

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE OTORRINO/OFTALMOLOGIA  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM OFTALMOLOGIA**

**Síndrome de Morsier**

**Displasia septo-óptica**

**ACHADOS OFTALMOLÓGICOS E ALTERAÇÕES SISTÊMICAS**

**CLÁUDIA REGINA LOURENÇO LUCAS BOCHNIA**

**CURITIBA  
16/04/2010**

**CLÁUDIA REGINA LOURENÇO LUCAS BOCHNIA**

**ACHADOS OFTALMOLÓGICOS E ALTERAÇÕES SISTÊMICAS**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Oftalmologia, do departamento de Otorrino/Oftalmologia de Ciências da Saúde da UFPR, como conclusão do Curso de Especialização em Oftalmologia. Orientador Dr. Mário Sato.

**CURITIBA**

**2010**

## **Dedicatória**

Ao meu sonho de ajudar meu país, dedico este trabalho à minha família que se mostrou compreensiva durante todo o período da minha especialização.

## **AGRADECIMENTOS**

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Meu especial agradecimento ao meu colega Fernando Pradela por me ceder dados dos prontuários dos pacientes, assim como das colegas Cristina Yabumoto, Luisa Hopker,

Crislaine Serpe que também cederam dados dos seus pacientes; ao Dr. Mário que possibilitou o diagnóstico e incentivou a execução deste trabalho.

## SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	1
2- OBJETIVOS.....	5
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	6
4- RESULTADOS.....	7
5- DISCUSSÃO.....	13
6- CONCLUSÃO.....	16
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

## ABSTRACT

Sept–optic dysplasia (SOD or De Morsier Syndrome) is a rare congenital malformation of the brain characterized by optic nerve and pituitary hypoplasia and midline cerebral abnormalities. This study report five patients with ophthalmological, endocrinological and image findings similar with De Morsier syndrome at the Clinical Hospital- UFPR.

We correlated these patients with subnormal vision, strabismus and radiological findings. In our study, there is more males (60%).The median age at diagnosis was 1.56 years. There were 40% of patients presented with nystagmus and 60% had optical nerve hypoplasia.

There were 20% of patients with schizencephalic. Clinical neurological of all patients with this syndrome varies between different groups and depend on the affected structure. Hormone disorder can appear lately. It needs periodic visits.It was very important for the diagnosis of this syndrome the fundoscopy exam.

## RESUMO

A Displasia Septo-Óptica (Síndrome de Morsier) é resultante de malformação congênita idiopática, caracterizada pela hipoplasia do nervo óptico, disgenesia do septo pelúcido (desenvolvimento anormal ou displasia de estruturas linha mediana do cérebro) e disfunção hipotálamo-hipofisária. Este estudo tem como objetivo descrever os achados oftalmológicos, radiológicos e endocrinológicos compatíveis com Síndrome de Morsier em cinco pacientes atendidos no ambulatório do HC-UFPR.

Foi feito uma análise retrospectiva de cinco pacientes com achados compatíveis com esta síndrome encaminhados por: baixa visão, estrabismo e alterações da neuroimagem. No presente relato, foi encontrada uma predominância do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico de 1,56 anos. Foi encontrado nistagmo em 40% dos nossos pacientes. E, 60% de hipoplasia de nervo óptico bilateral.

Além de 20% de esquizecefalia. O quadro neurológico associado a este síndrome é extremamente variável e depende das estruturas afetadas . É imprescindível o seguimento multidisciplinar nestes casos. As deficiências hormonais podem aparecer mais tardiamente, necessitando de rastreios periódicos. O achado fundoscópico foi o achado inicial e fundamental para se realizar o diagnóstico desta síndrome.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1- Seção coronal do cérebro com ausência de septo pelúcido.

Figura 2- Representação esquemática dos achados associados com agenesia do corpo caloso vistos na ecografia transfontanelar no cortes sagital e coronal.

Figura 3: Ressonância magnética da paciente I. S. V. evidenciando agenesia do septo pelúcido e hipoplasia do nervo óptico direito.

Figura 4: Ressonância magnética do paciente M.M.S. evidenciando agenesia do septo pelúcido, quiasma hipoplásico e esquizencefalia do lobo parietal.



## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1: Distribuição por sexo de pacientes com Síndrome de Morsier.

Gráfico 2: Faixa etária no momento do diagnóstico da Síndrome de Morsier.

Gráfico 3: Acuidade visual no momento do diagnóstico da síndrome de Morsier.

Gráfico 4: Achados oftalmológicos no momento do diagnóstico da Síndrome de Morsier.

Gráfico 5: Achados da ressonância magnética nos pacientes com Síndrome de Morsier.

Gráfico 6: Achados endocrinológicos encontrados nos pacientes com Síndrome de Morsier.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Achados oftalmológicos e endocrinológicos nos pacientes com Síndrome de Morsier.

## 1-INTRODUÇÃO

A displasia Septo Óptica (Síndrome de Morsier) é uma síndrome rara <sup>1,2</sup> que pode aparecer na infância precoce, infância ou em alguns casos, na adolescência. E pode ser divididos em dois subgrupos de acordo com sua embriogênese e achados neuropatológicos. A diferença básica entre estes dois grupos é a presença ou não de esquizencefalia <sup>3</sup>.

