

Anormalidades craniofaciais em pacientes com Síndrome de Edwards

Craniofacial abnormalities among patients with Edwards Syndrome

Rafael Fabiano M. Rosa¹, Rosana Cardoso M. Rosa², Marina Boff Lorenzen³, Paulo Ricardo G. Zen⁴, Carla Graziadio⁵,
Giorgio Adriano Paskulin⁶

RESUMO

Objetivo: Verificar a frequência e os tipos de alterações craniofaciais observadas em pacientes com trissomia do cromossomo 18 ou síndrome de Edwards (SE).

Métodos: Estudo descritivo e retrospectivo de uma série de casos que incluiu todos os pacientes diagnosticados com SE em um Serviço de Genética Clínica de um hospital de referência do sul do país, no período de 1975 a 2008. Os resultados da análise cariotípica, juntamente com dados clínicos, foram coletados a partir dos prontuários médicos.

Resultados: A amostra foi composta de 50 pacientes. Destes, 66% eram do sexo feminino. A mediana da idade no momento da primeira avaliação foi de 14 dias. Quanto aos cariótipos, a trissomia livre do cromossomo 18 foi a alteração principal (90%). Observou-se mosaicismos em 10%. As principais anormalidades craniofaciais observadas consistiram de microrretrognatia (76%), anormalidades de hélix das orelhas/orelhas displásicas (70%), occipital proeminente (52%), orelhas retrovertidas (46%) e baixo implantadas (44%) e fendas palpebrais pequenas/blefarofimose (46%). Outras anormalidades incomuns, mas relevantes, foram microtia (18%), fendas orofaciais (12%), apêndices pré-auriculares (10%), paralisia facial (4%), encefalocele

(4%), ausência de conduto auditivo externo (2%) e assimetria de face (2%). Um dos pacientes apresentava suspeita inicial de espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) ou síndrome de Goldenhar.

Conclusões: Apesar da descrição na literatura de quadro clínico usualmente característico para a SE, as alterações craniofaciais podem ser variáveis nesses pacientes. Chamam atenção os achados pertencentes ao EOAV, sendo que a associação de SE com essa condição foi observada na literatura em um relato de caso.

Palavras-chave: cromossomos humanos par 18; trissomia; aberrações cromossômicas; anormalidades craniofaciais; síndrome de Goldenhar.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency and types of craniofacial abnormalities observed in patients with trisomy 18 or Edwards syndrome (ES).

Methods: This descriptive and retrospective study of a case series included all patients diagnosed with ES in a Clinical Genetics Service of a reference hospital in Southern Brazil

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA)

¹Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Geneticista Clínico do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, Porto Alegre, RS, Brasil

²Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

³Acadêmica do Curso de Medicina da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Professor-Adjunto da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

⁵Aluna de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Professora-Assistente da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

⁶Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professor-Associado da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Paulo Ricardo G. Zen
Rua Sarmiento Leite, 245, sala 403 – Centro
CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS
E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

Fonte financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 5/2/2013

Aprovado em: 25/3/2013

from 1975 to 2008. The results of the karyotypic analysis, along with clinical data, were collected from medical records.

Results: The sample consisted of 50 patients, of which 66% were female. The median age at first evaluation was 14 days. Regarding the karyotypes, full trisomy of chromosome 18 was the main alteration (90%). Mosaicism was observed in 10%. The main craniofacial abnormalities were: microretrognathia (76%), abnormalities of the ear helix/dysplastic ears (70%), prominent occiput (52%), posteriorly rotated (46%) and low set ears (44%), and short palpebral fissures/blepharophimosis (46%). Other uncommon — but relevant — abnormalities included: microtia (18%), orofacial clefts (12%), preauricular tags (10%), facial palsy (4%), encephalocele (4%), absence of external auditory canal (2%) and asymmetric face (2%). One patient had an initial suspicion of oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS) or Goldenhar syndrome.

Conclusions: Despite the literature description of a characteristic clinical presentation for ES, craniofacial alterations may be variable among these patients. The OAVS findings in this sample are noteworthy. The association of ES with OAVS has been reported once in the literature.

Key-words: chromosomes, human, pair 18; trisomy; chromosome aberrations; craniofacial abnormalities; Goldenhar syndrome.

