

MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO

**ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, ESTOMATOLÓGICAS E
RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE
FANCONI**

CURITIBA

2004

MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO, CD.

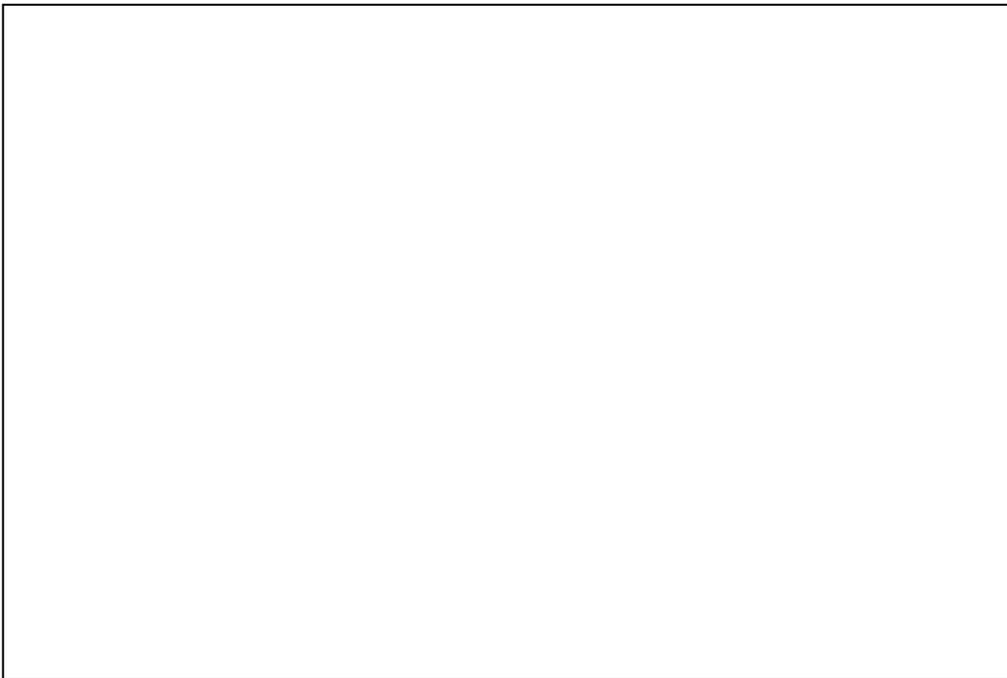
**ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, ESTOMATOLÓGICAS E
RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA DE
FANCONI**

**Dissertação apresentada como
requisito parcial à obtenção do grau
de mestre em Odontologia, Área de
concentração Estomatologia,
Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde, Pontifícia Universidade
Católica do Paraná.**

**Orientadora: Profa. Dra. Marina de
Oliveira Ribas.**

CURITIBA

2004



DEDICATÓRIA

À minha mãe, simplesmente tudo, sempre e para sempre. É mais que exemplo. Transcende ao presencial da vida no plano em que circunstancialmente estamos. Mostrou-me que caridade não tem tempo nem espaço, é ato que se faz no fluir da vida. E em cuja força, amor e espírito de doação eu me inspiro para superar os desafios da vida. Saudade, de quem a vida me separou tão precocemente. Mostra-me que o tempo não apaga marcas afetivas.

Ao meu pai, homem de dedicação permanente, amor e serenidade; em cuja trajetória de vida ética marco o ritmo de meus passos. Exemplo de integridade moral. Quem sempre depositou confiança em meu sucesso.

São as bases sob as quais me faço Ser!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de externar meus agradecimentos aos que cooperaram e deram suporte para a realização desta pesquisa:

Aos meus irmãos, Rodrigo e Rafael, pela inestimável contribuição nos momentos difíceis e pela compreensão deste meu jeito de ser.

Aos meus familiares: avós, tios, tias e primos; que me acolheram, deram amor e carinho. E acima de tudo, deram constante estímulo para continuar este trabalho após momentos de dificuldade.

À Prof Marina Ribas, pela excelente orientação, pelas críticas e sugestões. Quem possibilitou trilhar os caminhos do meu crescimento profissional me ensinando a amar a Estomatologia.

Aos meus colegas de turma: Acir Dirschnabel, José Antonio R. dos Santos, Larissa Gallassini, Lúcia de Fátima Ávila Castro, Luiza Foltran de Azevedo, Magna C. M. Thiele. E principalmente a Ana Cláudia G. A. Koubik e Tatiana Mattioli, pela troca de conhecimento no estudo sobre a Anemia de Fanconi, pelas experiências e amizade.

Às minhas amigas-irmãs Isadora Volpato Curi e Maria Lisieux de Paula Rocha sempre presentes ao meu lado, pela amizade e apoio incondicional.

Aos pacientes portadores de Anemia de Fanconi e seus familiares, pelo aprendizado que obtive com eles e pela busca de melhores condições de vida, num país onde saúde é privilégio de poucos.

Aos médicos, Dr. Ricardo Pasquini e Dr. Marco A. Bittencourt, ao cirurgião-dentista Dr. Ricardo Pasquini Filho pela possibilidade da realização desta pesquisa. E às funcionárias do Hospital de Clínicas da UFPR Marlene, Cláudia e Cléia pelo auxílio e empenho.

Ao professor Sérgio Aparecido Ignácio pela realização da estatística e esforço despendido.

Aos professores do Mestrado em Odontologia, área de concentração Estomatologia pelos ensinamentos e pela convivência.

As amigas Neide Reis Borges e Flávia Roberta dos Reis, sempre dispostas a ajudar.

A todos que fizeram parte deste momento da minha vida, por terem acreditado nos meus sonhos e, ainda mais, por terem me ajudado a transformá-los em realidade.

Pouco conhecimento faz que as criaturas se sintam orgulhosas.

Muito conhecimento, que se sintam humildes.

É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o céu, enquanto que as cheias a baixam para a terra, sua mãe.

Leonardo da Vinci.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	ix
LISTA DE SÍMBOLOS	xi
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE GRÁFICOS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Definição.....	4
2.2 Fisiopatologia.....	5
2.3 Manifestações Clínicas.....	11
2.4 Mortalidade e Morbidade.....	18
2.5 Diagnóstico Clínico	19
2.6 Diagnóstico Genético	20
2.6.1 Diagnóstico Genético Preimplantacional	22
2.7 Diagnóstico Hematológico	23
2.8 Diagnóstico Molecular.....	25
2.9 Diagnóstico Diferencial.....	26
2.10 Indícios Imaginológicos na AF.....	27
2.11 Diagnóstico Pré-natal.....	28
2.12 Tratamento.....	28
2.12.1 Tratamento de suporte e hormonal.....	29
2.12.2 Fatores de Crescimento ou Citocinas.....	31
2.12.2.1 Fator estimulante de colônias granulocíticas.....	32
2.12.2.2 Fator estimulante de colônias grânulo-monocíticas.....	32
2.12.2.3 Eritropoetina.....	32
2.12.3 Transplante de medula óssea.....	33
2.12.4 Terapia Gênica.....	36
2.12.5 Outras terapias.....	37
2.12.6 Terapias coadjuvantes.....	37
2.13 Prognóstico.....	39
2.14 Manifestações Estomatológicas.....	39

3 PROPOSIÇÃO	50
4 METODOLOGIA	51
4.1 Amostra.....	51
4.2 Coleta de dados.....	51
4.3 Definição de parâmetros clínicos.....	54
4.4 Definição de parâmetros radiográficos.....	55
4.5 Definição de parâmetros estatísticos.....	55
5 RESULTADOS	56
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÕES	71
GLOSSÁRIO	72
REFERÊNCIAS	77
APÊNDICES	
Apêndice 1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	86
Apêndice 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	88
Apêndice 3 Ficha clínica.....	92
ANEXOS	
Anexo 1 Características técnicas do aparelho ORTHOPHOS CD	98

LISTA DE SIGLAS

AA – Anemia Aplástica

AF – Anemia de Fanconi

APACN – Associação Paranaense de Apoio à Criança com Neoplasia

ATG – Globulina anititimocítica

CEC – Carcinoma espinocelular

CFA – Ciclofosfamida

CFU-E – Unidades formadoras de colônias eritrocitárias

CFU-GM – Unidades formadoras de colônias granulocíticas e monocíticas

DEB – Diepoxibutano

DECH – Doença do enxerto contra o hospedeiro

EBV – *Epstein Barr virus*

EPO – Eritropoetina

GH – Hormônio do crescimento

G-CSF – Fator estimulante de colônias granulocíticas

GM-CSF – Fator estimulante de colônias grânulo-monocíticas

Gy – Grey (unidade de medida de dosagem radioterápica)

HCMV – *Human Citomegalovirus*

HHV – *Human herpes virus*

HPV – *Human papilomavirus*

HSV – *Herpes simplex virus*

ICT – Irradiação corpórea total

IFAR – Registro Internacional de Anemia de Fanconi

IGF-1 – *Insuline-like growth factor* – Fator de crescimento similar ao da insulina

IL-6 – Interleucina 6

IM – Intramuscular

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

MMC – Mitomicina C

OMS – Organização Mundial da Saúde
PCR – Polymerase chain reaction
PMN – Polimorfonuclear
SMD – Síndrome Mielodisplásica
SNC – Sistema nervoso central
TGI – Trato gastrointestinal
TMO – Transplante de medula óssea
TNF α – Fator de necrose tumoral alfa
UAR – Ulceração aftosa recorrente
UFPR – Universidade Federal do Paraná
VZV – *Varicela zoster virus*.

LISTA DE SÍMBOLOS

α – Alfa

dl – Decilitros

gr – Gramas

H – Horas

Kda – Kilodaltons

Kg – Kilograma

L – Litro

mg – Miligrama

ml – Mililitros

mm³ – Milímetro cúbico

% - Por cento

® - Marca registrada

U - Unidades

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Representação dos grupos de complementação e região cromossômica.....	7
--	---

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.	56
GRÁFICO 2 – PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CARACTERÍSTICAS EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.	57
GRÁFICO 3 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS E ALTERAÇÕES OCULARES EM PACIENTES PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.	57
GRÁFICO 4 – PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES PORTADORES DE AF – CURITIBA – 2003 2004.	58
GRÁFICO 5 – DIAGRAMA DE CAIXA PARA A VARIÁVEL NÚMERO DE PLAQUETAS E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE LESÃO TRAUMÁTICA ERITEMATOSA EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.....	60
GRÁFICO 6 – DIAGRAMA DE CAIXA PARA A VARIÁVEL ENTRE O NÚMERO DE PLAQUETAS E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SANGRAMENTO GENGIVAL EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.....	61
GRÁFICO 7 – DIAGRAMA DE CAIXA PARA A VARIÁVEL NÚMERO DE PLAQUETAS E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ALTERAÇÕES GENGIVAIS EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.....	62
GRÁFICO 8 – ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES GENGIVAIS E O BIOFILME DENTAL EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.....	63

GRÁFICO 9 – PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.....	66
---	-----------

RESUMO

ARAUJO, Melissa Rodrigues. **Estudo das manifestações clínicas, estomatológicas e radiográficas em pacientes portadores de Anemia de Fanconi**. Orientadora: Profa. Dra. Marina de Oliveira Ribas. 2004. 115f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) Área de concentração Estomatologia-PUCPR.

A Anemia de Fanconi é uma desordem genética de herança autossômica recessiva, com manifestação clínica heterogênea, caracterizada por uma falência medular progressiva, malformações congênitas e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, sobretudo leucemia e tumores sólidos. Há onze subtipos genéticos caracterizados pelos grupos de complementação FA - A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J e L. O presente estudo avaliou clínica e radiograficamente 33 pacientes portadores de AF que estavam realizando tratamento no Hospital de Clínicas da UFPR. Foi realizada uma avaliação quantitativa das manifestações clínicas, das lesões bucais e das radiografias panorâmicas dos pacientes. Os resultados revelaram não haver diferença estatística entre o sexo feminino e o masculino. As manifestações clínicas encontradas foram: pigmentações melânicas na pele (81,81%), alterações vasculares na pele (72,72%) e alterações oculares (60,60%). As manifestações bucais e clínicas não demonstraram ser dependentes do sexo ($p \leq 0,05$). As pigmentações melânicas em mucosas bucais (45,45%), lesões traumáticas e hemorrágicas (30,30%), sangramento gengival (48,48%), biofilme dental (48,48%) e alterações gengivais (36,36%) foram as principais manifestações clínicas encontradas. As alterações dentárias não foram significativas nem ao exame clínico nem ao radiográfico. Nas radiografias panorâmicas foram observadas agenesias, taurodontismo, alterações radiculares como dilaceração, afilamento e encurtamento das raízes. O estudo demonstrou que as manifestações gengivais estão associadas à má higiene bucal do paciente e não à condição hematológica, as alterações dentárias não são significativas e elucidada as manifestações bucais do paciente portador de AF.

PALAVRAS-CHAVE: Odontologia, Anemia de Fanconi, radiografia, sintomas clínicos, boca.