É caracterizada pela hipoplasia do nervo óptico, disgenesia do septo pelúcido (desenvolvimento anormal ou displasia de estruturas linha mediana do cérebro) e disfunção hipotálamo-hipofisária <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>.

O septo pelúcido é uma membrana fina composta de substância branca e cinzenta que separa os ventrículos laterais <sup>8</sup>.

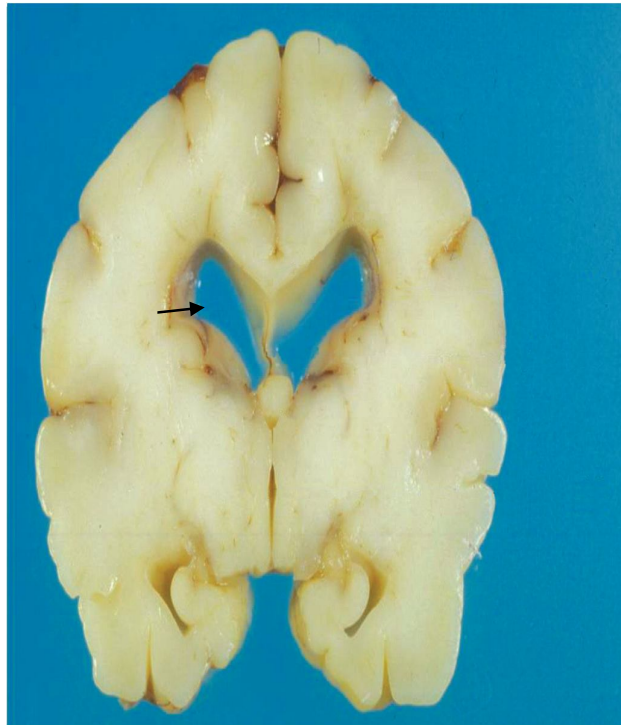


Figura 1- Seção coronal do cérebro com ausência de septo pelúcido

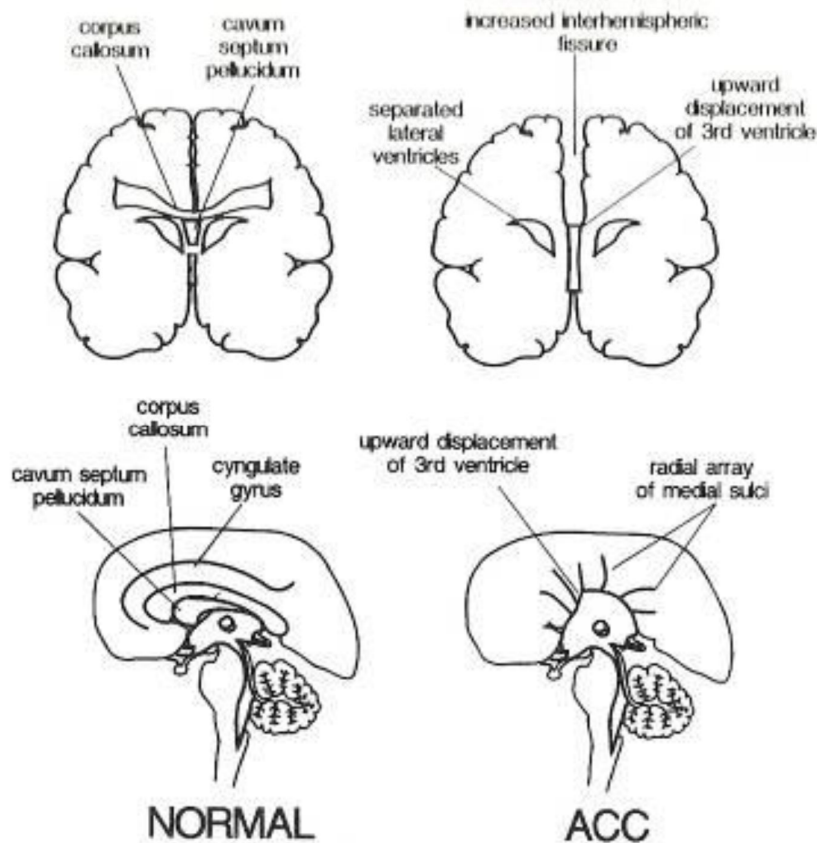


Figura 2- Representação esquemática dos achados associados com agenesia do corpo caloso vistos na ecografia transfontanelar no corte sagital e coronal<sup>4</sup>

Em 1941, Reeves descreveu um paciente com anomalia do nervo óptico e ausência de septo pelúcido. Mas, somente em 1956, é que Morsier chamou a atenção para a coincidência destes achados e a nomeou displasia septo-óptica<sup>2, 4, 5, 9, 10</sup>.

Esta síndrome se manifesta oftalmologicamente como estrabismo, nistagmo, acuidade visual diminuída. Anormalidades neurológicas e endocrinológicas podem estar presentes<sup>9, 10</sup>. Aproximadamente, dois terços dos pacientes têm disfunção hipotalâmica-hipofisária e metade têm esquizencefalia<sup>6</sup>.