Introdução

A trissomia do cromossomo 18, ou síndrome de Edwards, foi descrita inicialmente em 1960 por Edwards *et al*⁽¹⁾. É considerada a segunda trissomia autossômica mais observada ao nascer (fica atrás apenas da trissomia do cromossomo 21 – síndrome de Down). Sua prevalência é estimada em cerca de 1 para 3.600–8.500 nascidos vivos, com predomínio de indivíduos afetados do sexo feminino⁽²⁻⁹⁾. A síndrome caracteriza-se por uma sobrevida limitada. A maioria dos conceptos com síndrome de Edwards vai a óbito durante a vida fetal, sendo que, dos nascidos vivos, a mediana de sobrevida tem variado usualmente de 2,5 a 14,5 dias⁽²⁻⁸⁾.

A síndrome apresenta um quadro clínico bastante amplo. Até o momento, existe a descrição na literatura de mais de 130 anomalias diferentes, que podem envolver praticamente todos os órgãos e sistemas. Contudo, nenhuma delas é patognomônica, o que pode dificultar o seu reconhecimento,

especialmente em pacientes sem os achados clássicos principais^(10,11).

Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a frequência e os tipos de alterações craniofaciais observadas em uma amostra de pacientes com síndrome de Edwards avaliados em um período de mais de 30 anos.

Método

Estudo retrospectivo e descritivo de todos os pacientes diagnosticados com síndrome de Edwards no Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), um hospital de referência do sul do país, no período de 1975 a 2008. Os pacientes descritos fizeram parte também dos trabalhos desenvolvidos por Rosa *et al*^(12,13), que descreveram em detalhes seus achados de membros e da avaliação cardiológica, respectivamente. Todos os pacientes foram submetidos ao exame de cariótipo por bandas GTG a partir de amostra de sangue periférico no Laboratório de Citogenética da UFCSPA. Os resultados, juntamente com os dados clínicos, foram coletados a partir dos prontuários médicos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital. Analisaram-se os resultados pelo teste exato de Fisher bicaudal, a partir do PEPI (*Programs for EPIdemiologists* – version 4.0), sendo significante $p < 0,05$.

Resultados

A amostra foi composta de 50 pacientes diagnosticados consecutivamente com síndrome de Edwards. Destes, 66% eram do sexo feminino. As idades no momento da primeira avaliação variaram de um dia a 16 anos (mediana: 14 dias). Quanto aos resultados dos cariótipos, a trissomia livre do cromossomo 18 foi a alteração principal, identificada em 90% dos casos. A presença de mosaïcismo cromossômico (usualmente, linhagem com trissomia livre do cromossomo 18 associada à outra normal) foi verificada em 10% dos pacientes. A média de placas metafásicas analisadas foi de 25.

As principais anormalidades craniofaciais observadas consistiram de microrretrognatia (76%), anormalidades de hélix das orelhas/orelhas displásicas (70%), occipital proeminente (52%), orelhas retrovertidas (46%) e baixo implantadas (44%) e blefarofimose/fendas palpebrais pequenas (46%) (Figura 1). Outra anormalidade relevante, porém menos frequente, incluiu as fendas orofaciais (12%), que variaram

de fenda labial a labiopalatina bilateral. Os achados incomuns consistiram de microtia (18%) (mais bilateral – os casos unilaterais foram todos de acometimento à direita), apêndices pré-auriculares (10%) (mais unilaterais e à esquerda), paralisia facial (4%), encefalocele (4%) e ausência de conduto auditivo externo (2%). A encefalocele envolveu a região occipital nos dois casos (Tabela 1). Suspeita de síndrome de Edwards foi observada em 34% dos pacientes. Um deles apresentava suspeita inicial de espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), ou síndrome de Goldenhar, e possuía alteração de íris bilateral, micrognatia, apêndices pré-auriculares à esquerda, microtia bilateral e ausência de conduto auditivo externo à esquerda. Sua constituição cromossômica era 47,XY,+18 (não se detectou mosaïcismo).

Avaliou-se também se a presença de mosaïcismo poderia estar relacionada às manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes. Para isso, compararam-se as frequências dos principais achados clínicos observados na amostra (com índices superiores a 40%) entre o grupo de pacientes com ou sem mosaïcismo. Destes, apenas a não associação de fendas palpebrais pequenas/blefarofimose com mosaïcismo foi próximo da significância ($p=0,054$ – não se observou presença de mosaïcismo em nenhum dos pacientes com este achado). Do total, apenas dois pacientes (4%) possuíam descrição

simultânea de todos os achados mais frequentes. Nenhum paciente com alteração de íris (em especial, coloboma), fenda labial e/ou palatina e microtia apresentava mosaïcismo. Por outro lado, este foi verificado no único caso com assimetria de face do estudo. O paciente possuía constituição cromossômica com predominância de linhagem normal (47,XY,+18[5]/46,XY[35]).