ABSTRACT

ARAUJO, Melissa Rodrigues. **Study of clinical, stomatological and radiographic manifestations of Fanconi's Anemia patients.** Advisor: Prof. Marina de Oliveira Ribas. 2004. 115f. Thesis (Master in Dentistry) Area Stomatology-PUCPR.

Fanconi's anemia is a rare autosomal recessive disorder with heterogeneous clinics, characterized by progressive bone marrow failure, congenital abnormalities and predisposition to malignancies, especially leukemia and solid tumors. There are eleven genetic subtypes characterized by complementation groups FA- A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J and L. This study has evaluated clinic and radiographically 33 FA patients that were being treated at *UFPR Hospital de Clínicas*. A quantitative analysis of clinical manifestations, oral lesions and panoramic radiographies was performed. No significant statistical difference between female and male was detected. The following clinical manifestations were found: melanic skin pigmentation (81,81%), skin vascular anomalies (72,72%) and ocular anomalies (60,60%). Oral and clinical manifestations were not dependent on patient's sex ($p \leq 0,05$). Melanic pigmentation on oral mucosa (45,45%), traumatic and hemorrhagic lesions (30,30%), gingival bleeding (48,48%), dental biofilm (48,48%) and gingival alterations (36,36%) were the main encountered manifestations. Dental anomalies were not significant neither at clinical nor at radiographic examinations. Panoramic radiographies showed agenesis, taurodontism, radicular anomalies such as dilaceration, tapering and foreshortening. This study demonstrated that gingival alterations are associated with defective oral hygiene but not with hematological conditions, dental anomalies are not significant, and it also elucidates oral manifestation of FA patients.

KEYWORDS: Odontology, Fanconi's anemia, radiography, clinical symptoms, mouth.

1. INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF) é a desordem genética de herança autossômica recessiva (NAVARRETE, GUEVARA e SALAMANCA, 1993; OLIVEIRA e HAUFF, 1996; ZANIS NETO, 1999 e SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003) caracterizada por falência medular, mais freqüentemente relatada na literatura médica. Fanconi, em 1927, foi o primeiro a relatar o caso de três irmãos com pancitopenia e anormalidades físicas. Casos subseqüentes foram diagnosticados clinicamente pela combinação de anemia aplástica e características físicas anormais (OLIVEIRA, 1990). Tem evolução grave para pancitopenia, leucemia e aumento da predisposição para tumores sólidos (ALTAY et al; 1997).

Esta doença é invariavelmente fatal, tendo o início de suas manifestações clínicas geralmente aos sete anos de idade, com variação dos três aos doze anos; época em que o diagnóstico é realizado. A expectativa de vida é de vinte e cinco anos de idade (NOWZARI et al., 2001) ou de dezesseis anos como referiram PASQUINI e ZANIS NETO (2001).

Os pacientes com AF apresentam insuficiência da medula óssea, anormalidades de desenvolvimento e malformações congênitas (MARBLE, 1997; PASQUINI e ZANIS NETO, 2001). O número de células sangüíneas presentes ao nascimento é normal. A pancitopenia desenvolve-se freqüentemente entre cinco e dez anos de idade. E pode se manifestar por anemia ou leucopenia ou anemia e trombocitopenia (ALTAY et al., 1997).

PASQUINI (2000) relatou que as aplasias medulares compreendem entidades clínicas adquiridas e congênitas que ocorrem através da celularidade da medula óssea em uma ou mais linhagens celulares, sem infiltração neoplásica ou fibrose. A intensidade das citopenias, no sangue periférico, confere a neutropenia.

Por volta de 1960, vários estudos observaram que culturas de células de pacientes com AF tinham número acentuado de quebras cromossômicas e estas aumentavam com a adição de agentes *cross linkers*, como Diepoxibutano (DEB) e

Mitomomicina C (MMC). Isso levou à identificação de pacientes com AF ao nascimento mesmo sem anemia aplástica e com alterações físicas. Logo, foi observada, em culturas celulares, uma interrupção na fase G2 mitótica do ciclo celular que ocorre com concentrações mais baixas de agentes clastogênicos do que em células normais. Mais recentemente, com o advento da Biologia Molecular, a especificidade para o diagnóstico da AF foi aumentada (ALTER, 2002b).

O diagnóstico é baseado em um aumento anormal de quebras cromossômicas espontâneas, mais especificamente numa nítida quebra cromossômica na presença dos agentes alquilantes bifuncionais (MONDOVITS, 2001). O defeito básico está relacionado com o reparo no dano do DNA, particularmente nos chamados DNA *cross linkers* (DIGWEED, 1999).

A Anemia de Fanconi é a mais comum aplasia de origem hereditária e pode ser totalmente corrigida pelo transplante de medula óssea (TMO). Os pacientes portadores dessa síndrome apresentam hipersensibilidade aos agentes alquilantes resultando em inúmeras anormalidades cromossômicas (PASQUINI e ZANIS-NETO, 2001).

O tratamento para AF no Hospital de Clínicas da UFPR iniciou em 1979 e já foram realizados mais de 100 transplantes de medula óssea. O ambulatório para tratamento dos pacientes que ainda não realizaram o TMO iniciou no ano de 2000 em conjunto com o Hospital St. Judes, em Memphis, nos Estados Unidos.

Devido à extrema sensibilidade dos pacientes aos agentes alquilantes e à irradiação, o Serviço de Transplante de Medula do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná desenvolveu um protocolo específico para diminuir a toxicidade do tratamento e aumentar a possibilidade de sobrevivência do paciente, pois ocorre em mais de 80% a regeneração completa da medula óssea nos transplantes alogênicos; porém, nos casos de doadores não aparentados, o resultado é muito pobre (PASQUINI e ZANIS-NETO, 2001).

Por se tratar de uma alteração genética de herança autossômica com manifestações hematológicas, todos os órgãos podem estar afetados, inclusive o aparelho estomatognático.

A literatura odontológica apresenta apenas relatos de casos de pacientes com esta enfermidade. Em função da necessidade de conhecer melhor a condição bucal associada a esta doença, este estudo pioneiro realizou uma avaliação clínica, estomatológica e radiográfica panorâmica nos pacientes portadores de AF com o objetivo de observar as alterações do sistema estomatognático e a existência de correlações entre estas e as manifestações clínicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

A Anemia de Fanconi tem apresentação clínica heterogênea, além de ser caracterizada por uma pancitopenia progressiva (FAIVRE et al., 2000).

A média de expectativa de vida dos pacientes acometidos pela AF é de 25 anos de idade, embora alguns vivam em torno dos 30 a 40 anos. As mulheres em idade madura podem apresentar irregularidades menstruais, amenorréia secundária, períodos sem ovulação, menopausa prematura e aumento na incidência de tumores ginecológicos. Algumas mulheres que chegam à idade adulta ficam grávidas e a maioria destas apresenta diminuição da contagem de células sangüíneas durante a gestação e necessita de transfusões sangüíneas (ALTER et al., 1991). ALTER (1992) observou aproximadamente 20 mulheres portadoras de AF que engravidaram e tiveram filhos saudáveis, sendo que suas condições hematológicas não foram significativamente alteradas durante a gestação.

Os pacientes apresentam anemia constante caracterizada por hemorragia espontânea, redução do número de leucócitos, eritrócitos e plaquetas, inabilidade para combater infecções e fadiga (NOWZARI et al., 2001).

A Anemia de Fanconi é a falência medular genética mais comum, a freqüência heterozigótica em portadores sãos foi estimada em 1:200. Entre os brancos da África do Sul esta freqüência aumenta para 1:100 devido à consangüinidade nos casamentos. (YOUNG, N.S., ALTER, B.P. apud OLIVEIRA, I. C. S., HAUFF, S. D, 1996, p.244)¹. A freqüência heterozigota foi de 1 para 300 a 600, segundo ALTAY et al., (1997) e, em aproximadamente 10 a 20% dos casos há casamento consangüíneo. Entre os judeus Ashkenazi, esta freqüência foi de 1:90, enquanto que na população africana do sul é de 1:77, segundo ALTER (2002b) ao passo que para PASQUINI e ZANIS NETO (2001) a freqüência estimada na

¹ YOUNG, N. S., ALTER, B. P. Clinical features of Fanconi's anemia. In: **Aplastic anemia acquired and inherited**. Philadelphia: Saunders, p.275-309, 1994.

população foi de 1:300, acomete igualmente o sexo masculino e o feminino e ocorre em todos os grupos étnicos sem predileção.

Segundo o Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR), não houve predomínio étnico racial, nem com relação ao sexo, e a relação homem: mulher aponta uma frequência de 1,1:1. Trinta por cento das famílias possuíam duas crianças afetadas, com consangüinidade nos casamentos de 10%. Os pacientes apresentavam baixa estatura, que foi associada à deficiência de hormônio do crescimento (YOUNG, N.S., ALTER, B.P. apud OLIVEIRA, I. C. S., HAUFF, S. D, 1996, p.244)¹.

2.2 FISIOPATOLOGIA

A complementação refere-se à correção do defeito genético celular; no caso, a sensibilidade aumentada às substâncias clastogênicas (que se traduz por um aumento na taxa de quebras cromossômicas evidenciadas no cariótipo). Pesquisadores realizam a fusão de células de dois pacientes com AF, observando que, quando as linhagens celulares linfoblastóides derivadas de pacientes não-consangüíneos são fundidas, obtêm-se células híbridas que mostram resistência às substâncias clastogênicas (complementação) ou células híbridas que continuam a ser sensíveis a essas substâncias (ausência de complementação). Os pacientes cujas linhagens celulares se complementarem pertencem a grupos de complementação diferentes, e os pacientes cujas linhagens celulares não se complementarem na célula híbrida pertencem ao mesmo grupo de complementação (MAGDALENA, 2001).

A AF apresenta oito grupos de complementação representados como FA- A, B, C, D, E, F, G e H. Os genes responsáveis pela doença dos grupos de complementação FA-A (*FANCA*), FA-C (*FANCC*), FA-F (*FANCF*) e FA-G (*FANCG*) já foram clonados e seqüenciados (DIGWEED, 1999 E PASQUINI E ZANIS NETO, 2001). DIGWEED (1999) acrescentou que os grupos de complementação indicam que pelo menos oito genes independentes podem estar envolvidos na ocorrência da AF e nestes ocorrem numerosas mutações diferentes, também responsáveis pela manifestação da doença.

Por ser uma desordem autossômica recessiva, cada paciente pode ser homozigoto ou duplamente heterozigoto para mutações em um dos oito genes diferentes responsáveis pela doença. Os genes são denominados *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF* e *FANCG*. E já foram clonados o *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF* e *FANCG* (ALTER, 2002b).

A base genética da Anemia de Fanconi é tão complexa quanto a sua ampla variedade de manifestações clínicas. As células apresentam um erro durante a replicação do DNA, levando à ocorrência de estruturas tri e quadri-radiais. Novos estudos sugerem uma conexão entre os genes envolvidos no câncer de mama e a AF, isto é, o BRCA e alguns grupos de proteínas da AF têm algumas funções biológicas em comum. Para cada grupo de complementação foi identificado o gene responsável, sendo que uma das grandes surpresas foi a descoberta de que o gene BRCA2 do câncer de mama é o gene responsável pela Anemia de Fanconi D1. As proteínas codificadas por esses genes formam complexos, que estão envolvidos na sinalização de mecanismos de reparo (VENKITARAMAN, 2002).

Há oito genes descritos envolvidos na ocorrência da AF, seis destes já foram clonados. Recentemente um sétimo gene foi identificado como BRCA2 e sua implicação é bem conhecida na suscetibilidade ao câncer de mama. Mutações bialélicas no BRCA2 têm sido observadas nas células do *FANCB* e *FANCD1*, sugerindo que este é um gene implicado em ambos subtipos (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

QUADRO 1 - REPRESENTAÇÃO DOS GRUPOS DE COMPLEMENTAÇÃO E REGIÃO CROMOSSÔMICA

FA-A	16q24.3
FA-B	13q12-13
FA-C	9q22.3
FA-D1	13q12-13
FA-D2	3p25.3
FA-E	6p21.2-21.3
FA-F	11p15
FA-G	9q13

(SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003)

Há nove subtipos de AF identificados caracterizados pelos grupos de complementação FA-A, B, C, D1, D2, E, F, G e L, todos exceto o B foram mapeados e caracterizados seus produtos genéticos. Mutações nestes produtos genéticos são suficientes para interferir no reparo do DNA, manifestado pela hipersensibilidade aos agentes clastogênicos como o DEB e contribuem para o fenótipo da AF. As proteínas associadas dos FANC A, C, E, F, G e L formam um “centro complexo” que serve para ativar o gene *FANCD2*, que ativa a forma *FANCD2-L* por mono-ubiquitinação, provavelmente mediada pela enzima *FANCL* ubiquitina ligase. O gene *FANCD2-L* interage com os produtos genéticos do BRCA2, que está associado à suscetibilidade ao câncer de mama, que é provavelmente idêntico ao gene *FANCD1*. Os genes envolvidos na AF e o BRCA parecem ter papel idêntico na manutenção da integridade do genoma, embora o número de diferentes componentes, suas funções e suas precisas relações permaneçam obscuros. O gene *FANCG* parece ser idêntico ao gene *XRCC9*, enquanto que o *FAND2* e o gene associado à Síndrome de Nijmegen, *NBS1*, parecem interagir no reparo do DNA (NISBET-BROWN, 2004).