O quadro clínico inclui graus variados de insuficiência hipofisária (desde panhipopituitarismo a insuficiência isolada de GH (hormônio do crescimento), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) ou ADH (hormônio anti-diurético); intensidades variadas de retardo psicomotor; deficiência visual de moderada

a severa; distúrbios termoregulatórios; hiperbilirubinemia conjugada e epilepsia <sup>1, 3, 6, 10</sup>.

A associação da displasia septo-óptica com displasia cortical foi primeiro descrita por Miller e colaboradores em 2000 e quem primeiro a denominou de Displasia Septo-Óptica plus. Estes pacientes têm atraso no desenvolvimento global e déficit motor <sup>3, 6</sup>.

A Displasia Septo-Óptica (Síndrome de Morsier) é resultante de malformação congênita idiopática, a maioria dos casos é esporádica e muitas etiologias têm sido sugeridas<sup>10</sup>. Possivelmente associada com gestação de risco (adolescentes, uso de drogas, Diabetes Mellitus gestacional, infecção viral na gestação) <sup>3, 4, 5, 10</sup>.

Nas formas familiares raras de displasia septo-óptica, mutações no gene repressor da transcrição HESX1 e genes fatores da transcrição SOX2 e SOX3 têm sido associados <sup>2, 3, 5, 7, 9, 11</sup>.

Embora a hipoplasia do nervo óptico seja raramente associada com outras síndromes de desnervação congênita craniana, existem relatos de pacientes com displasia septo-óptica e hipoplasia do trato olfatório (I par=nervo olfatório), paralisia do III nervo (nervo oculomotor), síndrome de Duane (VI par=nervo abducente), anestesia corneana congênita e paralisia do V par (nervo trigêmeo) <sup>7</sup>.

A incidência da displasia septo-óptica é de dois a três em 100.000 nascidos vivos <sup>1, 8</sup> e com prevalência igual em homens e mulheres. Aproximadamente 75-80% dos pacientes exibem hipoplasia do nervo óptico unilateral (12% dos casos) ou bilateral (88% dos casos), sendo a primeira manifestação clínica seguida da disfunção endócrina. Em casos raros, a anormalidade ocular pode ser severa resultando em microftalmia ou anoftalmia.

A deficiência de GH é a disfunção endócrina mais comum seguida de deficiência de TSH (hormônio tireo-estimulante) e ACTH. Puberdade precoce pode ocorrer além de hipoglicemia e diabetes insipidus <sup>11</sup>.

De acordo com Morishima e Aranoff, aproximadamente 30% dos casos de displasia septo-óptica têm manifestações completas, 62% têm complicações de hipopituitarismo e 60% têm ausência do septo pelúcido. É mais frequente em mães jovens (média 22 anos de idade), com predomínio em primigestas<sup>2, 9</sup>.

## **2-OBJETIVO**

Este estudo tem como objetivo descrever os achados oftalmológicos, radiológicos e endocrinológicos compatíveis com Síndrome de Morsier em cinco pacientes atendidos no ambulatório do HC-UFPR (Hospital de Clínicas-Universidade Federal do Paraná).

### **3-MATERIAL E MÉTODOS**

Foi feito uma análise retrospectiva de cinco pacientes com achados compatíveis com esta síndrome encaminhados ao ambulatório do HC-UFPR, no período de 2007 a 2009, por: baixa visão, estrabismo e alterações da neuroimagem.

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, investigação endocrinológica e ressonância magnética cerebral.

O exame oftalmológico incluiu: teste de reflexos pupilares, movimentos oculares extrínsecos com luz de oftalmoscópio direto, testes de hirschberg e teste de cobertura, acuidade visual (com tabela de Teller quando possível), biomicroscopia e fundoscopia indireta.

Exame endocrinológico realizado pelo serviço de endocrinologia e ressonância nuclear magnética pelo serviço de radiologia, ambos do Hospital de Clínicas – UFPR.



#### 4-RESULTADOS

Foram encontrados 5 pacientes, sendo 2 pacientes (40%) do sexo feminino, e 3 (60%) do sexo masculino, conforme gráfico abaixo.

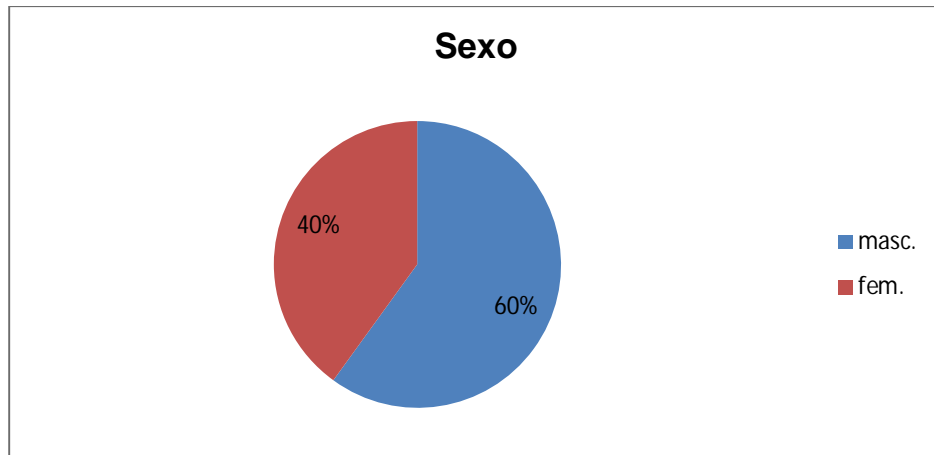


Gráfico 1: Distribuição por sexo de pacientes com Síndrome de Morsier.