Discussão

Na presente amostra, a principal constituição cromossômica observada foi a trissomia livre do cromossomo 18, compatível com os dados da literatura, que descreve frequência por volta de 95%. O mosaïcismo é considerado um achado raro e foi observado em 10% dos pacientes deste estudo. Isso se aplica também às translocações. Contudo, mesmo não se observando indivíduos com essa anormalidade cromossômica, chama-se atenção para a sua importância, especialmente no que diz respeito ao aconselhamento genético, uma vez que, nos casos de translocação, há indicação de avaliação cariotípica dos pais, no intuito de verificar se um deles apresenta a mesma alteração cromossômica⁽¹⁴⁾.

Apesar da descrição na literatura de um quadro clínico usualmente característico para a síndrome de Edwards, as

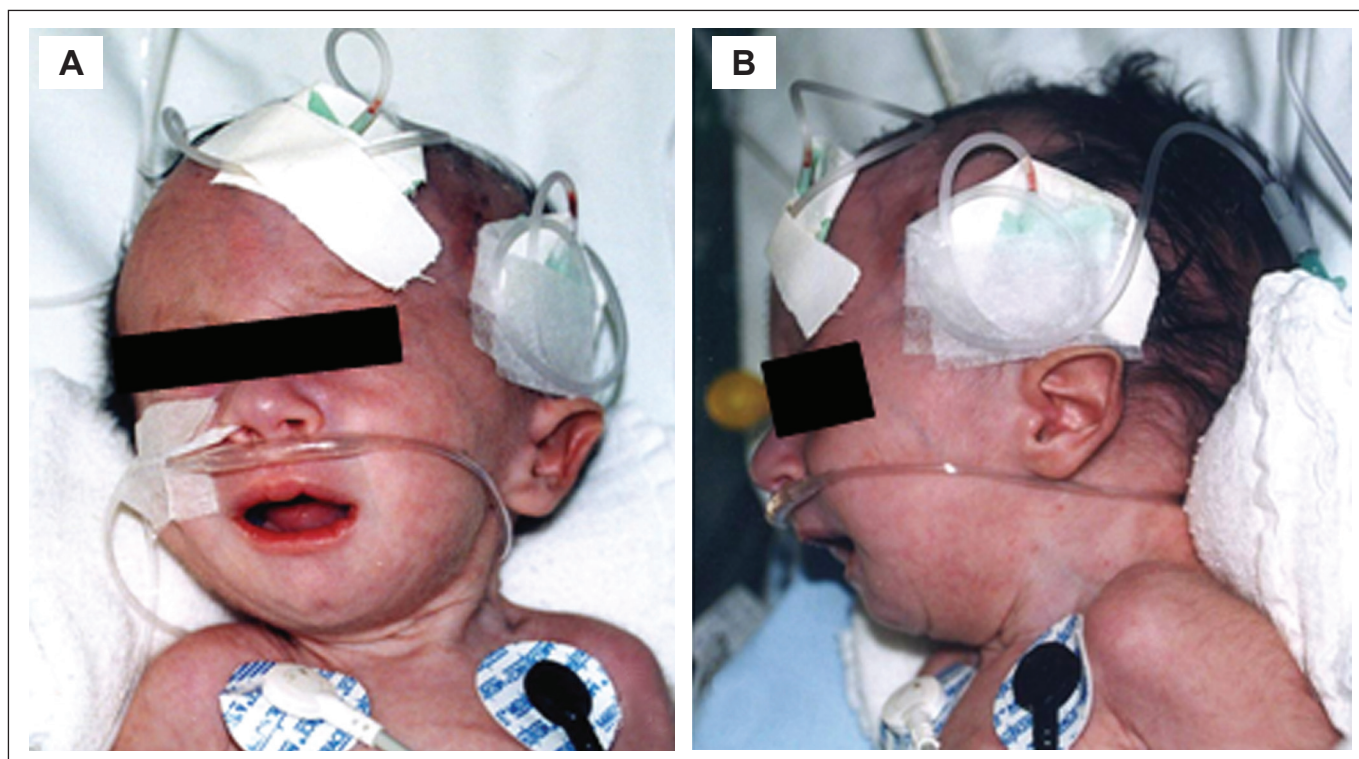


Figura 1 - Achados craniofaciais de um dos pacientes da amostra com síndrome de Edwards. Nota-se principalmente orelha de fauno baixa implantada (A e B) e micrognatia (B)

