. Severe muscle-eye-brain disease is associated with a homozygous mutation in the POMGnT1 gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:133-6.
19. Henry MD, Campbell KP. A role for dystroglycan in basement membrane assembly. *Cell* 1998;95:859-70.
20. Hewitt JE, Grewal PK. Glycosylation defects in inherited muscle disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:251-8.
21. Martin-Rendon E, Blake DJ. Protein glycosylation in disease: New insights into the congenital muscular dystrophies. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:178-83.
22. Martin PT, Freeze HH. Glycobiology of neuromuscular disorders. *Glycobiology* 2003;13:67R-75R.
23. Grewal PK, Hewitt JE. Glycosylation defects: A new mechanism for muscular dystrophy? *Hum Mol Genet* 2003;12 Spec No 2:R259-64.
24. Endo T, Toda T. Glycosylation in congenital muscular dystrophies. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1641-7.
25. Beltrán-Valero De Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, Van Beusekom E, Van Der Zwaag B, et al. Mutations in the O-Mannosyltransferase Gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg Syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1033-43.
26. Cormand B, Pihko H, Bayes M, Valanne L, Santavuori P, Talim B, et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology* 2001;56:1059-69.
27. Yoshida A, Kobayashi K, Many H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001;1:717-24.
28. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondolida E, Nomura Y, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998;394:388-92.
29. van Reeuwijk J, Brunner HG, Van Bokhoven H: Glyc-O-genetics of Walker-Warburg syndrome. *Clin Genet* 2005;67:281-9.
30. Beltrán-Valero de Bernabé D, van Bokhoven E, van Beusekom E, Van Den Akker W, Kant S, Dobyns WB, et al. A homozygous nonsense mutation in the Fukutin gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype. *J Med Genet* 2003;40:845-8.
31. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e61.
32. van Reeuwijk J, Grewal PK, Salih MA, Beltrán-Valero de Bernabé D, McLaughlan JM, Michielse CB, et al. Intragenic deletion in the LARGE gene causes Walker-Warburg syndrome. *Hum Genet* 2007;121:685-90.
33. Burto BK, Dillard RG, Weaver RG. Walker Warburg syndrome with cleft lip and cleft palate in two sibs. *Am J Med Genet* 1987;27: 537-41
34. Crowe C, Jassani M, Dickerman L. The prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome. *Prenat Diagn*1986;6:177-85.
35. Gershoni-Baruch R, Mandel H, Miller B, Sujou P, Braun J. Walker-Warburg syndrome with microtia and absent auditory canals. *Am J Med Genet* 1990;37:87-91.
36. Ozaltın F, Balci S, Tekinalp G, Akçören Z, Eryılmaz M, Göğüs S, et al. A severe case of Walker- Warburg syndrome with hydrencephalus, cataract, glaucoma, microphthalmia and anorchia in a one day old male infant. *Supplement to Madinische Genetici (Excepta Medica Abst )*1997;9:29-30.