A idade, a época do diagnóstico, variou de 10 meses a 3 anos, sendo 1 (20%) aos 10 meses, 1 (10%) com 1 ano, 2 (40%) aos 2 anos e 1 (10%) com 3 anos, conforme gráfico abaixo.

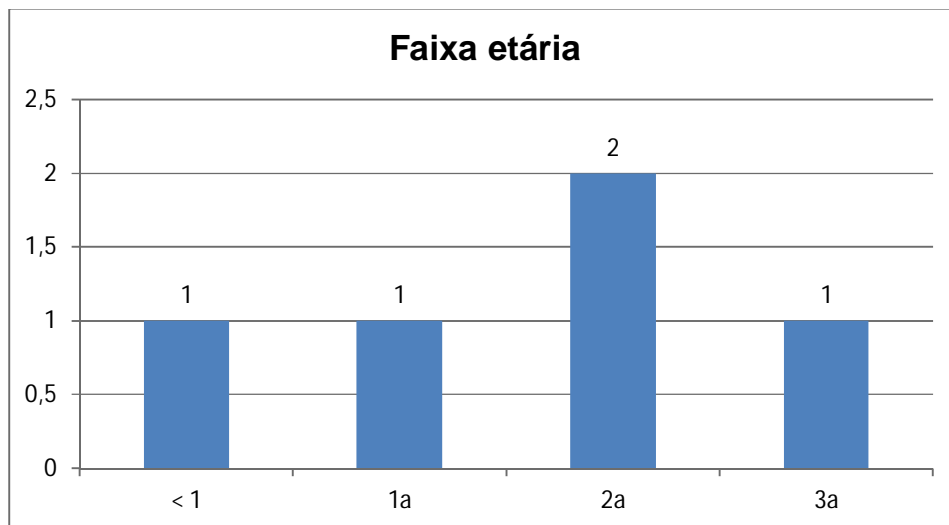


Gráfico 2: Faixa etária no momento do diagnóstico da Síndrome de Morsier.

A acuidade visual no momento do diagnóstico variou de 20/180 a percepção luminosa, sendo 1 paciente (20%) com 20/180; 1 (20%) com 20/400; 1 (20%) > 20/1900 e 2 (40%) com percepção luminosa, conforme gráfico.

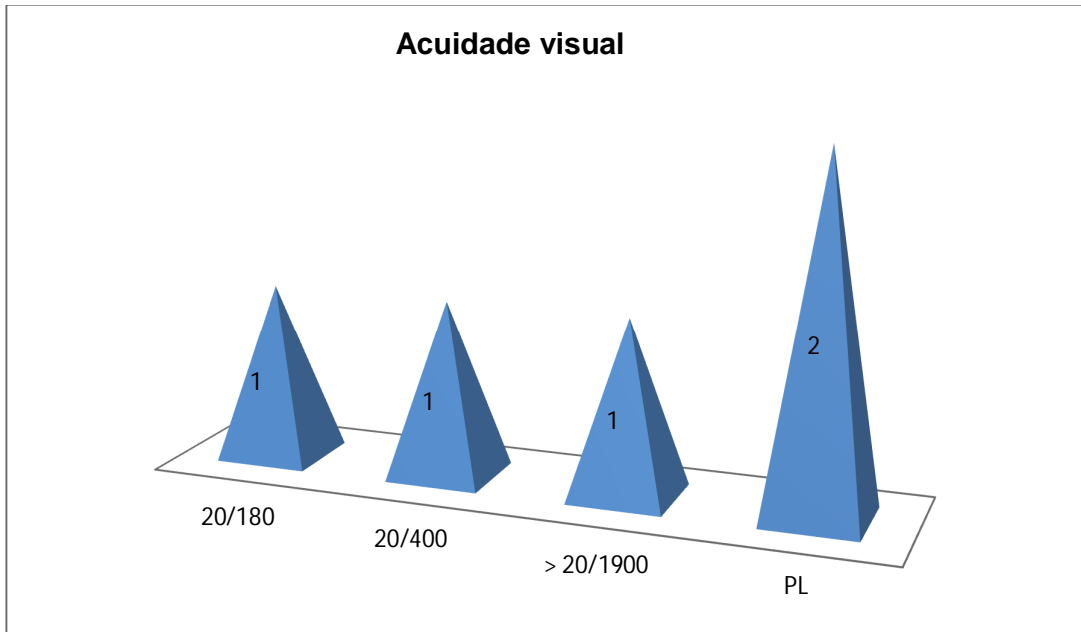


Gráfico 3: Acuidade visual no momento do diagnóstico da síndrome de Morsier.

Os achados oftalmológicos encontrados ao primeiro exame foram: disco óptico pequeno, atrofia peripapilar, nistagmo horizontal, hipoplasia disco óptico e estrabismo divergente; sendo verificada hipoplasia do nervo óptico em 3 pacientes (60%) , nistagmo horizontal em 2 (40%), disco óptico pequeno e atrofia peripapilar em 1 (20%) estrabismo divergente em 1 (20%) dos pacientes, conforme gráfico.

