

## Síndromes Genéticas Associadas a Defeitos Cardíacos Congênitos e Alterações Oftalmológicas – Sistematização para o Diagnóstico na Prática Clínica

*Genetic Syndromes Associated with Congenital Cardiac Defects and Ophthalmologic Changes – Systematization for Diagnosis in the Clinical Practice*

Priscila H. A. Oliveira, Beatriz S. Souza, Eimi N. Pacheco, Michele S. Menegazzo, Ivan S. Corrêa, Paulo R. G. Zen, Rafael F. M. Rosa, Claudia C. Cesa, Lucia C. Pellanda, Manuel A. P. Vilela

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O número de síndromes genéticas descritas que apresentam alguma forma de cardiopatia e manifestações oculares associadas é grande. Contudo, estas síndromes ainda não foram reunidas e sintetizadas para melhor consulta e comparação.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é sistematizar a literatura, avaliando evidências disponíveis sobre síndromes que cursam com cardiopatia congênita associada a alterações oculares, salientando os tipos de alterações anatômicas e funcionais descritas.

**Métodos:** Dois pesquisadores independentes fizeram uma busca sistemática utilizando as bases eletrônicas Medline (PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs), de trabalhos publicados até o mês de janeiro de 2016. Os critérios de elegibilidade utilizados pelos autores incluíram somente artigos publicados sob a forma de relatos de caso ou revisão, que abordassem a associação de alterações oftalmológicas e cardíacas em pacientes menores de 18 anos e que apresentassem alguma síndrome genética.

**Resultados:** As síndromes genéticas mais frequentes foram: Síndrome de Down, Síndrome Velo–cardio-facial / DiGeorge, Síndrome de Charge e Síndrome de Noonan. Entre as malformações cardíacas, a comunicação interatrial (77,4%), a comunicação interventricular (51,6%), a persistência do canal arterial (35,4%), estenose da artéria pulmonar (25,8%) e a tetralogia de Fallot (22,5%) foram as mais associadas com achados oculares.

**Conclusão:** Devido à sua variedade clínica, as malformações cardíacas congênitas revelam defeitos que evoluem de maneira assintomática até aqueles que provocam grande morbimortalidade. Dessa forma, encontrar características extra-cardíacas que, de alguma maneira, possam auxiliar no diagnóstico da doença ou revelar a gravidade dessa enfermidade tornam-se de grande relevância. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):84-90)

**Palavras-chave:** Cardiopatias Congênitas/genética; Oftalmopatias; Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico; Comunicação Interatrial; Tetralogia de Fallot.

### Abstract

**Background:** Numerous genetic syndromes associated with heart disease and ocular manifestations have been described. However, a compilation and a summarization of these syndromes for better consultation and comparison have not been performed yet.

**Objective:** The objective of this work is to systematize available evidence in the literature on different syndromes that may cause congenital heart diseases associated with ocular changes, focusing on the types of anatomical and functional changes.

**Method:** A systematic search was performed on Medline electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs) of articles published until January 2016. Eligibility criteria were case reports or review articles that evaluated the association of ophthalmic and cardiac abnormalities in genetic syndrome patients younger than 18 years.

**Results:** The most frequent genetic syndromes were: Down Syndrome, Velo-cardio-facial / DiGeorge Syndrome, Charge Syndrome and Noonan Syndrome. The most associated cardiac malformations with ocular findings were interatrial communication (77.4%), interventricular communication (51.6%), patent ductus arteriosus (35.4%), pulmonary artery stenosis (25.8%) and tetralogy of Fallot (22.5%).

**Conclusion:** Due to their clinical variability, congenital cardiac malformations may progress asymptotically to heart defects associated with high morbidity and mortality. For this reason, the identification of extra-cardiac characteristics that may somehow contribute to the diagnosis of the disease or reveal its severity is of great relevance. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):84-90)

**Keywords:** Heart Defects, Congenital/genetic; Eye Diseases; Diagnostic Techniques, Ophthalmologic; Heart Septal Defects, Atrial; Tetralogy of Fallot.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Priscila •

Av. Princesa Isabel, 370. CEP 90040-371, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: priscila.hao@gmail.com

Artigo recebido em 20/04/2017, revisado em 31/08/2017, aceito em 20/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180013

### Introdução

As cardiopatias congênitas (CCs) englobam qualquer anormalidade estrutural grave do coração ou dos grandes vasos intratorácicos presente ao nascimento. Elas são consideradas o tipo mais comum de malformação congênita, contribuindo significativamente para a mortalidade infantil e morbidade, tendo em todo o mundo, valores de incidência que variam de 4 a 50 casos por 1.000 nascimentos.