Tabela 1 - Frequências das alterações craniofaciais observadas nos pacientes da amostra comparadas às da literatura

Estudos	Score Marion et al ⁽¹⁵⁾	Presente estudo	Taylor ⁽¹⁶⁾	Le Marec et al ⁽¹⁷⁾	Hodes et al ⁽¹⁸⁾	Kinoshita et al ⁽¹⁹⁾	Sugayama et al ⁽²⁰⁾	Lin et al ⁽²¹⁾	Hsiao et al ⁽²²⁾
Amostra (n)		50	27	20	29	31	24	39	31
Achados		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Crânio									
Occipital proeminente	5	52	-	-	69	>50	88	72	55
Estreitamento bitemporal	5	10	-	-	-	-	-	≤8	-
Microcefalia	3	8	8	-	72	-	100	56	52
Encefalocele	-	4	-	-	-	-	4	-	-
Face									
Paralisia facial	-	4	-	-	-	-	-	≤8	-
Face assimétrica	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Triangular		6	-	-	-	-	-	18	-
Olhos									
Fendas palpebrais pequenas/blefarofimose	5	46	-	-	28	<50	80	21	22
Epicanto	3	16	41	-	14	-	17	≤8	-
Fendas palpebrais oblíquas para cima	1	10	-	-	14	-	-	-	-
Fendas palpebrais oblíquas para baixo	1	8	-	-	10	-	-	-	-
Microftalmia	-	6	27	-	31	-	-	≤8	-
Alteração da íris	1	4	-	-	-	-	-	-	-
Cristas supraorbitais hipoplásicas	3	4	-	-	-	-	75	-	-
Ptose palpebral	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Opacificação da córnea	3	6	-	-	3	-	-	13	16
Hipertelorismo	-	2	81	-	-	-	-	33	-
Nariz									
Raiz nasal hipoplásica	-	6	-	-	-	-	-	-	-
Ponte nasal proeminente	-	-	-	-	-	-	-	10	-
Atresia de coanas	1	-	-	-	-	-	-	10	13
Boca									
Microrretrognatia	5	76	92	95	86	>50	100	64	58
Palato alto/ogival	5	22	-	70	48	<50	92	38	-
Microstomia	-	14	-	70	21	<50	83	-	61
Fenda labial e/ou palatina	1	12	15	15	3	<50	-	≤8	-
Limitação à abertura da boca	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Orelhas									
Anormalidades de hélix das orelhas/orelhas displásicas	5	70	88	100	100	>50	100	90	71
Orelhas retrovertidas	-	46	-	-	-	-	-	-	-
Orelhas baixo implantadas	5	44	92	95	-	>50	-	90	71
Microtia	-	18	-	-	-	-	-	-	-
Apêndices pré-auriculares	-	10	-	-	-	-	-	-	-
Ausência de conduto auditivo externo	-	2	-	-	-	<50	-	-	-
Pescoço									
Pescoço curto	-	26	62	-	14	<50	-	-	-
Pele redundante na nuca	-	16	31	-	21	<50	-	21	-

alterações craniofaciais podem se mostrar variáveis nesses pacientes. Nesta amostra, apenas 4% dos indivíduos apresentavam simultaneamente os principais achados. Avaliando-se também os estudos descritos na literatura, notou-se grande oscilação na frequência de algumas dessas anormalidades (Tabela 1)⁽¹⁵⁻²²⁾. As principais alterações observadas tanto neste trabalho quanto na literatura foram a microrretrognatia e as orelhas displásicas/anormalidades de hélix das orelhas. Estas são descritas usualmente em mais de 80% dos pacientes. Em diversos trabalhos, esse achado de alteração de orelhas é relatado em todos os indivíduos^(17,18,20). Tais alterações apresentam pontuação máxima dentro do sistema de escore de Marion *et al*⁽¹⁵⁾, ferramenta desenvolvida especialmente para neonatologistas com o objetivo de se tentar otimizar o reconhecimento dos indivíduos com síndrome de Edwards (Tabela 1)⁽¹⁵⁻²²⁾. Outros achados frequentemente observados nesta pesquisa e na literatura consistiram de occipital proeminente, fendas palpebrais pequenas/blefarofimose, orelhas baixo implantadas, pescoço curto (muitas vezes, com sobre de pele ou alado) e palato alto/ogival. O achado de orelhas rodadas posteriormente foi comum nesta avaliação, sendo verificado em 46% dos pacientes. Contudo, não se encontrou descrição dessa alteração nos demais estudos (Tabela 1)⁽¹⁵⁻²²⁾.