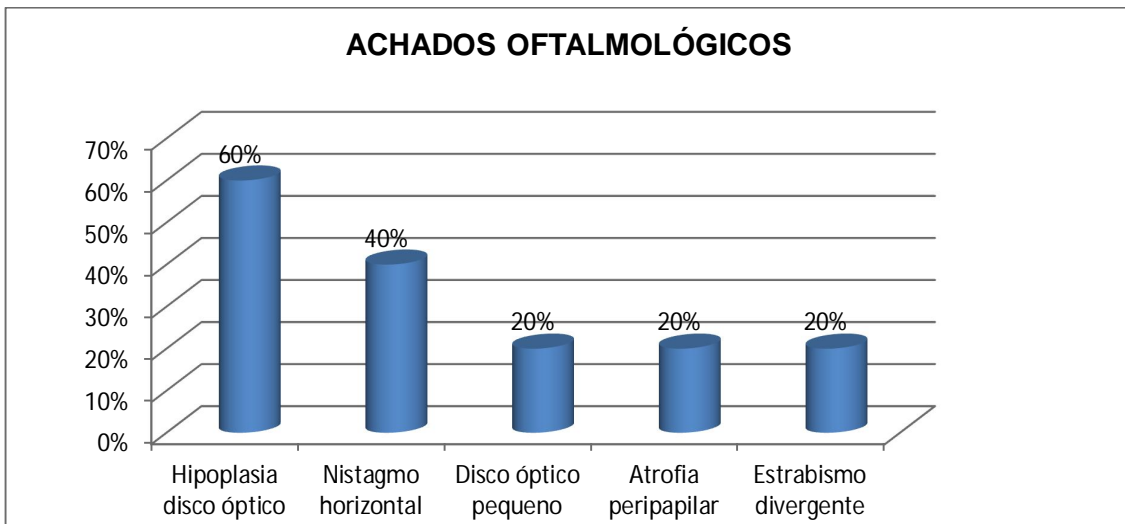


Gráfico 4: Achados oftalmológicos no momento do diagnóstico da Síndrome de Morsier.

Os achados da ressonância magnética foram: agenesia do septo pelúcido, atrofia do nervo óptico, agenesia da haste hipofisária, quiasma hipoplásico, esquizencefalia do lobo parietal e hipófise com pequeno volume; sendo 4 pacientes (80%) com agenesia do septo pelúcido, 3 (60%) com hipoplasia do nervo óptico, 2 (40%) com agenesia da hipófise, 1 (20%) com quiasma hipoplásico e 1 (20%) com esquizencefalia do lobo parietal, conforme gráfico.

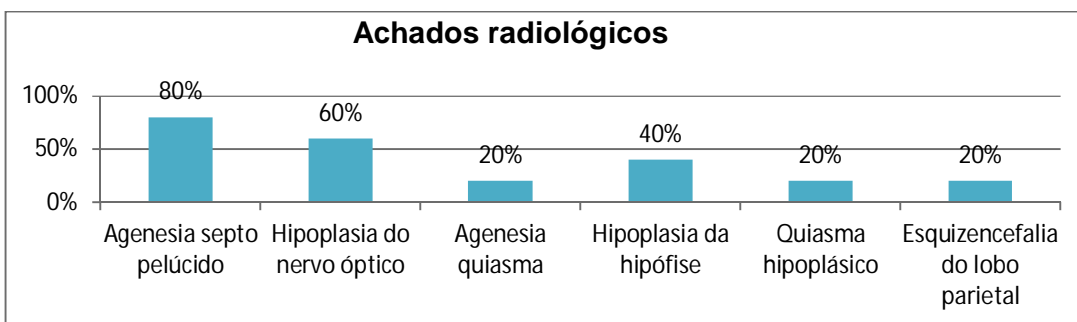


Gráfico 5: Achados da ressonância magnética nos pacientes com Síndrome de Morsier.

Os achados endocrinológicos encontrados foram: pan-hipopituitarismo, insuficiência adrenal e diabetes insípido, sendo 1 (20%) com pan-hipopituitarismo, 1 (20%) com insuficiência adrenal e diabetes insípido e os demais (60%) sem alterações, conforme gráfico.