As CCs têm uma etiologia ainda pouco conhecida, em torno de 15 a 20% têm sua causa definida.<sup>1</sup> Entre as causas conhecidas de CC, destacam-se as anormalidades cromossômicas, representando 3 a 18% dos casos.<sup>2</sup> Malformações extracardíacas são comuns entre os pacientes com CC; defeitos de órgãos intra-abdominais e/ou associados a síndromes genéticas são observados em 7 a 50% dos pacientes,<sup>3</sup> o que aumenta ainda o risco de morbidade, mortalidade, bem como da cirurgia cardíaca. Além disso, essas alterações podem necessitar de tratamento, incluindo cirúrgico, independente do problema cardíaco. Dentre estas alterações extracardíacas, destacam-se as oftalmológicas.

O número de síndromes genéticas descritas que apresentam alguma forma de cardiopatia e manifestações oculares associadas é grande.<sup>4-38</sup> Contudo, estas síndromes ainda não foram reunidas e sintetizadas para melhor consulta e comparação. A sistemática desse conhecimento pode trazer importantes implicações clínicas, auxiliando na investigação e detecção de anormalidades. Seu diagnóstico bem como a identificação de todas as condições associadas é fundamental, tanto para o cardiologista pediátrico que atende o paciente com CC e deve suspeitar de anormalidade oftalmológica, quanto para o oftalmologista que, diante da avaliação de seu paciente, pode suspeitar de lesão cardíaca.

O objetivo deste trabalho é sistematizar a literatura, avaliando evidências disponíveis sobre síndromes que cursam com CC associada a alterações oculares, salientando os tipos de alterações anatômicas e funcionais descritas.

### Métodos

Os pesquisadores fizeram uma busca sistemática utilizando as bases eletrônicas Medline (PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs). A estratégia de busca está contida no anexo 1 (acesso o link: [http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001014\\_anexo.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001014_anexo.pdf)). Os critérios de elegibilidade incluíram somente artigos publicados em inglês até o mês de janeiro de 2016, sob a forma de relatos de caso ou revisão, que abordassem a associação de alterações oftalmológicas e cardíacas em pacientes menores de 18 anos e que apresentassem alguma síndrome genética. A seleção dos estudos e extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes, que fizeram uma análise padronizada dos títulos e resumos, bem como a extração das características metodológicas, do número de pacientes e dos resultados de todas as publicações identificadas na estratégia de pesquisa. Artigos que descreviam alterações em pacientes maiores de 18 anos e que não apresentavam uma síndrome genética com alterações cardíacas e oftalmológicas associadas não foram considerados.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (Número do processo 101593/2013-9).

### Resultados

Ao total, foram identificados 1685 estudos, dos quais 83 artigos relacionados a síndromes genéticas associadas à CC e alterações oftalmológicas foram incluídos. Desses, a maioria foi composta por relatos de caso (Figura 1). Nas Tabelas 1 e 2, podemos observar as alterações cardíacas que apareceram em cada síndrome e também os achados oftalmológicos organizados de acordo com o segmento ocular; na Tabela 1, reunimos as síndromes genéticas mais prevalentes, e na Tabela 2 as condições genéticas mais raras. Os dados não foram agrupados pela frequência com que foram encontrados mas, apenas, pelo aparecimento em qualquer um dos textos.

As síndromes genéticas que apresentam associação de CC com alteração ocular, mais relatadas em artigos foram Síndrome de Down, Síndrome Velo-cardio-facial / DiGeorge, Síndrome de Charge e Síndrome de Noonan. Das mal-formações cardíacas, a comunicação inter-atrial (CIA, 77.4%), a comunicação inter-ventricular (CIV, 51.6%), a persistência do canal arterial (PCA, 35.4%), estenose da artéria pulmonar (EP, 25.8%) e a tetralogia de Fallot (TOF, 22.5%) foram as mais encontradas nas diferentes etiologias. O maior número de possíveis repercussões cardíacas relatadas foram observados na Charge (8), cat eye (5), velocardio (4), síndrome de Down (4), com uma média geral de 2.9 achados cardíacos/síndrome.