LEVITUS et al. (2004) propuseram a existência de outros dois subtipos de AF associados aos genes *FANCI* e *FANCJ*. Os autores relataram casos de oito pacientes não aparentados que não puderam ser caracterizados em nenhum dos grupos já conhecidos. Quatro linhagens celulares foram caracterizadas em um grupo de complementação denominado FA-I e os outros em FA-J. Ambos são capazes de

formar um “centro nuclear” multiproteico. Este complexo é requerido para a ativação da proteína FANCD2 por mono-ubiquitinação.

WANG e D’ANDREA (2004) confirmaram a identificação de 11 grupos de complementação e destes, 8 genes já foram clonados. Interessantemente, as 8 proteínas conhecidas levam à interação do gene FANCD2 e do BRCA2 por mono-ubiquitinação ambos associados ao reparo no dano ao DNA. Um erro neste complexo resulta em anormalidades celulares e clínicas comuns a todos os subtipos genéticos.

A prevalência dos diferentes grupos de complementação tem mostrado variabilidade de acordo com a origem étnica. O grupo FA-A é o mais freqüente, representando 70,2% dos casos, o grupo B representou 0,4%, 13,9% dos casos pertenciam ao grupo C, apenas 1% ao grupo D, 2% ao grupo E, o grupo F 2,5% e o grupo G representou 9,8% dos pacientes analisados (FAIVRE et al., 2000).

Uma possível explicação para a ampla variedade de expressões clínicas seria as diferenças nos grupos de complementação; porque os respectivos genes poderiam funcionar em diferentes pontos do mesmo trajeto, ou também diferentes trajetos levariam a características clínicas similares, mas não idênticas. Portanto, variações na severidade poderiam resultar de diferentes mutações no mesmo gene e de outros fatores genéticos e ambientais. FAIVRE et al. (2000) avaliaram as características clínicas de 245 pacientes portadores de AF e encontraram em 93% dos pacientes anormalidades hematológicas, com início médio aos 7,6 anos de idade. Durante o curso da doença, 9% dos pacientes desenvolveram leucemia (LMA), 8% síndrome mielodisplásica e 6% neoplasias malignas não hematológicas. Esse estudo comparou o fenótipo e o genótipo dos pacientes, observando-se que pacientes do grupo de complementação G apresentaram manifestações hematológicas mais severas, enquanto que o FA-C foi o grupo que apresentou as mais leves manifestações. Os autores concluíram que os pacientes do grupo G e os pacientes do grupo A com duas mutações nulas, são grupos de alto risco, com o curso de manifestações hematológicas mais severas e alta incidência de LMA e da Síndrome Mielodisplásica. Enquanto que os pacientes do grupo C apresentaram

curso clínico mais brando e menor número de anomalias somáticas. A análise de pacientes que receberam TMO mostrou um aumento na sobrevida associado à idade precoce ao TMO e alterações hematológicas menos severas. Portanto, o estudo concluiu que os pacientes de alto risco devem ser monitorados precocemente.

A severidade clínica da doença tem sido associada ao genótipo do paciente portador de AF. Os pacientes do grupo FA-G apresentaram as citopenias mais severas e maior incidência de leucemias. As anomalias somáticas são de menor prevalência no grupo FA-C e mais freqüentes nos grupos FA-D, FA-E e FA-F. Os pacientes do grupo FA-A homozigotos para mutações nulas manifestaram anemia severa a uma idade mais precoce e maior incidência de leucemia que os pacientes cuja mutação produziu uma proteína FANCA anômala. No grupo FA-C, a mutação mais freqüentemente detectada, típica na população de judeus ashkenazis, se correlacionou com um início precoce de anomalias congênitas e múltiplos defeitos ao nascimento (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003). A mutação freqüentemente encontrada nesta população de judeus, a IVS4, é responsável por um fenótipo severo manifestado por múltiplas anomalias congênitas e início precoce da falência medular, em média aos 2.7 anos de idade. Enquanto que mutações no éxon 1 e éxon 6 encontradas em europeus foram associadas a um fenótipo menos severo caracterizado por poucas anomalias somáticas e início tardio da falência medular (DOKAL, 2000).

O estudo realizado por KUTLER et al. (2003b) avaliou 754 pacientes portadores de AF no período de 1982 a 2001 registrados no IFAR. Foi observada uma incidência significativamente maior de falência medular nos pacientes do FA-C comparados aos grupos A e G. Sendo que 16% dos pacientes desenvolveram doenças hematológicas malignas. Não houve, porém, diferença significativa entre esses grupos. Dez por cento dos pacientes apresentaram tumores sólidos, mas não houve distinção entre os grupos de complementação. O estudo demonstrou que os pacientes do FA-C desenvolveram a falência medular mais precoce e rapidamente e a sobrevida média foi menor neste grupo.

O FA-A foi o grupo de complementação mais freqüente, representando aproximadamente 66% dos pacientes e neste gene já foram determinadas mais de 100 mutações distintas. Ainda não foi esclarecida a função dos genes envolvidos na AF nem tampouco houve homologia entre as proteínas que os codificam. Não há também conhecimento sobre a função celular ou evidências de que todos os genes compartilhem de uma via celular comum. Várias proteínas na AF (A, C, E, F e G) se agrupam em um complexo nuclear requerido para a ativação da proteína FANCD2 que intervém no reparo do DNA, na regulação do ciclo celular, na homeostase de fatores de crescimento, no metabolismo do oxigênio e na apoptose celular. O papel da proteína FANCB e FANCD1 não é requerido para a ativação do complexo de Fanconi para ativar a proteína FANCD2. A ausência de quaisquer subunidades protéicas produz uma perda no complexo nuclear e na degradação do resto das subunidades, dando origem à doença. Há diversos estudos em andamento que procuram estabelecer uma correlação entre o genótipo da AF, sua natureza e severidade do fenótipo clínico. Os pacientes homozigotos têm uma sensibilidade patognomônica para apresentar quebras cromossômicas em função das alterações no DNA promovidas por agentes como o DEB e MMC (SAGASETA DE ILURDOZ, et al., 2003).

Uma ampla variedade no fenótipo da AF depende das mutações serem nulas ou levarem a um produto genético funcional parcial ou ainda se um gene específico estiver envolvido. O verdadeiro papel das mutações nos genes da AF está na patogênese dos defeitos ao nascimento, na falência medular ou na oncogênese, os quais ainda não foram esclarecidos (ALTER, 2002b).

A severidade do fenótipo é determinada, em parte, pelo grupo de complementação específico, e mais significativamente, pelo tipo de mutação genética (KUTLER et al., 2003a).

As alterações genéticas comprometem a fisiologia celular, as quais provocam diversas anormalidades (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

Numerosos estudos indicaram que diferentes processos celulares estavam provavelmente envolvidos na AF, incluindo defeito no reparo de DNA, apoptose,

regulação do ciclo celular e metabolismo do oxigênio (MONDOVITS, 2001; DOKAL, 2000).

Na AF as células devem ser suscetíveis a danos causados pelos radicais de oxigênio livres, resultando em um defeito na regulação do ciclo celular. As células hematopoiéticas tronco são defeituosas e existe um defeito na resposta ao dano do DNA (ALTER, 2002a; DOKAL, 2000).

ADELFAK et al. (2001) submeteram cultivos celulares de linfócitos que apresentavam alterações cromossômicas, à exposição intracelular de radicais de oxigênio. E concluíram que o radical do oxigênio promove danos no DNA na região dos telômeros e com isso aumenta o encurtamento da divisão e replicação celular por apoptose, havendo uma possível reposição medular.

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Grande parte dos pacientes portadores de AF apresenta alguma manifestação clínica, embora PASQUINI e ZANIS NETO (2001) afirmem que 20% dos doentes apresentem-se normais ao exame clínico.

As manifestações clínicas são variáveis, com sintomas relacionados à anemia, infecções associadas à neutropenia e sangramento relacionado à trombocitopenia (ALTAY et al., 1997).

Segundo ALTER (2002b), aproximadamente 75% dos pacientes com AF apresentam defeitos ao nascimento, como: pigmentação da pele, as manchas café-com-leite estão presentes em mais de 50% dos pacientes; baixa estatura (50%); anomalias do polegar ou radio (40%); gônadas masculinas anormais (30%); microcefalia (25%); anormalidades oculares (20%); defeitos estruturais renais (20%); baixo peso ao nascimento (10%); atraso no desenvolvimento (10%) e problemas de audição (10%).

Para KERVILER et al. (2000) as hiperpigmentações na pele, caracterizadas pelas manchas café com leite, são o resultado da deposição de melanina e foram

encontradas em 63-79% dos pacientes. Estas pigmentações são vistas comumente no tronco, ao redor do pescoço, virilhas e axilas como placas ou manchas com limites difusos.

Segundo SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) as manifestações clínicas agrupam-se em quatro grandes categorias: defeitos ou anomalias físicas presentes ao nascimento, que podem ocorrer em 75% dos pacientes; endocrinopatias, como o déficit de crescimento; o aparecimento de tumores sólidos e as anomalias hematológicas, que incluem insuficiência medular e desenvolvimento de leucemia ou síndrome mielodisplásica.

As alterações congênitas mais comuns destacadas por PASQUINI e ZANIS NETO (2001) foram:

- pigmentações na pele caracterizadas por hiperpigmentações, manchas café com leite e hipopigmentações;
- malformações cardíacas e renais;
- defeitos esqueléticos como: ausência do rádio e do polegar, polegar hipoplásico, extranumerário, de topografia anômala, clinodactilia, sindactilia, dedos e falanges extranumerárias, microcefalia, baixo desenvolvimento, nanismo, ausência ou hipoplasia do primeiro metacarpiano, hipoplasia tênar, luxação congênita do quadril, espinha bífida;
- anormalidades da face ou mandibular, microdontia, microftalmia, microstomia, estrabismo, retardo mental, surdez ou malformações das orelhas, pregas de epicanto;
- alterações endócrinas como hipodesenvolvimento gonadal e espermatogênese insuficiente.

ALTER (2002b) acrescentou que alterações na face incluem: microcefalia, hidrocefalia, micrognatia, face de pássaro, cabeça achatada e bossa frontal. E KERVILER et al. (2000) afirmaram que as características faciais do paciente portador de AF têm traços peculiares e delicados, com base nasal larga, pregas

de epicanto e micrognatia. Radiograficamente, a face é estreita sem maiores deformidades nos ossos faciais.

A maioria dos defeitos renais é estrutural e consistem em rins aplásicos, hipoplásicos ou ectópicos. No entanto, geralmente, os rins permanecem funcionais (KERVILER et al., 2000). Alterações renais como agenesia, mau posicionamento renal ou rim em ferradura são comuns (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Defeitos cardíacos ou anormalidades gastrointestinais são menos freqüentes (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003). Malformações gastrointestinais foram observadas em menos de 14% e as cardiopatias congênitas em 28% dos pacientes avaliados por KERVILER et al. (2000).

As endocrinopatias e o déficit do crescimento foram encontrados em aproximadamente 80% dos casos estudados por SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003). Além dos pacientes apresentarem baixa estatura, hipotireoidismo, intolerância à glicose, hiperinsulinismo e diabetes mellitus. A baixa estatura é conseqüência de um hipotálamo hipoativo, uma insuficiência no hormônio de crescimento (GH), resistência à ação do GH e hipotireoidismo. A idade óssea estava atrasada. Ao iniciar a puberdade houve uma maior resistência à ação do GH. A quantidade de GH e do fator de crescimento similar ao da insulina (IGF-1, insuline-like growth factor) foram tão afetados como se fosse para justificar o atraso no crescimento. SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) observaram que os pacientes pertencentes aos grupos FA-A e FA-G são relativamente mais altos que os pertencentes aos demais grupos e os do grupo FA-C os mais baixos.

Os portadores de AF possuem o potencial para desenvolver osteomalacia, glicosúria, hipofosfatemia, hiperfosfaturia, acidose metabólica e raquitismo. A AF e o raquitismo resistente a vitamina D são as duas únicas patologias nas quais as doses normais dessa vitamina não surtem efeito terapêutico, como afirmaram MORISAKI, ABE e SOBUE (1989).

UNAL et al. (2004) descreveram outras anomalias pouco freqüentes em pacientes portadores de AF como: doença pulmonar obstrutiva crônica, lipodistrofia,

deformidade de Sprengel, hérnia diafragmática e nevo epidérmico verrucoso inflamatório.

Estas diversas alterações permitem que o diagnóstico clínico seja realizado. Os sintomas e sinais clínicos são variáveis, diferindo entre os pacientes de várias famílias, e até mesmo nos membros afetados da mesma família (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

Para PASQUINI e ZANIS NETO (2001) as primeiras manifestações clínicas da AF podem ser devido ao quadro hematológico que inicia com pancitopenia na primeira década de vida, acompanhada, na seqüência, por trombocitopenia, anemia e leucopenia (que significam respectivamente número de plaquetas, hemácias e leucócitos abaixo do normal).