A frequência de cristas supraorbitais hipoplásicas parece ter sido subestimada nesta amostra, provavelmente por um viés de aferição. Na revisão da literatura, apenas um estudo descreve sua frequência. Sugayama *et al*⁽²⁰⁾ relataram-na em 75% dos casos. Isso pode se aplicar também aos achados de hipertelorismo e limitação à abertura da boca, anormalidade mais funcional do que estrutural. Chamou atenção também a frequência de microcefalia verificada neste estudo. Enquanto muitos trabalhos descreveram valores acima de 50%^(18,20-22), a frequência aqui observada, tal como no estudo de Taylor⁽¹⁶⁾, foi de 8%, o que talvez tenha relação com a definição de microcefalia utilizada. Considerou-se microcefalia não só quando a medida do perímetro cefálico era inferior ao percentil 2 para a idade do paciente, mas também inferior a esse percentil para o seu tamanho/comprimento (ou seja, microcefalia tanto absoluta como relativa). Não há descrição nos outros trabalhos da forma como essa variável foi avaliada. A fenda labial e/ou palatina é descrita usualmente em menos de 15% dos pacientes, o que concordou com o índice aqui encontrado. A encefalocele, por sua vez, é considerada um achado incomum. Houve descrição de apenas um paciente com esse achado na revisão realizada por Moore *et al*⁽²³⁾ e de outro caso na série de Sugayama *et al*⁽²⁰⁾. Em ambos os

relatos, tal como nesta amostra, a encefalocele apresentava envolvimento da região occipital.

Na prática clínica, existe a ideia de que indivíduos com mosaicismos tendem a uma apresentação clínica mais branda. Na avaliação dos trabalhos da literatura, inexistem comparações entre as anomalias identificadas em indivíduos com ou sem mosaicismos. De qualquer forma, na análise realizada neste estudo, não houve diferenças entre esses dois subgrupos de pacientes. Somente quanto à presença de fendas palpebrais pequenas/blefarofimose, encontrou-se valor próximo da significância, sugerindo que esse achado pode ser menos frequente em indivíduos com mosaicismos. Contudo, uma das limitações desta análise foi o baixo número de pacientes com tal constituição cromossômica (n=5). Talvez estudos com número maior de indivíduos possam provar a existência de diferença entre os subgrupos.

Chamou atenção a presença de achados pertencentes ao EOAV, como assimetria de face, microtia e apêndices pré-auriculares⁽²⁴⁻²⁶⁾, sendo que a associação com a síndrome de Edwards já foi relatada em um caso na literatura⁽²⁷⁾. Assim, o EOAV poderia ser considerado um potencial diagnóstico diferencial para a síndrome de Edwards. É uma condição etiológicamente heterogênea e fenotipicamente bastante variável, caracterizada pelo envolvimento, em especial, das estruturas originárias dos primeiros arcos branquiais. Assim, seus achados incluem anomalias, geralmente assimétricas, de orelhas, face, olhos e coluna. Na literatura, há diferentes tipos de critérios para o diagnóstico. Strömland *et al*, por exemplo, consideraram necessários para o diagnóstico de EOAV a presença de constituição cromossômica normal e de anormalidades fenotípicas envolvendo pelo menos duas das seguintes regiões: oro-craniofacial, ocular, auricular e vertebral⁽²⁸⁾. Existem também descrições na literatura de anormalidades branquiais acometendo indivíduos com a síndrome de Edwards. Contudo, as mesmas são raras. Verloes *et al* descreveram três pacientes: dois com microtia extrema e ausência do conduto auditivo externo e um com microssomia hemifacial⁽²⁹⁾. Anormalidades de ouvido interno, como ausência de fibras nervosas cocleares e de válvula utriculoendolinfática, foram descritas por Wright *et al*⁽³⁰⁾. É interessante que, embora não tenham sido encontrados relatos de pacientes com síndrome de Edwards e apêndices pré-auriculares, a casuística apresentada identificou cinco pacientes (10%) com esse achado. A assimetria de face, alteração comum no EOAV, vem sendo relacionada na literatura à presença de mosaicismos⁽³¹⁾, tal como observado no único indivíduo da amostra com esse achado.