Com relação aos achados oculares concomitantes, nas cardiopatias mais prevalentes, a média foi 4.6, sendo as síndromes Velocardio, Turner, cat eye, Charge e Goldenhar as mais representativas. Naquelas mais incomuns (Tabela 2), a média deste mesmo dado foi de 3.5, em especial nas síndromes de Peters, Phace, Bloch e Leber.

As repercussões oculares externas constituem a topografia com a maior quantidade de possibilidades, média de 2.4 achados/síndrome nas formas mais comuns (Tabela 1), ênfase na Down, Charge, cat Eye, Velocardio. Esta mesma topografia tem uma média de 1.38 nas formas mais incomuns, destacando as síndromes de Duane, Mowat-Wilson, Peters e Phace (Tabela 2).

Presença de ametropias foi referida na síndrome de Down, Turner, cat eye, velo-cardio e Noonan, descritas também em outras 8 situações mais raras (Tabela 2). Anormalidades no segmento anterior do globo ocular foram mais frequentes nas síndromes velocardio, de Down, de Peters e de Phace, e manifestações no segmento posterior nas síndromes de Turner, Alagille, Leber, Peters e Phace.

Alterações oculares associadas foram mais frequentes nas síndromes Velocardio, Turner, Cat Eye, Charge, Goldenhar, Bloch, Hutchinson, Peters, Phace. Os achados oculares associados a estas formas sindrômicas com maior número de descrições foram: estrabismo (43,4%), catarata (28,0%), anomalias de forma e posição palpebral (28%), nistagmo (21,7%), ametropias (19,5%), glaucoma (19,5%) e hipertelorismo (19,5%).

### Discussão

Devido à sua variedade clínica, as malformações cardíacas congênitas revelam defeitos que evoluem de maneira assintomática até aqueles que provocam grande