As alterações citogenéticas são muito comuns na AF e podem ser constituídas por translocações, deleções parciais e completas. Em geral a doença pode evoluir para anemia aplástica grave em decorrência da falência progressiva da medula óssea, neoplasias malignas, principalmente a Leucemia mielóide aguda - LMA, tumores de fígado e carcinomas espinocelulares (CEC) (OGILVIE, 2002 e PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

As aberrações cromossômicas, o aumento da suscetibilidade a agentes mutagênicos, os defeitos no reparo do DNA e, além de transformações virais específicas, têm sido citados como prováveis causas do aumento de casos de neoplasias nos pacientes com AF (SCHOFIELD, WORTH, 1980).

Segundo OKSUZOGLU (2002), além do risco de desenvolver um CEC há um aumento na incidência desses tumores na região de cabeça e pescoço.

O estudo realizado por ALTER (2003) avaliou pacientes entre 1927 e 2001 encontrando 1300 casos de AF. Destes pacientes 9% desenvolveram leucemia, principalmente LMA, 7% apresentaram Síndrome Mielodisplásica, 5% tumores sólidos e 3% carcinomas hepáticos. Os pacientes com neoplasia eram aqueles com diagnóstico tardio da doença primária. A média de idade para o desenvolvimento de

uma neoplasia encontrada nos pacientes com AF foi de 16 anos, comparada com 68 anos de idade para a população. Os carcinomas aerodigestivos e ginecológicos foram os tumores sólidos mais freqüentes. Em aproximadamente 25% dos pacientes portadores de neoplasias a malignidade precedeu o diagnóstico de AF.

A relação entre a instabilidade genômica e a ocorrência de neoplasias ainda não está clara. O estudo realizado por KUTLER et al. (2003a) avaliou 754 pacientes registrados no IFAR quanto à ocorrência de neoplasias revendo os prontuários dos pacientes. Foram identificados 3% de carcinomas espinocelulares na região de cabeça e pescoço. A média de acompanhamento sem o desenvolvimento da neoplasia foi de 10.6 anos. Neste estudo a incidência foi maior no sexo feminino e os fatores ambientais não representaram significância no desenvolvimento da neoplasia, apenas 16% dos pacientes consumiam álcool ou usavam tabaco. Em 68% dos casos, a boca representou o sítio primário, seguida pela laringe 11%, orofaringe em 11%, hipofaringe em 5% e local desconhecido em 5% dos casos. Na boca, a língua foi o sítio mais freqüente seguida pelo rebordo alveolar, trígono retromolar, assoalho bucal e mucosa bucal. Neste estudo, 63% dos pacientes desenvolveram outras neoplasias. E, ainda, 53% dos pacientes apresentaram recorrência num intervalo de 16 meses. Este estudo considerou que os pacientes com fenótipo agressivo, sem falência medular ou leucemia e sobreviventes após a terceira década de vida são de grande risco para o desenvolvimento de CEC na região de cabeça e pescoço.

A habilidade em manter a integridade do genoma celular sob circunstâncias normais e a falência deste mecanismo no desenvolvimento de uma neoplasia não são bem compreendidos. Investigações nas alterações genéticas em pacientes com neoplasias têm apontado a instabilidade cromossômica como principal fator na progressão destas. Similarmente, o CEC na região de cabeça e pescoço mostrou um significativo grau de alterações cromossômicas comparados com outros tumores sólidos de origem epitelial (MITELMAN, 1994). Dados disponíveis demonstraram que a perda cromossômica ocorreu precocemente na progressão dos CEC na região de cabeça e pescoço, acompanhados pela alta incidência de aberrações numéricas e estruturais cromossômicas (KUTLER et al., 2003a).

A propensão para desenvolver neoplasias é bem documentada na AF, principalmente pela instabilidade cromossômica e pelas imunodeficiências típicas da doença (KAPLAN et al., 1985).

Há três mecanismos que podem predispor os indivíduos com AF ao desenvolvimento de neoplasias: o defeito no reparo do DNA, o defeito na detoxificação de radicais de oxigênio e a imunodeficiência. As células dos pacientes apresentam aumentada sensibilidade a mutágenos como irradiação e agentes alquilantes, assim como maior suscetibilidade à transformação pelo vírus SV40. Alguns estudos relataram que aberrações cromossômicas espontâneas em células da AF diminuem com a adição de qualquer catalase ou superóxido dismutase ao meio de cultura celular. A imunodeficiência pode atuar tanto como uma consequência primária da doença ou como uma complicação da terapia imunossupressiva pós-TMO. A imunidade humoral tem sido relatada como normal nesses pacientes. O número e a porcentagem de linfócitos B parecem ser normais ou quase normais. IgG e IgM do soro, assim como IgA e IgE, estão normais. Níveis do complemento têm sido normais. Os defeitos no sistema imune na AF apareceram mais proeminentes na função das células T e na imunidade mediada por células (PASQUINI et al., 2003).

Uma hipótese interessante para justificar a predisposição a múltiplos CEC é um possível aumento na suscetibilidade da boca e mucosa anogenital a fatores predisponentes, como vírus e toxinas. A associação dos vírus às membranas mucosas deve-se ao fato destas serem rotas comuns para as infecções virais oncogênicas, especialmente o *human papillomavirus* (HPV) e o *human herpes virus*. (HHV). E a imunossupressão, associada à persistente falência medular e à instabilidade genética podem predispor o paciente a infecções virais e possivelmente à incorporação do DNA viral ao genoma da célula (KUTLER et al., 2003a). KUTLER et al. (2003b) encontrou o HPV previamente nos pacientes que desenvolveram CEC na mucosa anogenital em 54% dos casos e em grande parte dos casos o HPV era do tipo 16, que é associado a alto risco de transformação maligna.

LOWY e GILLISON (2003) afirmaram que a identificação do HPV em pacientes com AF deve ser iniciada o mais cedo possível, lembrando que nestes a história natural de neoplasia tem curso precoce mesmo sem os fatores causadores como álcool e tabaco.

Para os pacientes que desenvolveram neoplasias malignas, geralmente, o tratamento de escolha foi cirúrgico, já que a radioterapia não é bem tolerada por causa das severas complicações sistêmicas (KUTLER, et al; 2003a).

Tumores sólidos foram comuns em pacientes que se submeteram ao TMO para Anemia Aplástica ou AF, como estudado por SOCIE et al. (1998). Estes autores avaliaram seqüências de DNA para o HHV 8, *Epstein-Barr* (EBV), *Varicela-Zoster virus* (VZV), *adenovirus* e HPV em áreas de CEC em 8 pacientes, sendo 5 na região de cabeça e pescoço, uma lesão disceratótica na língua e 2 carcinomas basocelulares na pele. Foram encontrados: HHV 8, EBV, e HPV. A expressão do p53 foi avaliada para verificar o acúmulo deste gene supressor de tumor. Concluiu-se que a predisposição genética da AF e os fatores relacionados ao TMO, como a doença do enxerto contra o hospedeiro e a irradiação, exercem influência, mas a ocorrência de CEC nestes pacientes é um processo de múltiplos passos, nos quais a p53 e a presença de vírus oncogênicos têm papel importante.

Alguns experimentos detectaram a presença de p53 mutante pós-TMO, cuja forma expressa é inativa, não exercendo sua função, e resultando no acúmulo desta proteína no núcleo das células tumorais; assim demonstrando que os tumores em pacientes transplantados tinham alguma relação genética quando comparada com pacientes não transplantados de medula óssea (PASQUINI et al, 2003).

A primeira complicação que um paciente com AF apresentar pode ser determinada pelos fatores individuais associados ao genótipo, suscetibilidade genética e fatores de risco ambientais. Após análise de dados e revisão de prontuários, ALTER et al. (2003) verificaram que o risco de desenvolver um tumor sólido foi aumentado após o TMO.

ROSENBERG et al. (2004) observaram que o risco de desenvolver um CEC foi quatro vezes maior em pacientes que haviam realizado o TMO e ocorreu mais precocemente do que em pacientes que não haviam realizado o TMO.

2.4 MORTALIDADE E MORBIDADE

A falência severa da medula óssea ocorre nos primeiros 15 anos de vida. As maiores causas imediatas de morte na AF são as complicações da anemia aplástica severa (< 500 granulócitos/ml, < 20.000 plaquetas e < 1% de reticulócitos) como sepsis, pneumonia, hemorragia do sistema nervoso central (SNC) e trato gastrointestinal (TGI) (YOUNG, N.S., ALTER, B.P. apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996, p.245)¹.

Para DOKAL (2000), a maior causa de morte entre os pacientes com AF é o desenvolvimento da falência medular precocemente. Estes pacientes desenvolveram leucemia em média aos 15 anos de idade, tumores hepáticos aos 16 anos e outros tumores aos 23 anos de idade, estas neoplasias ocorreram em pacientes que desenvolveram a falência medular mais tardiamente.

Na última década, a sobrevida dos pacientes obteve uma melhora passando de 20 para 30 anos em alguns países. A falência medular geralmente aparece na infância com petéquias, hemorragias e hematomas causados pela trombocitopenia; palidez e fadiga decorrentes da anemia e infecções devido à neutropenia. Mais de 90% dos pacientes com AF desenvolveram pancitopenia causada pela anemia aplástica, que geralmente é fatal. A leucemia foi relatada em aproximadamente 10% dos pacientes e a Síndrome Mielodisplásica em 6% dos pacientes, primariamente em adolescentes e adultos jovens, alguns nos quais não houve anemia aplástica prévia. Os tumores sólidos foram relatados em aproximadamente 10% dos pacientes adultos jovens que provavelmente não tiveram anemia aplástica. Os tumores mais comuns foram os adenomas de fígado e hepatomas, especialmente nos pacientes que apresentaram anemia aplástica e receberam terapia com andrógenos. Outros tumores sólidos que ocorreram em adultos jovens envolviam a região de cabeça e pescoço, esôfago e áreas ginecológicas. As neoplasias bucais também foram

detectadas nestes pacientes, principalmente aqueles que receberam TMO (ALTER, 2002b).

2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da AF baseia-se fundamentalmente na história familiar, na consangüinidade, nas manifestações clínicas e é confirmado pelas alterações citogenéticas espontâneas ou induzidas pelos agentes clastogênicos, como afirmaram PASQUINI e ZANIS NETO, 2001.

Segundo OLIVEIRA e HAUFF (1996), a AF apesar de se tratar de uma doença rara, freqüentemente o diagnóstico é feito tardiamente, dificultado pelo fenótipo variado. A única característica que a diferencia de outras síndromes genéticas com falência medular é a hipersensibilidade celular aos agentes replicadores do DNA, resultando em instabilidade cromossomial e morte celular.

CUROTTO et al. (1982) apresentaram dois casos de Anemia de Fanconi de dois irmãos recém nascidos. O menino que apresentava trombocitopenia e ausência dos raios de ambos os braços veio a óbito logo ao nascer, e a menina apresentava ausência do radio e dos polegares e trombocitopenia transitória.

BERNÁLDEZ et al. (1985) estudaram 8 pacientes com AF em idades de 5 a 12 anos, sendo seis do sexo masculino. Três pacientes apresentavam retardo mental, sete apresentavam manifestações esqueléticas e má formação renal.

Segundo OLIVEIRA (1990), o exame clínico pode revelar o paciente em bom estado geral, e este dado é importante no diagnóstico diferencial clínico da condição. A pele e a mucosa possuem um empalidecimento proporcional à anemia. O exame dos membros inferiores quase sempre apresenta petéquias e equimoses, assim como os locais de pequenos traumas que podem formar hematomas. Todavia os fenômenos purpúricos não são prevalentes.

DAZA, CASAS e RUEDA (1990) descreveram três casos de Anemia de Fanconi do sexo feminino, nas idades de 6, 7 e 13 anos. Todas as crianças

apresentavam estatura baixa e más formações variadas. Uma delas, após dez anos do diagnóstico, foi a óbito por sepsis e hemorragia massiva.

Para ANDRADE COELHO et al. (1998) a desordem cromossômica se manifesta clinicamente na pele, anormalidades congênitas do tipo esquelético, geniturinário e neuroocular e tem uma baixa prevalência mundial.

ESMER et al. (1998) apresentaram um caso clínico de um paciente com Anemia de Fanconi e que estava sem diagnóstico até os 30 anos de idade. Além do empalidecimento provocado pela aplasia medular, apresentava hipoplasia dos polegares, diabetes mellitus e hipogonadismo.

Não são evidenciadas organomegalias nos pacientes com AF. Porém, se forem encontradas a esplenomegalia e a adenomegalias podem ser indícios de uma doença proliferativa como a leucemia, e isto é considerado uma complicação comum. O exame de fundo de olho pode mostrar a presença de hemorragias pré-retinianas. Os pacientes podem apresentar agenesia da clavícula, alterações ósseas nas mãos principalmente com o dedo polegar que é menor e tem uma implantação diferenciada. Infelizmente, nesta doença é muito comum, em função de um processo infeccioso, o paciente desenvolver rapidamente uma sepsis, levando o endotélio vascular até então íntegro, aproveitando-se da trombocitopenia, até então subclínica, formar um quadro purpúrico, que com freqüência determina o óbito por hemorragia cerebral (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

2.6 DIAGNÓSTICO GENÉTICO

BERNÁLDEZ et al. (1985) destacaram a importância do estudo do cariótipo em que se observam as fraturas cromossômicas nas figuras de mitose nos linfócitos.