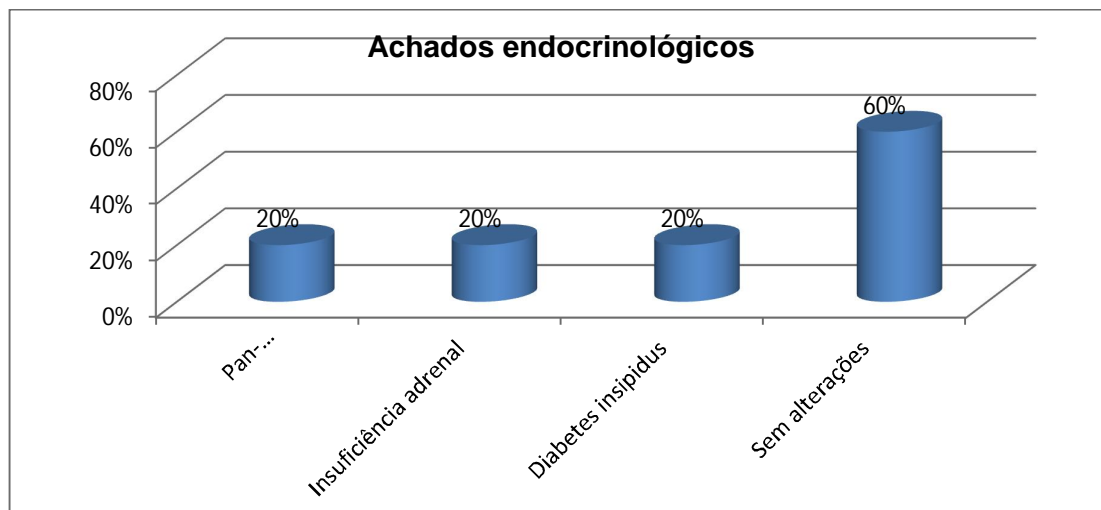


Gráfico 6: Achados endocrinológicos encontrados nos pacientes com Síndrome de Morsier.

A tabela 1 abaixo resume as alterações citadas acima.

	Sexo	Idade	Achados Oftalmológicos	Ressonância magnética Crânio	Achados Endocrinológicos
Caso 1 L.J.S.R	Feminino	2 anos	Av 20/180 DO pequeno Atrofia Peripapilar	Agênese septo pelucido; Atrofia NO OD; Agênese haste hipofisária.	Pan-Hipopituitarismo
Caso 2 M.M.S	Masculino	2 anos	Av >20/1900 Nistagmo horizontal Hipoplasia DO AO	Agênese septo pelucido; quiasma hipoplásico; Esquizencefalia lobo parietal	Sem alterações

	Sexo	Idade	Achados Oftalmológicos	Ressonância magnética Crânio	Achados Endocrinológicos
Caso 3 V.E.O	Masculino	1 ano	Av >20/400 20/20 XT 45 OD; Hipoplasia NO OD.	Agenesia Septo pelucido; Hipófise com Pequeno volume .	Sem Alterações.
Caso 4 M.V.V.C	Masculino	10 meses	Av PL AO; Hipoplasia NO AO; Nistagmo Horizontal.	Agenesia quiasma; Hipoplasia NO.	Insuficiência Adrenal; Diabetes Insipidus.
Caso 5 I. S. V.	Feminino	3 anos	Av PL 20/25	Agenesia Septo pelucido; Hipoplasia NO OD.	Sem Alterações.

Legenda:

AV: Acuidade visual

NO:Nervo óptico= DO: Disco óptico

OD: Olho direito

AO: Ambos os olhos

XT: Estrabismo divergente

PL: Percepção luminosa

Tabela 1: Achados oftalmológicos e endocrinológicos nos pacientes com Síndrome de Morsier.

Algumas imagens radiológicas encontradas foram:

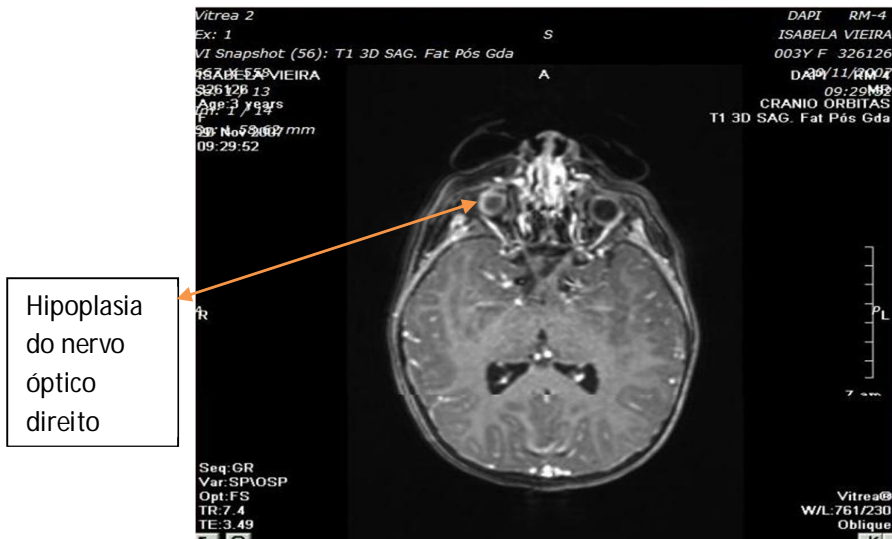


Figura 3: Ressonância magnética da paciente I. S. V. evidenciando agenesia do septo pelúcido e hipoplasia do nervo óptico direito.