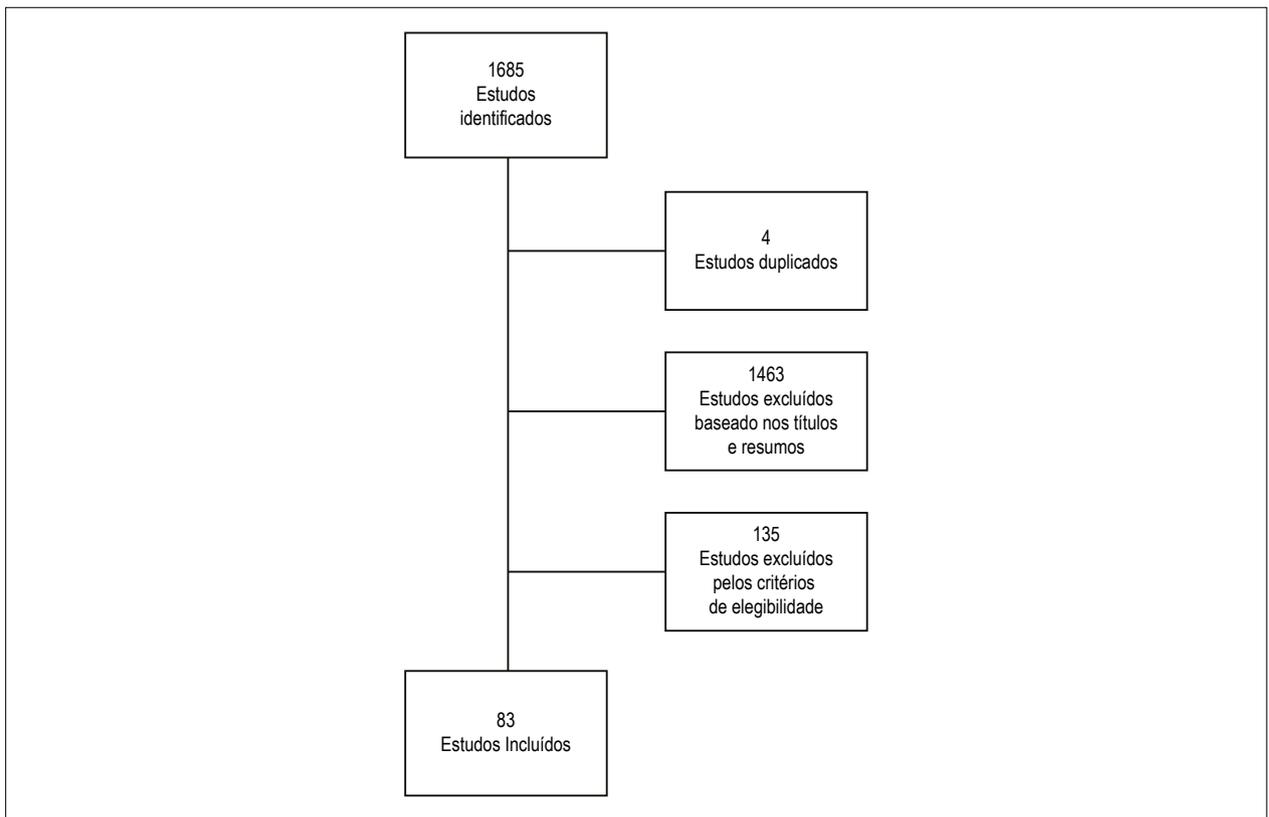


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos nesta revisão

morbimortalidade. Dessa forma, encontrar características extracardíacas que, de alguma maneira, possam auxiliar no diagnóstico da doença ou revelar a gravidade dessa enfermidade torna-se de grande relevância. Contudo, poucos estudos até o momento se propuseram a investigar possíveis fatores extracardíacos mais específicos, como os oftalmológicos. Tendo em vista as potenciais associações entre as alterações cardiológicas e oftalmológicas, o cardiologista e o oftalmologista devem estar alertas para o encontro de sinais que possam apontar determinada síndrome ou sua gravidade. Nestas formas particulares de síndromes genéticas, as manifestações cardíacas mais descritas foram a CIA, CIV, PCA, EP, Fallot. E as repercussões oculares foram: estrabismo, catarata, anormalidades palpebrais, nistagmo, glaucoma, ametropias e hipertelorismo. A média de achados oculares informados por cada síndrome genética associada à cardiopatia foi de 3.5 (síndromes mais raras) a 4.6 (síndromes mais comuns). Isto significa que tanto as manifestações cardíacas como as oculares descritas devem impor ao profissional que faz o primeiro exame a necessidade de pesquisar estas concomitâncias, dada sua relevância clínica.

Revisão sistemática recente<sup>39</sup> mostrou que existem poucos estudos avaliando a prevalência de achados oculares nos casos com CC não associada a síndromes genéticas; a estimativa é de 32.5%, sendo a catarata, estrabismo e a retinopatia as principais consequências descritas.<sup>39</sup> No caso das síndromes genéticas a estimativa de prevalência é complicada, posto que não existem estudos que permitam fazer esta estimativa de forma global, apenas poucas séries e relatos.

A Síndrome de Down foi aquela que apresentou maior número de pacientes descritos ao total, somando mais de 6000 pacientes nos 6 artigos analisados. Trata-se da síndrome mais frequente em recém-nascidos, com uma incidência de 1/660 nascidos vivos; em 95% dos casos, ocorre devido à não-disjunção na meiose materna I, resultando em três cópias do cromossomo 21 em cada célula. Desses casos, 4% são relacionados a translocações genéticas e 1% a mosaicismos. A frequência de CCs em crianças portadoras da trissomia 21 é bastante variável na literatura, com estudos relatando porcentagens de 20 até mais de 60%.<sup>40</sup> São sabidamente propensos a apresentar estrabismo, hipertelorismo, fenda palpebral oblíqua, epicantos, vasos retinianos supranumerários, manchas de Brushfield, ametropias, catarata, nistagmo, ambliopia.

Nas crianças portadoras de síndromes genéticas, em geral o atendimento é mais complexo, muitas vezes sendo necessário o acompanhamento de várias especialidades médicas simultaneamente. É recomendável que essas crianças sejam acompanhadas por uma equipe multidisciplinar que constrói o diagnóstico, projeto terapêutico e seguimento.