ESMER et al. (1998) e NAVARRETE, GUEVARA e SALAMANCA (1993) enfatizaram a importância do diagnóstico citogenético no diagnóstico da Anemia de Fanconi, para diferenciar, segundo CUROTTO et al (1982) de outras síndromes e anemias aplásticas.

Estudos comprovaram que a base genética da AF é heterogênea. Os pacientes têm um defeito na replicação do DNA, mas a localização precisa não foi elucidada e cada mutação pode ocorrer numa diferente enzima. Mas, apesar das alterações causadas por este defeito genético, o inicial e maior problema da AF é o hematológico (ALTER, 2002 a).

O teste laboratorial de diagnóstico é o cariótipo que utiliza preparações metafásicas de linfócitos de cultura de sangue periférico estimulado por fitohemaglutinina. As células na AF apresentam quebras, rearranjos, trocas e endorreduplicações. A frequência das quebras está elevada em culturas basais (sem estimulação), porém há um aumento dramático se comparado com o normal, quando são adicionados agentes clastogênicos, como diepoxibutano, mitomicina C e mostarda nitrogenada. Alguns estudos mostraram problemas com o diagnóstico baseado apenas através da estimulação clastogênica, pois há pacientes cuja quebra cromossômica varia com tempo e outros cujas quebras ocorrem em clones (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996 p.245)¹. As quebras cromossômicas são avaliadas em culturas celulares de linfócitos do sangue periférico na presença de agentes clastogênicos como DEB ou MMC. Esses agentes levam a um aumento do número de quebras, falhas, rearranjos e figuras quadrirradiais nas células homozigotas. A citometria das células na AF cultivadas com mostarda nitrogenada e outros agentes clastogênicos demonstra uma interrupção na fase G2/M do ciclo celular (ALTER, 2002b).

A análise sangüínea do DEB para detectar quebras cromossômicas e a tendência a rearranjos pode distinguir a Anemia de Fanconi de outras doenças com manifestações similares. Esse teste é altamente sensível e específico para AF, porém não consegue distinguir os portadores da população normal. No entanto, podem ocorrer casos de resultados falso-negativos, principalmente quando há mosaïcismo celular. Apesar do fenótipo ser variado na AF, não há correlação entre a severidade da doença e a sensibilidade celular ao DEB. (D'ANDREA, GROMPE, 1997; DOKAL, 2000).

As células de pacientes com AF apresentaram hipersensibilidade a agentes clastogênicos (DEB, MMC, Mostarda Nitrogenada ou Cisplatina) resultando em inúmeras anormalidades cromossômicas quando se realizou a análise citogenética após cultura das células na presença destas substâncias (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001; HENDERSON, 2000; MARBLE, 1997 e DIGWEED, 1999).

O diagnóstico da AF é realizado pelos testes clássicos de sensibilidade citogenética, quebras cromossômicas, utilizando-se agentes como o DEB que induz o entrelaçamento das cadeias de DNA. Os linfócitos T do sangue são postos em cultivo na presença e na ausência do DEB. Posteriormente, os cultivos são expostos à colchicina seguindo métodos citogenéticos convencionais. Na seqüência, um citogeneticista analisa pelo menos 25 metáfases por cultivo. Avalia-se o número, o tipo de quebras cromossômicas detectadas em cada célula e a distribuição destas. Calcula-se a porcentagem de células com quebras, de células multiaberrantes, o número médio de quebras por célula e o número médio de quebras por célula aberrante. Essa análise detalhada permite confirmar o diagnóstico e detectar o mosaïcismo, a presença de subpopulações celulares nos cultivos tratados com DEB, um com quebras cromossômicas e outro com muitas quebras por célula. Em alguns pacientes com mosaïcismos podem ocorrer falsos negativos com o teste do DEB. Nos pacientes com forte suspeita de serem portadores da AF pelas características clínicas e negatividade ao teste do DEB deve-se realizar um teste com os fibroblastos da pele para se estabelecer o diagnóstico, mas não é possível realizar este teste em pacientes heterozigotos. A MMC induz a detecção do ciclo celular na fase G2 e esta detecção pode ser quantificada por citometria de fluxo. Neste teste os fibroblastos da pele são expostos à ação da MMC e a porcentagem de células obtidas nesta fase será útil no diagnóstico (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.6.1 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

O diagnóstico genético preimplantacional consiste em adiantar o diagnóstico das alterações cromossômicas e das alterações hereditárias graves no embrião, mediante fertilização *in vitro*, permitindo selecionar os embriões sadios para serem transferidos ao útero materno. O objetivo é obter uma descendência sadia em casos

de alta possibilidade de conceber descendência afetada por enfermidades genéticas. No caso da AF, é necessário conhecer a alteração específica que a família apresenta. O diagnóstico preimplantacional não aumenta o risco de complicação obstétrica em particular. Este diagnóstico também tem sido utilizado para selecionar embriões HLA compatíveis não afetados para a obtenção de progenitores hematopoiéticos para transplante a partir de um novo filho sadio (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.7 DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

A medula óssea no portador de AF inicialmente é normocelular, progressivamente converte-se em hipoplásica e, finalmente, em aplásica. As primeiras manifestações da AF são a macrocitose com poiquilocitose, anisocitose moderada, aumento do antígeno eritrocitário, persistência de hemoglobina fetal e incremento de eritropoetina sérica, EPO. A primeira manifestação quantitativa é a trombocitopenia em mais da metade dos pacientes (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Segundo OLIVEIRA (1990), o sangue periférico apresenta uma pancitopenia com algumas variações em outras séries. A anemia geralmente é acentuada com cifras da hemoglobina em 6 a 8 gr/100ml. É normocrômica e normocítica e o único achado morfológico eritrocitário dos esfregaços é um certo grau de anisocitose. O número de reticulócitos é muito baixo. A leucocitometria é baixa, com neutropenia e pode haver linfocitose relativa de até 2.000 linfócitos por mm^3 .

Uma anormalidade hematológica é definida quando os seguintes parâmetros laboratoriais são observados: contagem plaquetária menor que $100 \times 10^9/\text{L}$, nível de hemoglobina menor que 6,206 mM (10g/dL) ou contagem absoluta de neutrófilos menor que $1 \times 10^9/\text{L}$. A pancitopenia é definida como uma anormalidade numérica em duas ou três linhagens celulares sanguíneas (KUTLER et al., 2003b).

A trombocitopenia é geralmente acentuada nos pacientes com AF. A hemostasia demonstra um tempo de sangramento aumentado e a fragilidade capilar acentuada, porém, os fatores de coagulação estão normais. A simples punção não é

capaz de caracterizar a Anemia de Fanconi devido a hipocelularidade da medula, portanto a biópsia de medula óssea sob o Método de Jamshidi, e o estudo histopatológico e genético, caracterizam melhor a doença (OLIVEIRA, 1990).

O hemograma dos pacientes com AF demonstra trombocitopenia ou leucopenia antes do desenvolvimento da pancitopenia, que é progressivamente mais grave. O esfregaço do sangue periférico mostra uma redução do número de plaquetas e leucócitos. No entanto, esses exames hematológicos não são específicos para distinção da AF e da anemia aplástica adquirida. Na AF, os eritrócitos podem ser maiores e os níveis de hemoglobina fetal estão aumentados. Através da aspiração da medula óssea, observam-se poucos elementos hematopoiéticos, a medula é hipocelular e adiposa, idêntica à anemia aplástica, e alguns pacientes podem apresentar baixos níveis de imunoglobulinas (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996 p.245)¹. ROXO et al. (2001) encontraram níveis de IgE elevados no sangue, porém as anormalidades do sistema imune não foram significativas.

ALTER (2002b) declarou que os primeiros sinais hematológicos são petéquias e hematomas, seguidos por palidez, fadiga e infecções. Em função de a macrocitose preceder a trombocitopenia, os pacientes com anomalias congênitas típicas deveriam ser avaliados pelo volume corpuscular dos eritrócitos. Pois, a contagem das células sangüíneas revela apenas pancitopenia ou mostra que as células vermelhas apresentam-se macrocíticas para a idade do paciente. A trombocitopenia ou a leucopenia precede a aplasia medular. A hemoglobina fetal pode estar aumentada para a idade como uma manifestação da tensão na eritropoiese.

ROSSELLI et al. (1994) demonstraram que o Fator de Necrose Tumoral α (TNF α), hiperproduzido pelos linfócitos na AF, combinam com os defeitos deletérios atribuídos à sua hiperexpressão, que pode estar envolvido com a falência da medula óssea na AF e o surgimento da pancitopenia. O TNF α não foi detectado no soro de doadores normais ou de pacientes com anemia por outras desordens hematológicas. O fator ambiental também deve ser considerado além da

hipersensibilidade da duplicação do DNA. Víruses, drogas, produtos químicos ou toxinas podem gerar um segundo fator para a falência da medula óssea em pacientes predispostos. Estes autores apontaram para um novo dado de diferenciação entre pacientes com AF e pacientes com anemia aplástica por outras causas, tais como a presença do TNF α em níveis mais elevados em pacientes com AF. Há a possibilidade do nível sérico do TNF α tornar-se, em combinação com outros aspectos clínicos ou celulares, um método para detecção de carreadores do gene da AF, em famílias com uma criança afetada. Segundo MAGDALENA (2001), níveis aumentados do TNF α podem contribuir para a patogênese da supressão hematopoiética progressiva na insuficiência da medula óssea na AF.

Os pacientes apresentam jovens clones anômalos que podem ser detectados nos estudos da medula óssea. Um clone anômalo é uma troca na estrutura ou no número de cromossomos em algumas células do paciente. Alguns clones desaparecem ou são substituídos por outros diferentes. Muitos pacientes com clones anômalos permanecem estáveis durante anos sem transformação leucêmica. Por outro lado, um clone é em certas ocasiões, o primeiro estágio da progressão para LMA ou SMD. Nos cultivos celulares constata-se uma diminuição das unidades formadoras de colônias eritrocitárias (CFU-E) e unidades formadoras de colônias granulocíticas e monocíticas (CFU-GM) como expressão da alteração de ambas as séries eritropoiética e granulopoiética, como anomalia de resposta de CFU-GM por alteração pluripotencial de célula tronco, aumento da produção da EPO e aumento do TNF α em relação à diminuição da Interleucina 6 (IL-6) (SAGASETA DE ILURDOZ et al, 2003). YALMAN et al. (1998) avaliaram a imunidade dos pacientes com AF e encontraram níveis de Interleucina 12 baixos, provavelmente causados pela diminuição de linfócitos e pela terapia com esteróides.

2.8 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O conhecimento do grupo de complementação na AF é importante para a determinação do gene implicado, facilitando estudos posteriores para verificar mutações nestes genes. Uma vez determinada a mutação, é possível detectar a presença de portadores da enfermidade entre familiares e realizar estudos de

diagnóstico pré-natal. Também possibilita a determinação do prognóstico para cada uma das mutações em relação à severidade da doença (DOKAL, 2000; SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Para se determinar o gene afetado, realizam-se estudos de fusão de células com células de AF em que se conhece o gene mutado. Quando as células de AF se fusionam com as de um indivíduo não afetado, desaparece a instabilidade cromossômica das células de AF pela função aportada pelos genes homólogos das células sãs. Para se determinar se um paciente é do grupo de complementação FA-A, suas células se fusionam com células deficientes deste gene. Se o defeito celular não for corrigido com esta fusão e sim pela fusão com outras linhas celulares, significa que o paciente corresponde ao grupo FA-A. Ensaio análogo, com linhas celulares deficientes em outros genes, se realizam para determinar os grupos de complementação de cada paciente (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Novas técnicas de transferência genética em células mediadas por vetores retrovirais têm permitido estabelecer uma nova metodologia mais eficaz para caracterizar o grupo de complementação dos pacientes com AF. Estes ensaios estão baseados na inserção dos genes clonados de AF em uma amostra de linfócitos periféricos dos pacientes, utilizando vírus modificados geneticamente. Uma vez inseridos os diferentes genes nas células dos pacientes com AF, estuda-se a fragilidade cromossômica dos mesmos. Se a inserção de um determinado gene no fenótipo das células de Fanconi reverte, quer dizer que o paciente pertence a este determinado grupo de complementação (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras síndromes de instabilidade cromossômica, com enfermidades ou síndromes com características clínicas semelhantes e com enfermidades hematológicas (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

O diagnóstico diferencial pode ser dificultado pela grande variedade de fenótipos da AF e deve incluir síndromes como Neurofibromatose, Associação

Vacteral (vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica e dos membros) e Trombocitopenia com ausência de radio (TAR). A AF pode ser muitas vezes comparada a outras síndromes que possuam sensibilidade a drogas e instabilidade genômica como Ataxia-Teleangiectasia, Xeroderma Pigmentoso dentre outras (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

A AF deve ser diferenciada de outras síndromes como a de Holt-Oram, Síndrome Mielodisplásica, Síndrome de Pearson, Síndrome de Shwachman-Diamond. Outros problemas devem ser considerados como Anemia aplástica adquirida, LMA, Síndrome de Bloom, Síndrome de Dubowitz, Disceratose Congênita, Síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Seckel, Síndrome de Werner, Pancitopenia Imune, Infecções virais uterinas, Teratógenos e Anemia de Diamond-Blackfan. A célula vermelha adenosina deaminase (ADA) está aumentada na maioria dos pacientes com Anemia de Diamond-Blackfan, mas está normal na AF. Os níveis de eritropoetina sérica estão marcadamente aumentados e maiores que o esperado para o grau da anemia, similar ao observado na Anemia de Diamond-Blackfan. No entanto, os níveis apresentam-se baixos em pacientes com comprometimento da função renal (ALTER, 2002b).