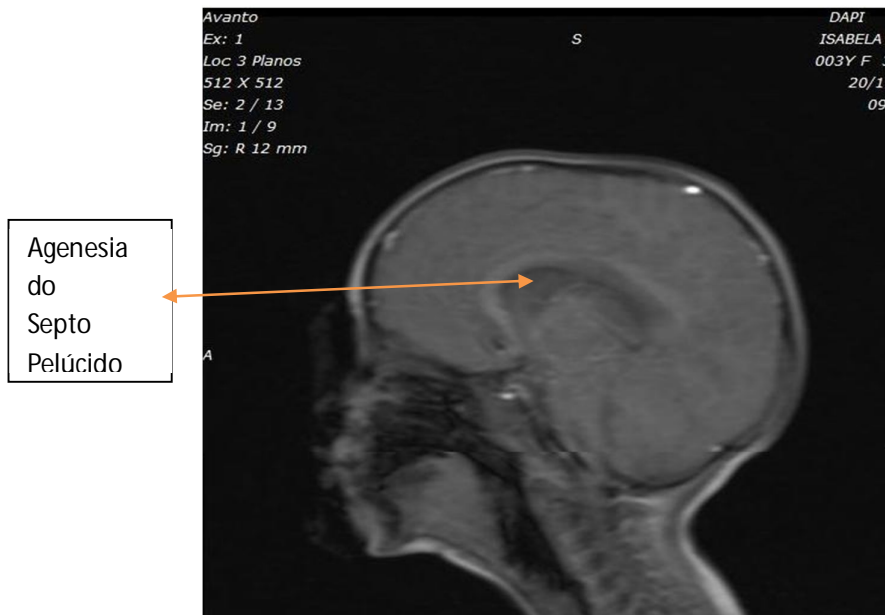


Figura 4: Ressonância magnética do paciente M.M.S. evidenciando agenesia do septo pelúcido, quiasma hipoplásico e esquizencefalia do lobo parietal.

## 5-DISCUSSÃO

A displasia septo-óptica é uma rara anomalia caracterizada pelo desenvolvimento anormal (displasia) de estruturas na porção central (linha mediana) do cérebro, afetando olhos, hipotálamo, sistema endocrinológico e outras porções do cérebro <sup>10</sup>.

Como consequência, os pacientes podem apresentar cegueira completa ou parcial, ou visão subnormal de leve a severa, atrasos na aquisição de habilidades que requerem a coordenação de atividades mentais e musculares (retardo psicomotor), deficiência de GH, resultando em atraso do crescimento, baixa estatura, anomalias crânio-faciais: hipotelorismo e lábio leporino, ventriculomegalia e hemiparesia. As convulsões e o retardo mental são freqüentes, assim como hemiplegia, atetose, autismo, déficit no aprendizado e déficits de atenção <sup>1,4</sup>.

Para o diagnóstico a oftalmoscopia do nervo óptico é de grande importância (a presença da hipoplasia óptica é decisiva para o diagnóstico: a papila é pequena, pálida e muitas vezes com duplo contorno) assim como a ressonância magnética <sup>4</sup>.

O diagnóstico pode ser feito intra-útero. Com a ecografia transfontanelar visualizamos a ausência do septo pelúcido e uma aparência quadrangular dos cornos frontais fundidos; no corte sagital, vemos um corpo caloso hipoplásico <sup>1</sup> (adelgado). A ultra-sonografia não permite avaliar os canais e nervos ópticos, embora seja possível em alguns casos, demonstrar a dilatação dos recessos ópticos e das cisternas supra-selar e quiasmática.

No entanto, pode ocorrer ausência do septo pelúcido independente da Síndrome de Morsier, constituindo um achado de autópsia, um elemento que se acompanha da agenesia do corpo caloso (o desenvolvimento do septo pelúcido está bem ligado àquele do corpo caloso), ou consequência de hidrocefalias progressivas. Pode ocorrer uma deficiência isolada do hormônio do crescimento e um panhipopituitarismo global.

A esquiscefalia encontrada em um dos casos acima é uma rara anomalia congênita da migração neuronal caracterizada pela presença de fendas que se estendem da margem ventricular a superfície cortical. É descrita como fendas hemisféricas na região primária de fissuras, particularmente a fissura de Sylvius com envolvimento da substância cinzenta. Geralmente está associada com outras malformações cerebrais, como agenesia calosa, displasia septo-óptica, ventriculomegalia, polimicrogiria, pachigiria, hetetopia e lisencefalia <sup>4</sup>.

A clínica dos pacientes com esquiscefalia inclui a epilepsia, microcefalia, distúrbio motores. Na dependência da quantidade do envolvimento cortical, a inteligência pode variar do normal a severo retardo mental. O diagnóstico diferencial deve ser feito com holoprocencefalia (cavidade ventricular única e tálamos fundidos), hidrarencefalia (ausência total do cérebro), cisto aracnóide (não se comunicam com os ventrículos laterais e são assimétricos) <sup>4</sup>.

O diagnóstico pós-natal com a ultra-sonografia cerebral é feita raramente devido à dificuldade em avaliar a periferia do cérebro, podendo ser avaliado com maior precisão pela ecografia transfontanelar 3D <sup>4</sup>.

Os pacientes no presente estudo foram encaminhados de outros serviços devido à baixa acuidade visual, alterações da papila e alterações endocrinológicas, mas somente foi feito o diagnóstico de Síndrome de Morsier após passar pelo setor de neuroftalmologia do Hospital de Clínicas.

De acordo com a literatura, deveríamos encontrar a mesma proporção da doença entre os dois sexos <sup>2</sup>, mas no presente relato, foi encontrado uma predominância do sexo masculino (não significativa devido a pequena amostra de pacientes.)

As variações da faixa etária descritas na literatura com média de idade ao diagnóstico de 1,56 anos são similares às médias encontradas neste relato.