Dentre as limitações encontradas pelos autores para realização deste estudo, a que mais se destaca e pode ser apontada é o viés de publicação dos artigos revisados. Os dados publicados não permitem uma metanálise, mas a síntese dos achados é importante pois dimensiona num único texto aquilo que se encontra espalhado em relatos esporádicos,

## Artigo de Revisão

**Tabela 1 – Síndrome genéticas frequentes que apresentam acometimento e oftalmológico**

Condições Genéticas	Down	Tumer	Cat eye	Velo-cardio-facial/DiGeorge	Williams	WAGR	Rubinstein-Taybi	Alagille	Charge	Kabuki	Marfan	Noonan	Smith-Lemi-Opitz	Goldenhar	Poland-Mobius	
Achados Cardiológicos	AP								+							
	EP				+	+		+				+				
	CAo		+													
	EAO					+			+			+				
	CIA	+	+	+	+		+	+	+	+						
	CIV	+		+		+			+	+				+		
	DSAV												+			
	AVCI			+												
	DAP												+			
	Dext													+	+	
	PVCSE			+												
	PCA	+						+		+						
	PVM											+				
	RVPA			+												
	TOF	+			+			+		+						
	VAoB		+		+											
VMP									+							
Achados Oftalmológicos	Extrínsecos	An. Lacrimal	+		+											
		An.Pab Formal/Posição	+	+		+		+		+				+		
		Colob. P													+	
		Estrabismo	+	+	+	+	+		+	+						+
		Hiper/Tel	+		+					+			+		+	
		Nistagmo	+		+				+						+	
	Erros de refração e anomalias do segmento anterior	Oft. Ext				+										+
		PregaEp	+	+	+								+	+	+	
		Anir						+								
		Alt. Córnea e Limbo				+			+						+	
		Catarata ou An. de Posição	+	+		+		+				+		+		
		Colob. I			+					+	+					
		ErrosRef	+	+	+	+							+			
		Glaucoma						+								
		Hipop.I							+							
		M. Brush	+													
Anormalidades do segmento posterior	Nód.I				+											
	ProemNC				+											
	Alt.VRet	+	+		+											
	An. Disco Op							+								
	Colob. RNC			+					+							
	Desc. Ret		+								+					
	Drus.N.Op							+								
	Hem.V		+													
Anormalidades do segmento posterior	Hipop.DFO							+								
	Hipop.M													+		
	M. NeovC								+							
	OACRet										+					
	Ret.P											+				
	Retinob	+														
DispEPR							+									

Achados Cardiológicos: AP: Atresia pulmonar; AVCI: Ausência da veia cava inferior; CIA: Comunicação interatrial; CIV: Comunicação interventricular; CAo: Coarctação aórtica; DAP: Dilatação da artéria pulmonar; DSAV: Defeito do septo átrio-ventricular; EAO: Estenose aórtica; EP: Estenose pulmonar; PCA: Persistência do canal arterial; PVCSE: Persistência da veia cava superior esquerda; PVM: Prolapso da válvula mitral; RVPA: Retorno venoso pulmonar anômalo; TOF: Tetralogia de Fallot; VAoB: Válvula aórtica bicúspide; VMP: Válvula mitral em paraquedas.

Achados Oftalmológicos: Extrínsecos: An. Lacrimal: Anomalia lacrimal; AN.Palp Forma/Posição: Anormalidades palpebrais de forma ou posição; Colob.P: Coloboma de pálebra; Hiper/Tel: Hipertelorismo/Telecanto; Oft.Ext: Oftalmoplegia externa; PregaEp: Prega epicântica.

Erros de refração e anomalias do segmento anterior: Anir: Aniridia; Alt.Córnea e Limbo: Alterações córnea e limbo; Catarata ou An. de Posição: Catarata ou anomalias de posição; Colob.I.: Coloboma de íris; ErrosRef: Erros de refração; Hipop.I: Hipoplasia da íris; M. Brush: Manchas de Brushfield; Nód.I: Nódulos na íris; ProemNC: Proeminência do nervo da córnea.

Anormalidades do segmento posterior: Alt.VRet: Alteração de vasos da retina; An.Disco Op: Anomalias do disco óptico; Colob.RNC: Coloboma de retina/nervo óptico/coroide; Desc.Ret: Descolamento da retina; Drus.N.Op: Drusas do nervo óptico; Hem.V: Hemorragia vítrea; Hipop.DFO: Hipopigmentação difusa do fundo de olho; Hipop.M: Hipoplasia da mácula; M.NeovC: Membrana neovascular da coroide; OACRet: Oclusão da artéria central da retina; Ret.P: Retinite pigmentosa; Retinob: Retinoblastoma; DispEPR: dispersão do epitélio pigmentar da retina.