A AF é a causa genética mais freqüente de falência medular, portanto o diagnóstico deve ser feito com todas as enfermidades congênitas ou adquiridas que produzam falência medular ou citopenias severas (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.10 INDÍCIOS IMAGINOLÓGICOS NA AF

O levantamento esquelético pode identificar os defeitos que envolvem os ossos. O ultra-som do abdômen pode documentar o tamanho e a localização dos rins e monitorar os tumores de fígado ou hepatite, assim como, o ultra-som cardíaco avalia anormalidades congênitas. A ressonância magnética é indicada para identificar defeitos estruturais, como ausência de corpo caloso ou hipoplasia cerebelar no sistema nervoso central (ALTER, 2002b).

2.11 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico pré-natal da AF é indicado quando o feto tem um risco de 25% de padecer da enfermidade. O diagnóstico é realizado com testes clássicos de fragilidade cromossômica realizados em amostras das vilosidades coriônicas nas 10^a a 12^a semanas de gestação ou nas 16^a a 18^a semanas por amnioscentese. A ecografia pode mostrar algumas más formações, no entanto não pode ser considerada conclusiva (D'ANDREA, GROMPE, 1997; SAGASETA DE ILURDOZ et al, 2003).

2.12 TRATAMENTO

O tratamento para a AF objetiva conseguir as melhores condições clínicas possíveis de sobrevivência. É dirigido às anomalias físicas, à falência medular e às enfermidades malignas relacionadas. Sempre que houver a necessidade de reparo cirúrgico das anomalias, este deve ser realizado antes que a falência medular se inicie (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Para ALTER (2002b) e SAGASETA DE ILURDOZ et al. (2003) o tratamento é recomendado nas citopenias significativas como nos casos de contagem de hemoglobina menor que 8g/dl, plaquetas menores que 30.000/ml, ou neutrófilos menores que 500/ml.

As vias de tratamento consistem em basicamente quatro categorias: terapia androgênica, fatores de crescimento sintéticos, transplante de medula óssea (TMO) e terapia gênica (NOWZARI et al., 2001).

Segundo OLIVEIRA (1990), após o diagnóstico da Anemia de Fanconi, em casos de quadro anêmico grave faz-se reposição transfusional de eritrócitos e medicamentos estimuladores da medula óssea, até chegar o momento do transplante de medula óssea de um doador homólogo. O sistema HLA deve ser compatível entre o doador e o receptor e o sistema imunológico deve estar inibido com a ciclofosfamida.

Muitos tratamentos têm sido estudados *in vitro*, na tentativa de alterar o fenótipo dos linfócitos dos pacientes com Anemia de Fanconi. Como os estudos de FRIAS et al. (1992) em que a adição de plasma normal aos cultivos celulares de linfócitos de pacientes com Anemia de Fanconi diminuiu significativamente as aberrações cromossômicas induzidas pela MMC. Isto indica que o plasma pode ser um fator de correção, capaz de completar parcialmente os linfócitos na Anemia de Fanconi.

2.12.1 Tratamento de suporte e hormonal

O tratamento de suporte e hormonal (transfusões e hormônios androgênicos) consistem numa forma paliativa e, se necessário, realizam-se intervenções cirúrgicas em más formações possíveis de correção. O tratamento de suporte também consiste no controle de complicações infecciosas (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001). Os tratamentos cirúrgicos são indicados nas anomalias dos polegares e radio, defeitos cardíacos congênitos e anomalias do TGI (ALTER, 2002b).

A pancitopenia pode apresentar melhora com o uso de andrógenos. No entanto, pode haver efeitos adversos habituais como a incidência de tumores hepáticos e a influência negativa na sobrevida após TMO (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001). Os pacientes portadores de AF são de alto risco para desenvolver tumores sólidos, como carcinoma hepatocelular devido à administração de esteróides anabolizantes. Mas, este tumor também ocorre em pacientes tratados por estas drogas não portadores de AF (LINARES et al., 1991). Embora tenham risco de causar toxicidade no fígado são os mais indicados no tratamento de crianças com AF (ALTER, 2002b).

Entre 50 e 75% dos pacientes responderam à terapia androgênica com Oximetolona, hormônio masculino que estimula a produção de um ou mais tipos de células sangüíneas. Os andrógenos prolongam a vida de muitos pacientes, mas não os tornam livres da doença (ALTER, 1992). A oximetolona é um anabolizante andrógeno derivado da testosterona em formulação oral (ALTER, 2002b).

Na terapia androgênica o hormônio mais usado é a oximetolona (Anadrol 50[®] e Hemogenin[®]). A resposta foi positiva em 50% dos pacientes, havendo aumento dos reticulócitos e hemoglobina em 1 a 2 meses neste estudo realizado (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996, p.246)¹.

Os andrógenos aumentam a produção e a excreção urinária da eritropoetina nas anemias causadas por falência medular e estimulam eritropoiese nas anemias causadas por deficiência na produção de células vermelhas. Parece que estes medicamentos tornam as células hematopoiéticas mais responsáveis pela diferenciação, mas os mecanismos ainda não foram esclarecidos (ALTER, 2002b).

O Decanoato de Nandrolona (Deca-Durabolin[®]) é um andrógeno parenteral com baixo risco de toxicidade hepática. Assim como a oximetolona, deve-se usar a menor dose terapêutica (ALTER, 2002b).

A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento com andrógenos. Em um ou dois meses a série roxa mostra um aumento de reticulócitos e hemoglobina. Posteriormente são os leucócitos que aumentam, mas a resposta é irregular. As plaquetas mostram resposta escassa a partir dos 6 aos 12 meses. Esta melhoria da medula óssea é temporária e dose-dependente, portanto, deve ser adequada a dose (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Os glicocorticóides podem ser usados em dias alternados para retardar a aceleração no crescimento causada pelos andrógenos. Eles também estabilizam as células endoteliais levando a uma redução no sangramento em determinados graus de trombocitopenia (ALTER, 2002b).

Os glicocorticóides podem ser usados conjuntamente com os andrógenos em doses baixas de 5-10 mg/dia. Esta associação evita a deterioração da linhagem de crescimento celular e melhoram a fragilidade capilar. A indicação absoluta na AF é o hipopituitarismo e insuficiência supra-renal (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

A dose adulta indicada de glicocorticóides é de 5-10mg via oral e a pediátrica de 5mg via oral, ambas em dias alternados. As principais contra-indicações estão

relacionadas com hipersensibilidade, infecções virais, fúngicas ou tuberculosas na pele. Os estrógenos podem aumentar os níveis de metilprednisona. O fenobarbital, a fenitoína e a rifampicina podem diminuir os níveis de metilprednisona. Deve-se monitorar os pacientes com hipocalcemia que estejam fazendo uso de diuréticos. A administração na gravidez oferece risco B, portanto deve-se avaliar risco X benefício. As precauções a serem tomadas referem-se ao aumento do risco de sérias ou fatais infecções em pacientes expostos a agentes virais, como sarampo ou varicela. Hiperglicemia, edema, osteonecrose, úlcera péptica, hipocalcemia, osteoporose, euforia, psicose, supressão do crescimento, miopatia e infecções são possíveis complicações (ALTER, 2002b).

2.12.2 Fatores de Crescimento ou Citocinas

Os fatores de crescimento hematopoiéticos têm sido utilizados para estimular a produção de células que são vitais para o sistema sangüíneo (DOS SANTOS, GAVISH, BUCHWALD, 1994). São glicoproteínas que agem nas células hematopoiéticas ligando-se aos receptores de superfície específicos e estimulando a proliferação, a diferenciação, o comprometimento e alguma função celular de ativação. Os fatores de crescimento hematopoiéticos ou citocinas estão presentes no organismo na forma fisiológica e têm se mostrado eficaz na produção de células sangüíneas. São ministrados quando a resposta aos andrógenos não é suficiente para manter uma boa situação hematológica, melhorando a neutropenia. O uso das citocinas não está indicado quando se tratar de uma anomalia genética clonal medular, por isso recomenda-se aspiração da medula a cada 6 semanas durante o tratamento. Caso o paciente apresente uma alteração clonal medular e um processo infeccioso severo o tratamento deve ser individualizado, pois pode ser necessária a utilização de fatores de crescimento. Para que as citocinas sejam eficazes requer-se uma hematopoiese residual, para que atuem sobre a série branca, e são doses dependentes, necessitam de uma dose continuada. Seus efeitos secundários são facilmente controlados como febre, cefaléia, mal estar e mialgias, mas há casos de SMD e leucemia (SAGASETA DE ILURDOZ et al, 2003).

Há 3 tipos: o G-CSF (Fator estimulante de colônias granulocíticas), o GM-CSF (Fator estimulante de colônias grânulo-monocíticas) e a EPO, estimulante da série roxa (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.12.2.1 Fator estimulante de colônias granulocíticas (G – CSF)

O G-CSF (Filgrastima[®], Neupogen[®]) ativa e estimula a produção, a maturação, a migração e a citotoxicidade dos neutrófilos. O paciente pode relatar dor óssea, náusea ou vômito e risco potencial para desenvolver leucemia (ALTER, 2002b).

A neutropenia sintomática geralmente responde G-CSF. Alguns clínicos defendem o uso de corticosteróides, que são usados para adiar o fechamento dos centros de crescimento nos pacientes tratados com andrógenos, melhorar a integridade vascular e reduzir o sangramento (ALTER, 2002b).

A dose inicial recomendada do G-CSF é de 5mg/kg/dia em pacientes que mantêm neutrófilos acima de 1000/mm³, com a metade da dose em dias alternados. A média da dose recomendada é de 2,5-10 mg/kg/dia. O tratamento deve ser suspenso se não houver resposta em 8 semanas (SAGASETA DE ILURDOZ et al, 2003).

2.12.2.2 Fator estimulante de colônias grânulo-monocíticas (GM-CSF)

Estudos sugerem que há um aumento absoluto de neutrófilos em alguns pacientes com AF, em resposta à terapia com fator estimulante de colônia de macrófago-granulócito recombinante humano (GM-CSF), podendo ser um tratamento paliativo para complicações neutropênicas da pancitopenia na AF (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996, p.246)¹.

2.12.2.3 Eritropoetina (EPO)

O Epoetin Alfa (Epogen[®], Procrit[®]) estimula a divisão e a diferenciação de células progenitoras eritróides; induz liberação de reticulócitos da medula óssea para a corrente sanguínea. A pressão arterial deve ser monitorada (ALTER, 2002b). A

EPO é utilizada em pacientes que falharam ao tratamento com andrógeno. Não há bases científicas suficientes para sua administração. Alguns autores indicam 100-150 U/kg três dias por semana, outros indicam a associação com G-CSF (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.12.3 Transplante de Medula Óssea

O TMO é a melhor alternativa terapêutica e pode corrigir problemas relacionados com a anemia, neutropenia, mielodisplasia, trombocitopenia ou leucemia, embora os pacientes continuem a ter problemas relacionados aos órgãos ou sistemas. No entanto a indicação da realização do TMO deve ser precisa, porque há diversos fatores associados ao sucesso referido. Tais como: a contagem plaquetária pré-TMO, a idade ao TMO, o regime de condicionamento e a profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Pacientes mais velhos e contagem plaquetária diminuída ao TMO estão associadas a baixas taxas de sobrevida, principalmente pelo aumento da incidência da DECH. A razão para isso não é clara, mas está associada a casos mais severos. A contagem plaquetária é inversamente associada ao número de pré-transfusões. O regime de condicionamento tem importante impacto no resultado. O uso de ATG (globulina antitimocítica) tem efeito favorável com menor incidência DECH (GLUCKMAN et al., 1995). O prognóstico para o TMO é melhor em pacientes jovens com anemia aplástica sem complicações e em boas condições clínicas (D'ANDREA, GROMPE, 1997). O TMO é o único tratamento que oferece possibilidade de cura hematológica, capaz de restaurar a hemopoese normal e de prevenção ou cura da leucemia (ROSENBERG et al., 2004). A sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO é de 70% (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996).