Ao contrário da literatura que relata 73% dos pacientes com nistagmo, foi encontrado 40% <sup>5</sup>. Assim como, há relatos de 80% de hipoplasia de nervo óptico bilateral, foi encontrado em nosso relato 60% <sup>5,11</sup>. E também,



encontraram 50% de esquisencefalia; mas no presente relato, foi encontrado 20%<sup>3</sup>.

Na literatura, disfunções endócrinas foram encontradas em 50%<sup>5, 8</sup>, sendo múltiplas em 80%.No presente relato, houve divergência com a literatura, sendo encontrado 20% de pan-hipopituitarismo, 20% de insuficiência adrenal e diabetes insipidus e 60% sem alterações endocrinológicas.

## 6-CONCLUSÃO

O quadro neurológico associado a este síndrome é extremamente variável e depende das estruturas afetadas (nervo óptico, parênquima cerebral, corpo caloso, lobo posterior da hipófise). É imprescindível o seguimento multidisciplinar nestes casos. As deficiências hormonais podem aparecer mais tardiamente, necessitando de rastreios periódicos<sup>10</sup>. A substituição hormonal realizada precocemente reverte uma situação potencialmente grave, evitando sequelas importantes ou permanentes.

Pacientes com hipoplasia do nervo óptico uni ou bilateral e baixa visão devem ser investigados com neuroimagem, principalmente se houver alteração endocrinológica, pois podem estar sob risco de vida iminente além de sequelas irreversíveis se não for feito diagnóstico a tempo de displasia septo-óptica<sup>10</sup>.

Os recém-nascidos com grandes lesões cerebrais podem estar em grande risco de apresentarem danos no neurodesenvolvimento. A detecção precoce das grandes lesões pode alertar tanto aos clínicos como os pais e referendar para uma intervenção apropriada e precoce. Crianças com deficiência de cortisol têm alto risco de morte súbita durante doença febril, que é devida a incapacidade de elevar a corticotropina para manter a pressão arterial e a glicemia em resposta ao stress físico<sup>10</sup>.

A avaliação completa da hipófise deve ser realizada em crianças com sinais e sintomas clínicos de anormalidades hipofisárias com neuroimagem<sup>12</sup>. Devido a deficiência do hormônio do crescimento ser a anormalidade mais comum, e todos os pacientes que têm endocrinopatia, têm deficiência do hormônio do crescimento, ele deve ser dosado como teste de screening.

O fenótipo da Síndrome de Morsier varia entre diferentes grupos. Existem pacientes com ausência completa do septo pelúcido (fenótipo severo) a remanescentes do septo (fenótipo intermediário). Além do mais, pacientes com hipoplasia do nervo óptico unilateral são menos severamente afetados. Pacientes com hipoplasia do nervo óptico e anomalia hipofisária, mas com

septo pelúcido normal mostram clínica semelhante aos da Síndrome de Morsier <sup>12</sup>.

Vale ressaltar que o achado fundoscópico foi fundamental para se realizar o diagnóstico desta síndrome. Exame rápido, barato, não invasivo e mandatório em qualquer consulta oftalmológica. Importante conscientizar todos os oftalmologistas da necessidade deste diagnóstico precoce. E a importância dos pediatras de encaminhar os casos de estrabismo e baixa acuidade visual a esclarecer para um neurooftalmologista ou oftalmologista treinado em neurooftalmologia e em caso de alterações no disco óptico a importância da requisição da neuroimagem e encaminhamento ao endocrinopediatra e neuropediatra.

## 7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lodge , V. G. et al. Septo-optic dysplasia ( De Morsier Syndrome): Case report and discussion. Ultrasound- august 2008- volume 16- number 3.
2. Lin, J. et al. Self-agression and congenital clubfoot, additional features to the septo-optic dysplasia complex. Arq. Neuro-psiquiatr. vol.67, n 2 A, São Paulo, June 2009.
3. Gasparetto, Emerson L. et al. Displasia septo-óptica plus. Relato de caso. Arq. Neuro-psiquiatr. 2003, vol. 61, n3 A, pp 671-676.
4. Margotto, PR. Principais malformações cerebrais no recém-nascido. Assistência ao Recém-Nascido de Risco, Brasília.
5. Riedl, Stefan et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. Eur. J. Pediatra (2008) 167: 1269-1276.
6. Kwak, J. G. et al. A patient with septo-optic dysplasia plus. Journal of the Neurological Sciences 264 (2008) 166-167.
7. Chow,C. C. et al. Septo-optic dysplasia with bilateral congenital corneal anesthesia. Journal of AAPOS (2009) 13, 494-495.
8. Chun, Y.K.et al. Absence of the septum pellucidum associated with a midline fornical nodule and ventriculomegaly, a report of two cases. J. Korean Med Sci 2010; 25:970-3.
9. Spinosa, M. J. et al. De Morsier syndrome associated with periventricular nodular heterotopia. Arq. Neuropsiquiatry 2007; 65 (3-A):693-696.
10. Leloup E. et al. Septo-optic dysplasia (de Morsier Syndrome). Bull Soc. Belge Ophtalmol, 305; 45-48; 2007.
11. Kelberman, D; Dattani, M. T.Septo-optic dysplasia-Novel Insights into the Aetiology. Hormone Research (2008); 69: 257-265.
12. Filho, P. T. Septo-optic dysplasia - case report. Arq. Bras.Oftalmol. 2004; 67 (4): 653-5.