Tabela 2 – Síndromes genéticas raras que apresentam alterações oftalmológicas e cardiológicas

Condições Genéticas	Adams-oliver	Alstrom	Botalli	Duane	Hutchinson-Gilford	Leber	McDonough	Mowat-Wilson	Óculo-facio-cardio-dental	Okihiro	Oto-palato-digital	Peters	PHACE	Sjogren-Larsson-like
Achados Cardiológicos	AP							+						
	CIA	+				+			+	+	+		+	
	CIV		+			+		+	+	+		+		+
	CoAo							+					+	
	Dext				+							+		
	DAo			+							+			
	DSVa										+			
	DSAV												+	
	EVM											+		
	EAO							+						
	EVAo								+					
	EP						+		+					
	FE						+							
	PCA			+					+				+	+
	RM													+
TOF								+				+	+	
VAOB								+						
Achados Oftalmológicos	Al.Cil						+							+
	An.Palp Formal/Posição				+			+			+			+
	Estr	+		+	+			+	+	+		+	+	
	Hiper/Tel											+		+
	Microf											+		
	Nist		+						+					
	PregaEp				+									
	An.Corneana						+						+	
	An.Palp Forma/Posição							+						
	An. Pupilares			+										
	Caratarata ou An. de Posição								+		+	+	+	
	Colob.I											+		
	ErrosRef			+					+				+	+
	Glaucoma									+		+		
	HeterI								+					+
HipopI													+	
Anormalidades do segmento posterior	Alt.VRet					+						+		
	An.Disco Óptico						+						+	
	Colob.C											+		
	DesiRet											+		
	Hemani													+

Achados Cardiológicos: AP: Atresia pulmonar; CIA: Comunicação interatrial; CIV: Comunicação interventricular; CoAo: Coarctação da aorta; Dext: Dextrocardia; DAo: Dilatação da aorta; DSVa: Dilatação do seio de valsalva; DSAV: Defeito do septo átrio ventricular; EVM: Espessamento da válvula mitral; EAo: Estenose aórtica; EVAo: Estenose de válvula aórtica; EP: Estenose pulmonar; FE: Fibroelastose endocárdica; PCA: Persistência do canal arterial; RM: Regurgitação mitral; TOF: Tetralogia de Fallot; VAoB: Válvula aórtica bicúspide.

Achados Oftalmológicos: Extrinsecos: Al.Cil: Alterações de cílios; An.Palp forma/Posição: Anormalidades palpebrais de forma/posição; Estr: Estrabismo; Hiper/Tel: Hipertelorismo/Telecanto; Microf: Microftalmia; Nist: Nistagmo; PregaEp: Prega epicântica.

Erros de refração e anormalidades do segmento anterior: An.Corneana: Anormalidade Corneana; An.Palp Forma/Posição: Anormalidades palpebrais de forma/posição; An.Pupilares: Anormalidades Pupilares; Catarata ou An. de Posição: Catarata ou anormalidades de posição; Colob.I: Coloboma de íris; ErrosRef: Erros de refração; Glauc: Glaucoma; HeterI: Heterocromia de íris; Hipopl: Hipoplasia de íris.

Anormalidades do segmento posterior: Alt.VRet: Alteração dos vasos da retina; An.Disco Óptico: Anormalidades do disco óptico; Colob.C: Coloboma de coróide; DesiRet: Descolamento da retina; HermanI: Hemangioma intraorbital.

permitindo ampliar a dimensão do problema e impor que se façam estudos mais completos. A busca foi bastante ampla e sem limitação de idiomas, e esta sensibilidade é o ponto forte do estudo, e uma limitação intrínseca da revisão sistemática é a qualidade dos estudos incluídos.

### Conclusão

Este estudo demonstrou a variedade de achados cardiológicos e oftalmológicos associados a essas síndromes genéticas, enfatizando que essa concomitância é relevante, e que os sinais do olho e anexos ou do coração exigem uma avaliação integrativa. Uma vez que esses casos são potencialmente capazes de danos funcionais graves e de alta morbidade, é recomendável que sua avaliação rotineira inclua o exame oftalmológico, e que a detecção primária de um desses sinais oculares possa determinar a avaliação de eventual alteração cardíaca ainda não reconhecida.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira PHA, Souza BS, Pacheco EN, Menegazzo MS, Corrêa IS, Zen PRG, Rosa RFM, Cesa CC, Pellanda LC, Vilela MAP; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de

financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza BS, Pacheco EN, Menegazzo MS, Corrêa IS, Zen PRG, Rosa RFM, Cesa CC, Pellanda LC.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul sob o número de protocolo 101593/2013-9. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo

### Referências

1. Trevisan P, Rosa RF, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin GA, Zen PR. Congenital heart disease and chromosomopathies detected by the karyotype. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(2):262-71. Doi:HTTP://dx.doi.org/10.1590/0103-0558222014322213213
2. Trevisan P, Zen TD, Rosa RF, Silva JN, Koshiyama DB, Paskulin GA, Zen PR. Anormalidades cromossômicas entre pacientes com cardiopatia congênita. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):495-501. doi:10.5935/abc.20130204
3. Rosa RC, Rosa RF, Zen PR, Paskulin GA. Congenital heart defects and extracardiac malformations. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(2):243-51. doi:http://dx.doi.org/10.1590/50103-058220130
4. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;65(2):160-6. doi:10.1002/(SIC)1096-8628(19961016)65:2<160.AID.AJMG16>
5. Karaman A. Medical problems in children with Down syndrome in the Erzurum area of Turkey. *Genet Couns*. 2010;21(4):385-95. PMID:21290968
6. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res*. 2004;35(1):31-5. doi:10.1016/j.arcmed.2003.06.005
7. Petreschi F, Digilio MC, Marino B, Di Ciommo V, Rava L, Palka G, et al. Prevalence of major malformations in infants with Down's syndrome. *Ital J Pediatr*. 2002;28(6): 488-93.
8. Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Pediatr Child Health*. 1992;28(5):383-6. doi:10.1111/j.1440-1754.1992.tb02697.X
9. Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C. Health problems in children with Down's syndrome. *Child Care Health Dev*. 1990;16(2):83-97. doi:10.1111/j.1365-2214.1990.tb00641.X
10. Beby F, Roche O, Burillon C, Denis P. Coats' disease and bilateral cataract in a child with Turner syndrome: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(12):1291-3. doi:10.1007/s00417-005-1194-X
11. Schinzel A, Schmid W, Fraccaro M, Tiepolo L, Zuffardi O, Opitz JM, et al. The "cat eye syndrome": dicentric small marker chromosome probably derived from a no.22 (tetrasomy 22pter to q11) associated with a characteristic phenotype. Report of 11 patients and delineation of the clinical picture. *Hum Genet*. 1981;57(2):148-58. PMID:6785205
12. Abel HP, O'Leary DJ. Optometric findings in velocardiofacial syndrome. *Optom Vis Sci*. 1997;74(12):1007-10. PMID:9423991
13. Dai L, Bellugi U, Chen XN, Pulst-Korenberg AM, Järvinen-Pasley A, Tirosh-Wagner T, et al. Is it williams syndrome? GTF2IRD1 implicated in visual-spatial construction and GTF2I in sociability revealed by high resolution arrays. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(3):302-14. doi: 10.1002/ajmg.a.32652.
14. Brémond-Gignac D, Gérard-Blanluet M, Copin H, Bitoun P, Baumann C, Crolla JA, et al. Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet A*. 2005;134(4):422-5. doi:10.1002/ajmg.a.30646
15. Hou JW. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular cytogenetic studies. *Acta Paediatr Taiwan*. 2005;46(3):143-8. PMID:16231561
16. El-Koofy NM, El-Mahdy R, Fahmy ME, El-Hennawy A, Farag MY, El-Karaksy HM. Alagille syndrome: clinical and ocular pathognomonic features. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(2):199-206. PMID:20677167
17. Ahn BS, Oh SY. Clinical characteristics of CHARGE syndrome. *Korean J Ophthalmol*. 1998;12(2):130-4. https://doi.org/10.3341/kjo.1998.12.2.130