Assim, anormalidades craniofaciais são frequentes em indivíduos com síndrome de Edwards. Contudo, achados clássicos, como orelhas displásicas, micrognatia e occipital proeminente podem não estar presentes, dificultando, assim, o seu reconhecimento. Dessa forma, profissionais da área da saúde em possível contato com indivíduos com síndrome de Edwards, em especial pediatras e neonatologistas, devem estar cientes dessa variabilidade, além da possibilidade da presença de achados clínicos não usuais como microtia, apêndices pré-auriculares, encefalocele e ausência de conduto auditivo externo. Daí a importância da avaliação pelo exame

de cariótipo, no intuito de identificar esses pacientes e, conseqüentemente, realizar o adequado manejo destes e de suas famílias, incluindo o aconselhamento genético.

Agradecimentos

Ao Programa de Iniciação Científica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (PIC-UFCSPA) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelas bolsas de estudo recebidas.

Referências bibliográficas

- Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-90.
- Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Moraes FN, Graziadio C, Zen PR *et al.* Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1529-35.
- Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet* 1985;27:59-61.
- Young ID, Cook JP, Mehta L. Changing demography of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1986;61:1035-6.
- Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 1988;34:366-72.
- Root S, Carey JC. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994;49:170-4.
- Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F38-41.
- Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-84.
- Weber WW. Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 1967;19:369-77.
- Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
- Zen PR, Rosa RF, Rosa RC, Dale Mülle L, Graziadio C, Paskulin GA. Unusual clinical presentations of patients with Patau and Edwards syndromes: a diagnostic challenge? *Rev Paul Pediatr* 2008;26:295-9.
- Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, Zen PR, de Oliveira CA, Graziadio C *et al.* Limb abnormalities on trisomy 18: evidence for early diagnosis. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:401-5.
- Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Oliveira CA, Graziadio C, Zen PR *et al.* Trisomy 18: frequency, types, and prognosis of congenital heart defects in a Brazilian cohort. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2358-61.
- Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. Humana Press: New Jersey; 2006.
- Marion RW, Chitayat D, Hutcheon RG, Neidich JA, Zackai EH, Singer LP *et al.* Trisomy 18 score: a rapid, reliable diagnostic test for trisomy 18. *J Pediatr* 1988;113:45-8.
- Taylor AI. Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J Med Genet* 1968;5:227-52.
- Le Marec BM, Lair JC, Kérisit J, Le Mée F, Sénécal J. 20 cases of trisomy 18. Sex-ratio in relation to age of the mother. *Ann Pediatr (Paris)* 1977;24:125-36.
- Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978;15:48-60.
- Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, Morimatsu M, Fukuda S, Nishimi Y *et al.* Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989;9:445-57.
- Sugayama SM, Kim CA, Utagawa CY, Albano LM, Bertola DR, Koiffmann CP *et al.* Estudo genético-clínico de 24 pacientes com trissomia 18 (síndrome de Edwards). *Pediatrics (São Paulo)* 1999;21:133-43.
- Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH *et al.* Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A* 2006;140A:945-51.
- Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, Chiu HY, Chang WC. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol* 2009;50:147-51.
- Moore CA, Harmon JP, Padilla LM, Castro VB, Weaver DD. Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin Genet* 1988;34:98-103.
- Rosa RF, Dall'agnol L, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Paskulin GA. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and cardiac malformations. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:62-6.
- Rosa RF, Zen PR, Flores JA, Golendziner E, Pilla CB, Roman T *et al.* Oculo-auriculo-vertebral spectrum in patients with congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:436-9.
- Rosa RF, Silva AP, Goetze TB, Bier Bde A, Almeida ST, Paskulin GA *et al.* Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:455-60.
- Greenberg F, Herman G, Stal S, Gruber H, Ledbetter DH. Chromosome abnormalities associated with facio-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet* 1988;31:170.
- Strömland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson BM, Billstedt E *et al.* Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1317-25.
- Verloes A, Seret N, Bernier V, Gonzales M, Herens C, Koulicher L. Branchial arch anomalies in trisomy 18. *Ann Genet* 1991;34:22-4.
- Wright CG, Brown OE, Meyerhoff WL, Rutledge JC. Inner ear anomalies in two cases of trisomy 18. *Am J Otolaryngol* 1985;6:392-404.
- Zen PR, Rosa RF, Rosa RC, Graziadio C, Paskulin GA. New report of two patients with mosaic trisomy 9 presenting unusual features and longer survival. *Sao Paulo Med J* 2011;129:428-32.