O TMO alogênico, no qual a medula é obtida de um doador aparentado idêntico, os resultados são imensamente melhores do que o TMO de doador não aparentado ou aparentado parcialmente idêntico (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

Na ausência de histocompatibilidade de um doador a alternativa é realizar um TMO de doador não aparentado. Está indicado nos casos de: falência medular resistente à terapêutica convencional com andrógenos e fatores de crescimento

hematopoiéticos; existência de mielodisplasia; leucemia ou alteração citogenética clonal; idade inferior a 35 anos e ausência de doador histocompatível na família. Deve ser muito bem indicado somente após exaustiva avaliação do paciente, já que os riscos podem determinar um prognóstico ruim. Os fatores desfavoráveis são: idade avançada, más formações extensas, três ou mais áreas anatômicas afetadas, as três linhagens celulares afetadas, utilização de andrógenos antes do TMO, sorologia positiva para citomegalovírus. O TMO de doadores não aparentados está contra-indicado nos casos de infecções ativas de difícil controle, soropositividade para HIV, leucemia, tumor sólido maligno prévio ou falência orgânica severa (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

O TMO, nos portadores de AF, exige características próprias devido à sensibilidade destes pacientes aos agentes alquilantes, o que pode provocar toxicidade em alguns órgãos e principalmente mucosite muito grave grau IV. O Serviço de TMO do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná desenvolveu um protocolo específico para os pacientes com AF reduzindo as doses dos agentes alquilantes (ciclofosfamida) possibilitando um aumento na sobrevida destes pacientes. A irradiação corpórea total foi substituída pelo Bussulfano devido à suspeita de que aquela estivesse relacionada com o aumento na incidência de neoplasias nos pacientes. Houve também uma redução na frequência da DECH nas formas aguda e crônica (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001).

ZANIS NETO (1999) demonstrou que doses menores de CFA, 100mg/Kg e ausência de ICT no condicionamento pré-TMO permitem melhora objetiva na sobrevida, diminuição considerável na toxicidade global, ausência de rejeição, regeneração hematológica completa e persistente e significativa diminuição na incidência de DECH aguda e crônica, havendo assim, base para a persistência na redução da dose, até chegar a taxa menos tóxica possível e capaz de levar à pega medular completa.

O regime de condicionamento deve ser realizado com baixas doses, menores do que as indicadas no tratamento da anemia aplástica, em geral 10% da dose indicada no tratamento das aplasias medulares. Autores descrevem regimes de

condicionamento variados, com doses menores de radioterapia, com doses maiores de ciclofosfamida sem radioterapia, baixas doses de ciclofosfamida, baixas doses de ICT e ATG (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda tratada com globulina antitimocítica, anti-CD3 monoclonal ou com irradiação corpórea total é fator de risco para o desenvolvimento de tumores secundários. Apesar da predisposição genética, a terapia imunossupressiva pode levar a um aumento na incidência de malignidades secundárias nos pacientes transplantados para AF. O TMO não previne o desenvolvimento de neoplasias secundárias, e a imunossupressão prolongada pode ser um fator de risco adicional. A aplasia medular é curada com o TMO, mas paradoxalmente aumenta a incidência de tumores secundários, desde que o paciente viva o suficiente para desenvolver tumores sólidos relacionados à imunossupressão e à predisposição genética (SOCIE et al., 1998).

A maioria dos pacientes morre pela septicemia num estado imunocomprometido, em torno de 2.5 a 24 meses. Esses pacientes têm um aumento na suscetibilidade a agentes mutagênicos e virais. Possíveis defeitos no sistema imune, instabilidade cromossômica e defeito no reparo do DNA têm demonstrado grande participação no desenvolvimento de neoplasias na AF. Os CEC são biologicamente mais agressivos, pois o uso da quimioterapia e a radioterapia nestes pacientes é controverso devido à baixa tolerância, já que o reparo do DNA é defeituoso. O uso de agentes alquilantes pode ser muito tóxico (OKSUZOGLU, YALÇUN, 2002).

O mecanismo de desenvolvimento do CEC nesta desordem abre nova visão para a carcinogênese, já que os pacientes não possuíam os fatores predisponentes comuns como alcoolismo, fumo, idade avançada e nutrição inadequada (OKSUZOGLU, YALÇUN, 2002).

Na AF e na Ataxia-Telangiectasia a penetrância do gene para o desenvolvimento de uma neoplasia é de aproximadamente 30%. Os tipos de neoplasias observados são relativamente específicos para cada uma das desordens, o que implica num elo grande entre os genes envolvidos e o mecanismo da

oncogênese. Um exemplo interessante é que uma mutação em quase todos os genes da Anemia de Fanconi leva a quase que exclusivamente à LMA ou à falência medular. Isto implica que nestes pacientes que são radiosensíveis à mitomicina C, os processos mitóticos são intactos, enquanto que os mecanismos pelos quais a célula tronco preserva sua pluripotencialidade depende do complexo processo do DNA da AF. Esse mecanismo parece estar associado à distinção entre diferenciação e replicação celulares. Uma mutação na ligase IV pode conferir predisposição à leucemia e extrema radiosensibilidade, mas não há grande interrupção do desenvolvimento e da função imune. Deve-se também levar em consideração que o tratamento usado para muitas neoplasias (radioterapia) é o mecanismo que leva a outras formas de neoplasias pelo dano causado ao DNA (GATTI, 2001).

ALTER (2002a) relatou em seu estudo que os riscos da irradiação em pacientes portadores de AF ainda não são claros, mas há possivelmente uma toxicidade aumentada em pacientes pós-TMO.

2.12.4 Terapia Gênica

A terapia gênica, na qual realiza-se a correção da mutação pela inserção gênica parece ser um método promissor. Embora não seja a realidade, geneticistas têm estudado a introdução de genes saudáveis no paciente na localização celular correta. Futuramente será possível fazer um transplante autólogo de medula óssea que tiver sido corrigida *in vitro* (DOS SANTOS, GAVISH, BUCHWALD, 1994).

Esta forma de tratamento busca a correção do defeito genético inserindo em células hematopoiéticas do paciente o gene normal (transfecção gênica) e reinfundindo as células modificadas no paciente (PASQUINI e ZANIS NETO, 2001). Por ser a AF uma doença autossômica recessiva, a introdução de uma única cópia do gene afetado pode, potencialmente, corrigir a enfermidade. Diferentes grupos têm demonstrado que a inserção dos genes FANC em células de pacientes com AF facilita a correção da hipersensibilidade destas células frente aos agentes citoclásticos, além de eliminar também, os problemas clínicos associados ao TMO

como a DECH, as mucosites e o risco de desenvolvimento de um CEC (SAGASETA DE ILURDOZ et al, 2003).

Essa terapia surgiu da necessidade de oferecer uma terapêutica para os pacientes sem doadores histocompatíveis. Têm-se usado vetores virais como veículos para inserir um gene normal em uma célula-alvo apropriada devido à sua eficiência em entrar e em transferir material genético para dentro das células (MAGDALENA, 2001).

O CSA (*colony survival assay*) é um teste que identifica indivíduos com específicas desordens genéticas que podem também manifestar radiosensibilidade clínica. O CSA testa células linfoblastóides após a irradiação de 1 Gy, identificando estas desordens genéticas, como a Síndrome de Nijmegen e a AF (GATTI, 2001).

2.12.5 Outras Terapias

Transfusão de sangue do cordão umbilical: o sangue do cordão é uma fonte alternativa de células-tronco e progenitoras que podem ser usadas para transplante (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996, p.246)¹.

O transplante hematopoiético de células tronco (cordão, medula óssea ou sangue periférico) pode curar a anemia aplástica e prevenir a SMD ou a leucemia. Deve ser considerado para aqueles pacientes que têm um doador HLA compatível, quando o índice de sobrevivência é de 80%, enquanto que este índice é de 50% nos casos de doadores não HLA compatíveis. Portanto, este deve ser apenas indicado nos casos nos quais não haja doadores compatíveis, ou que tenham leucemia ou SMD e que não sejam capazes de tolerar o tratamento com andrógenos (ALTER, 2002b).

2.12.6 Terapias Coadjuvantes

A transfusão de derivados sanguíneos é considerada um tratamento paliativo para as complicações da pancitopenia. As transfusões podem prejudicar o sucesso de um futuro TMO pelo fato de promoverem a ativação do sistema imunológico, além

dos sistemas Rh e ABO, ligados às células sangüíneas (YOUNG, ALTER, apud OLIVEIRA, HAUFF, 1996, p.246)¹.

Agentes estimulantes da hemopoese normal são o recurso para tentar oferecer capacidade hemoformadora da medula. A manutenção da concentração de hemoglobina, por transfusões, entre 6g e 8g de hemoglobina, permite desempenho físico satisfatório e ainda é capaz de produzir estimulação medular. As transfusões devem ser limitadas ao mínimo. Os indivíduos transfundidos geram anticorpos contra antígenos das plaquetas. Os antígenos plaquetários são do sistema HLA e também de outros sistemas. Estes anticorpos antiplaquetários provocam a destruição acelerada das plaquetas (SILVA, 2002b).

As transfusões são iniciadas quando os tratamentos com andrógenos, glicocorticóides e citocinas foram ineficazes, e não há a possibilidade de realizar um TMO. Geralmente busca-se manter as cifras de hemoglobina acima de 8g% e plaquetas ao redor de $30.000/mm^3$, dependerá da condição clínica do paciente como astenia, taquipnea, taquicardia, hemorragias, etc. Os concentrados de hemácias são desleucocitados e irradiados para prevenir a DECH. A leucodepleção é útil nos casos positivos para *citomegalovirus*. A doação intrafamiliar não está indicada pela possibilidade de produzir aloimunização a um antígeno e pode aumentar o risco de insucesso em um futuro transplante alogênico familiar. A cada 6 meses, deve-se controlar o nível de ferritina para iniciar um tratamento com desferroxiamina subcutânea ou endovenosa, dependendo da cifra de plaquetas, em média $1500ng/mm^3$. A transfusão de plaquetas está indicada em hemorragias severas e antes de procedimentos invasivos. Não há cifras determinadas indicativas para transfundir, haja vista que muitos pacientes são assintomáticos, mas com trombocitopenias severas. Deve-se fazer um esforço no intuito de ter sempre um doador único para evitar risco de sensibilização e de exposição a infecções de diferentes doadores (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

O tratamento de suporte para as anemias sintomáticas inclui transfusão de células vermelhas sem as células brancas (e, preferencialmente, de não aparentados, para evitar sensibilização em caso de futuro transplante). A

trombocitopenia sintomática pode ser tratada com plaquetas, preferentemente também de um único doador para reduzir a incidência de formação de anticorpos (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Outros tratamentos de suporte também são de fundamental importância para os pacientes com AF, como boa higiene dentária, evitar traumatismos e injeções intramusculares. Quando houver uma lesão na boca, deve-se tratar com ácido epsilon-aminocaprílico 100mg/kg/6h por 5 dias com uma primeira dose de ataque de 200mg/kg sem sobrepor a dose de 24gr por dia. Ou ácido tranexâmico (Transamin®, Amchafibrin®) 10-15 mg/kg/8h via oral junto com prednisona. Evitar sempre drogas antiagregantes como ácido acetilsalicílico, antiinflamatórios não-esteroidais e anti-histamínicos (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

2.13 PROGNÓSTICO

O tratamento para a aplasia medular com medicamentos, o tratamento de suporte com transfusão de sangue ou derivados e o transplante de células tronco aumentam a expectativa de vida para aproximadamente 30 anos de idade. A prevenção e a identificação precoce de lesões cancerizáveis reduzem o índice de neoplasias (ALTER, 2002b).

2.14 MANIFESTAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS

FARMAN e KANTZ (1978) relataram o caso de paciente portador de AF que apresentava lesões de aspecto verruciforme em mucosa bucal, abrangendo lábios, mucosa jugal, língua e gengiva. O exame anatopatológico mostrou hiperplasia epitelial florida focal. Os autores sugerem uma possível participação da pancitopenia no desenvolvimento destas lesões, já que não há relatos desta alteração em pacientes portadores de AF. Contudo, lembraram que as infecções virais, como o *herpes simplex*, são freqüentemente encontradas em pacientes debilitados. Como parece, a hiperplasia epitelial florida focal pode ser induzida por vírus.

JOHO e MARECHAUX (1979) relataram o caso de uma paciente de 19 anos de idade com macroglossia, hipoplasia do esmalte e microdontia generalizada. Os

dentes apresentavam-se menores em todas as dimensões, com espaços irregulares, agenesia do segundo molar inferior e dos quatro terceiros molares. Os dentes apresentavam coloração amarelada e superfícies incisais com atrição, sem perda da dimensão vertical de oclusão. Os dentes decíduos eram hipoplásicos e apresentavam extensa atrição, além de serem friáveis. Ao exame periodontal não foram verificadas alterações. No entanto a paciente não tinha interesse em sua condição dental e péssima higiene bucal. Radiograficamente observaram hipoplasia do esmalte e microdontia generalizada, atrição oclusal e incisal, perda óssea horizontal. Ao exame clínico, a relação molar foi classificada em Classe II de Angle, o canino esquerdo Classe I e o direito em topo a topo. Há um desvio da linha média para o lado esquerdo. E apesar da microdontia e da atrição não houve perda da dimensão vertical. Não havia nenhum caso de microdontia ou de Anemia de Fanconi na família. Os autores afirmaram que esse é um caso verdadeiro de microdontia e a causa deve ser a AF.