18. Ming JE, Russell KL, Bason L, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(3):249-52 doi:10.1002/ajmg.a.20277
19. Butt Z, Dhillon B, McLean H. Central retinal artery occlusion in a patient with Marfan's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(2):281-4. PMID:1609581
20. Horiguchi T, Takeshita K. Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: Longitudinal assessment. *Brain Dev*. 2003;25(4):291-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(02\)00227-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(02)00227-9)
21. Curry CJ, Carey JC, Holland JS, Chopra D, Fineman R, Golabi M, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome-type II: multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet*. 1987;26(1):45-57. doi:10.1002/ajmg.1320260110
22. Farra C, Yunis K, Mikati M, Yazbeck N, Majdalani M, Awwad J. Goldenhar syndrome associated with prenatal maternal Fluoxetine ingestion: Cause or coincidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(7):582-5. doi:10.1002/bdra.20674.
23. Bosch-Banyeras JM, Zuasnarab A, Puig A, Catala M, Cuatrecasas JM. Poland-Möbius syndrome associated with dextrocardia. *J Med Genet*. 1998;21(1):70-1. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.21.1.70>
24. Frank RA, Frosch PJ. Adams-Oliver syndrome: cutis marmorata teleangiectatica congenita with multiple anomalies. *Dermatology*. 1993;187(3):205-8. PMID:8219425
25. Kost S, Seidel H, Balling G, Hess J. Alstrom syndrome-a rare disease presenting with dilative cardiomyopathy and blindness - Two case reports. *Cardiol Young*. 21(Suppl. 1): S99.
26. Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA. Incontinentiapigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. *Cutis*. 1996;58(5):329-36. PMID:8934072
27. Lindberg K, Brunvand L. Congenital mydriasis combined with aneurysmal dilatation of a persistent ductusarteriosusBotalli: A rare syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(4):508-9. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.004496.X
28. Kalpakian B, Choy AE, Sparkes RS. Duane syndrome associated with features of the cat-eye syndrome and mosaicism for a supernumerary chromosome probably derived from number 22. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1988;25(6):293-7. doi: 10.3928/0191-3913-19881101-09.
29. Iordănescu C, Denislam D, Avram E, Chiru A, Busuioc M, Cioabla D. Ocular manifestations in progeria. *Oftalmologia*. 1995;39(1):56-7. Romanian. PMID:7539290
30. Russell-Eggitt IM, Taylor DS, Clayton PT, Garner A, Kriss A, Taylor JF. Leber's congenital amaurosis--a new syndrome with a cardiomyopathy. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(4):250-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.73.4.250>
31. Neuhäuser C, Opitz JM. Studies of malformation syndromes in man XXXX: multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome or variant familial developmental pattern; differential diagnosis and description of the McDonough syndrome (with XXY son from XY/XXY father). *Z Kinderheilkd*. 1975;120(4):231-42. PMID:1189520
32. Adam MP, Conta J, Bean LJH. Mowat-Wilson Syndrome. 2007 Mar 28 [Updated 2013 Nov 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/> PMID:20301585
33. Gorlin RJ. Otodontal syndrome, oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome, and lobodontia: dental disorders of interest to the pediatric radiologist. *Pediatr Radiol*. 1998;28(10):802-4. doi:10.1007/s002470050469
34. Hasselbeck C, Huber H, Wolferstetter E, Weber P, Schmid E, Markus S, et al. From clinics to genetics: A novel stop mutation in exon 2 of the SALL4 gene causing clinical Townes-Brocks or atypical Okihiro syndrome. *Med Genet*. 23:146-7.
35. Kondoh T, Okamoto N, Norimatsu N, Uetani M, Nishimura G, Moriuchi H. A Japanese case of oto-palato-digital syndrome type II: an apparent lack of phenotype-genotype correlation. *J Hum Genet* 2007;52(4):370-3. doi:10.1007/s10038-007-0108-7
36. Hanna NN, Eickholt K, Agamanolis D, Burnstine R, Edward DP. Atypical Peters plus syndrome with new associations. *J AAPOS*. 2010;14(2):181-3. doi: 10.1016/j.jaapos.2010.02.003.
37. Bajaj A, Dyke P, Zaleski C, Cava J, McPherson E. Tessier No. 7 cleft with PHACE syndrome: The case for pulmonary vascular steal. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2298-301. doi: 10.1002/ajmg.a.34166.
38. Scalais E, Verloes A, Sacré JP, Piérard GE, Rizzo WB. Sjogren-Larsson-like syndrome with bone dysplasia and normal fatty alcohol NAD(+) oxidoreductase activity. *Pediatr Neurol*. 1992;8(6):459-65. PMID:1476577
39. Vilela MA, Sbruzzi G, Pellanda LC. Prevalence of ophthalmological abnormalities in children and adolescents with CHD: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiol Young*. 2016;26(3):477-84. doi: 10.1017/S104795111500044X
40. Nisli K. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):377-8. doi:10.2223/JPED.1940.