SCHOFIELD e ABBOT (1978) descreveram o caso de uma paciente de 24 anos de idade com história de hematomas freqüentes, além de apresentar outras características compatíveis com o quadro de AF, como microcefalia, nível de inteligência menor que o normal, hipoplasia medular e redução do número de imunoglobulinas. A paciente apresentava ao exame clínico: graves cáries e doença periodontal severa com mobilidade dentária, recessão e inflamação gengival. Havia infecção dento-alveolar crônica e um risco iminente de septicemia em virtude do seu estado imunológico deficiente. Foi necessário realizar exodontias de todos os dentes com cobertura antibiótica pré-operatória, para prevenir riscos de infecção e reabilitação protética para a paciente.

SCHOFIELD e WORTH (1980) publicaram achados dentários de uma paciente de 27 anos de idade que apresentou num primeiro exame clínico: cáries graves, doença periodontal severa, mobilidade dentária acentuada, inflamação e recessão gengival. Foram realizadas extrações dentárias totais em decorrência da possibilidade de ocorrer uma septicemia. Ao segundo exame, após dois anos, a paciente evidenciava uma lesão de língua persistente, ovalada, superficialmente ulcerada de 7 X 3 mm na margem lingual direita, sem linfonodos palpáveis, mas

apresentava dor à palpação da lesão. O tempo de evolução relatado foi de 6 a 8 meses, com exacerbação e aumento de tamanho. Após biópsia e análise histopatológica verificou-se tratar de um CEC pobremente diferenciado invasivo. As células tumorais invadiam também o tecido conjuntivo e muscular. Foi então realizada glossectomia parcial. Entre as alterações associadas à AF, sangramento gengival espontâneo e doença periodontal progressiva são geralmente sinais iniciais vistos. A neutropenia característica generalizada associada à baixa resistência à infecção, faz do periodonto uma porta de entrada ideal para organismos patogênicos locais e sistêmicos. A hemorragia gengival provavelmente é causada por uma diminuição no número de plaquetas comum nestes pacientes.

Os pacientes portadores dessa síndrome são mais suscetíveis ao desenvolvimento de neoplasias como leucemia e CEC, especialmente na região de cabeça e pescoço e anogenital. Na boca o local de maior prevalência é a língua (KENNEDY, HART, 1982). A afinidade dos carcinomas de células escamosas associados a AF na cavidade bucal, especialmente na língua, é impressionante porque a incidência na população normal foi de 10% a 20% apenas, enquanto que nesta síndrome a boca correspondeu a 68% dos carcinomas no estudo realizado por KUTLER et al. (2003a).

OPINYA, KAIMENYI e MEME (1988) relataram o caso de um jovem de 24 anos de idade de inteligência normal e sem sinais de imunodeficiência. O paciente apresentou ao exame clínico hiperpigmentação enegrecida da mucosa bucal e palato, língua saburrosa e azulada, ausência de dentes, alguns com mobilidade grau 3, envolvimento de furca e recessão gengival generalizada. A gengiva tinha coloração avermelhada, macia, lisa, brilhante e levemente hipertrófica em algumas áreas. As bolsas periodontais, em sua maioria, eram maiores do que 10mm, presença de supuração, sangramento à sondagem e cálculo sub e supragengival. Apresentava péssima higiene bucal. A coroa do dente 18 apresentava-se deformada e de tamanho menor do que o normal. Aos exames radiográficos periapical e ortopantomográfico foi observado severa perda óssea horizontal, sendo que a maioria dos dentes mostrou mínimo suporte ósseo e estes aparentavam estar flutuando na cavidade bucal. Algumas características clínicas sugerem o diagnóstico

de periodontite juvenil, no entanto a perda óssea comumente vista nesta patologia é vertical e neste caso foi predominantemente horizontal, além de ter sido muito severa para ser explicada apenas pelos fatores locais causadores de periodontite em pacientes sem a AF. Outras síndromes também têm sido associadas a periodontites como a Síndrome de Papillon Lefèvre. Nesses casos de doenças sistêmicas, investigações imunológicas revelam defeitos na quimiotaxia e fagocitose dos leucócitos polimorfonucleares (PMN). Isso pode ser coincidência, porém os mecanismos ainda não estão completamente elucidados. Os neutrófilos têm um importante papel na manutenção da saúde do periodonto. Essa proposição parece razoável, mas falha nos casos em que a periodontite juvenil responde às cirurgias mesmo quando nenhum meio de corrigir a imunodeficiência foi realizado. Ainda deve-se levar em consideração a influência da microbiota que pode interferir na defesa dos leucócitos PMN contra a destruição do periodonto. Por exemplo, alguns microorganismos gram-negativos, encontrados em sítios de periodontite juvenil, produzem fatores não tóxicos que inibem a quimiotaxia dos leucócitos PMN humanos.

Alterações bucais semelhantes ocorrem em mais de uma forma de discrasia sangüínea, e, secundariamente, alterações inflamatórias produzem uma variada gama de sinais bucais. O sangramento bucal anormal e de difícil controle é um sinal clínico importante que sugere um distúrbio hematológico. Tendências hemorrágicas ocorrem quando o mecanismo hemostático normal é perturbado (CARRANZA, NEWMAN, 1997).

As alterações dentais são relacionadas ao raquitismo hipofosfatêmico resistente à vitamina D, que incluiu hipoplasia do esmalte, retardo na erupção dos dentes, abscessos dentais, cornos pulpares amplos e presença de dentina interglobular (LAU; BEDI; O'DONNELL, 1988). No caso relatado por LAU, BEDI e O'DONNELL (1988), o paciente apresentou hipoplasia do esmalte em todos os primeiros molares e incisivos permanentes e ausências dentárias generalizadas. Foi realizada análise histopatológica em um dente extraído, observando-se largas opacidades e hipoplasia do esmalte, com reabsorções consideráveis nas raízes mesmo onde não havia sucessor permanente. Encontrou-se ainda dentina

interglobular, quadro comparável com raquitismo hipofosfatêmico. O raquitismo hipofosfatêmico e a AF têm manifestações dentárias muito similares. Alterações no esmalte são amplamente relatadas nos casos de raquitismo hipofosfatêmico resistente à vitamina D. Isso decorre do distúrbio do metabolismo do cálcio durante o desenvolvimento da dentição. A presença de dentina interglobular também está bem fundamentada, e representa áreas de pequenas calcosferas, onde o processo de coalescência da dentina foi incompleto, o que facilita a invasão de microorganismos pelas áreas de mineralização incompleta. A presença da hipoplasia e largos cornos pulpares tornam comum a ocorrência de abscessos dentários.

MORISAKI, ABE e SOBUE (1989) observaram um aumento da câmara pulpar com finas camadas de dentina e esmalte presentes. O desenvolvimento dos germes dos dentes permanentes apresentou-se normal em número e forma coronária, no entanto, a mineralização estava atrasada. A radiografia de mão e punho mostrou que os ossos carpais estavam atrasados no crescimento e no desenvolvimento. A partir destes achados, verificou-se que o desenvolvimento dental e o crescimento esquelético estavam retardados em aproximadamente 4 anos. Realizou-se análise cefalométrica na qual os ossos craniofaciais do paciente de 7 anos de idade eram levemente menores do que um garoto japonês de 4 anos de idade. Os ossos, neste caso, eram proporcionalmente menores em tamanho. Numa segunda análise cefalométrica aos 9 anos e 11 meses de idade ainda observava-se valores comparáveis aos de um garoto de 4 anos. Na análise histológica de um canino decíduo superior, foi observada dentina interglobular na área circumpulpar com camadas não homogêneas e de aparência granular. Os achados histológicos foram comparáveis com a dentição raquítica. Embora não tenham sido encontradas alterações específicas como defeitos tubulares ou distribuição da dentina, que geralmente são vistos no Raquitismo resistente a vitamina D. Não foram observados defeitos macroscópicos na dentição deste paciente. Aumento da câmara pulpar nos dentes permanentes e decíduos foi observado radiograficamente e mudanças raquíticas, como dentina interglobular foram vistas microscopicamente nos dentes decíduos. As anormalidades clínicas e histológicas podem ser vistas nos tecidos duros, quando os sintomas sistêmicos aparecem durante a fase de odontogênese. O crescimento mandibular foi menos afetado que o do maxilar. A erupção dos

primeiros molares permanentes estava atrasada como um dos sintomas da Síndrome de Fanconi, que se difere do Raquitismo resistente à vitamina D que apresenta erupção normal.

OLIVEIRA (1990) afirma que o paciente pode apresentar uma estomatite significativa, que pode estar associada ao estado de preservação dos dentes. Nos pacientes edêntulos as únicas manifestações são purpúricas e podem ocorrer ulcerações necrótico-purpúricas em pacientes com estado dentário precário.

ENGEL, RUSKIN e TU (1992) relataram o caso de uma paciente, do sexo feminino, de 30 anos de idade, com pancitopenia e hiperpigmentação generalizada. Sua história odontológica revelou periodontite severa que resultou em completo edentulismo aos 22 anos de idade, além de apresentar significativa reabsorção óssea alveolar o que a prejudicava na estabilização da prótese dentária total e, portanto, dificultava a mastigação e produzia lesões traumáticas conseqüentemente. Foi indicada a colocação de implantes na mandíbula e na maxila. Houve necessidade de enxerto autógeno bicortical da crista ilíaca, em decorrência da extrema reabsorção óssea e conseqüente proximidade com assoalho da cavidade nasal e seio maxilar antes da colocação dos implantes. Neste relato de caso, foi discutida a condição hematológica da paciente para a realização de um procedimento cirúrgico pelo déficit plaquetário (trombocitopenia) que estes pacientes geralmente apresentam. A paciente recebeu transfusão de duas unidades de plasma e infusão de ácido aminocaprílico 500mg/hora por oito horas. Foi necessário realizar antibioticoterapia por 10 dias no pós-operatório e bochechos com clorexidina duas vezes ao dia. Os autores realizaram a contagem plaquetária e o tempo de sangramento antes do procedimento cirúrgico. Foi considerado o procedimento cirúrgico porque a contagem plaquetária da paciente indicava 133.000 plaquetas/ml, sendo relatado pelos autores que geralmente, os pacientes apenas apresentam sangramento prolongado quando a contagem plaquetária é inferior a 100.000 plaquetas/ml, e para a maioria dos procedimentos cirúrgicos 30.000 plaquetas/ml é suficiente para prover adequada hemostasia.

OLIVEIRA e HAUFF (1996) relataram o caso de um paciente que apresentava estatura e peso baixos, microftalmia e estrabismo. Ao exame clínico intrabucal constatou-se úvula bífida. E no exame físico observou-se petéquias na região pré-tibial direita e manchas café com leite na perna e flanco direitos e no tórax, cicatrizes nas mãos em decorrência de cirurgia para correção de sindactilia, falanges bífidas em polegares e clinodactilia dos quintos quirodáctilos.

SCIMECA, JAMES-HERRY e WEINBLATT (1996) relataram que uma menina com AF apresentou múltiplas exacerbações de febre, faringite e estomatite. A Síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite) é uma desordem incomum caracterizada por períodos recorrentes de febre, úlceras aftosas/estomatite, faringite e adenite cervical, de curso não modificado pela administração de antibióticos, que se manifesta na primeira década de vida. Há melhora do quadro com a administração de adrenocorticóides. Os pacientes afetados geralmente não apresentam outras complicações. Os sintomas ocorrem entre 4 a 6 semanas de intervalo. Em pacientes sob condições hematológicas, como AF, a Síndrome PFAPA deve ser associada com problemas clínicos severos em contraste com crianças normais sem a síndrome. A paciente apresentou severa neutropenia apenas no primeiro episódio da manifestação da síndrome PFAPA. Sugere-se que esta neutropenia não esteja associada à patogênese das lesões bucais.

OTAN et al. (2004) relataram o caso de duas irmãs portadoras de AF com UARs de desenvolvimento rápido e severo, mas a cicatrização ocorreu após transfusão sangüínea e os níveis de hemoglobina foram restabelecidos. Os autores enfatizaram que pacientes com AF apresentam infecções e sangramento devido a trombocitopenia e neutropenia características da doença.

JANSISYANONT, PAZOKI e ORD (2000) relataram o caso de uma paciente jovem com lesão de língua diagnosticada como CEC, em biópsias anteriores à lesão apresentava-se como alterações epiteliais benignas do tipo hiperkeratose, acantose e parakeratose.

YALMAN et al. (2001) avaliaram 16 crianças quanto ao índice de placa, gengival, de sangramento à sondagem e de profundidade de sondagem. Todos os pacientes foram examinados clinicamente e através de radiografias periapicais. Foi coletada saliva estimulada e analisada a capacidade tampão em pacientes que realizaram o transplante de medula óssea – TMO (+) e nos que não realizaram – TMO (-). Não foram observadas diferenças estatísticas em pacientes que receberam o TMO quanto à experiência de cárie. Os índices CPO-D e cpo-d encontraram-se elevados neste estudo de acordo com critérios da OMS, pois muitas crianças receberam tratamento dentário regular até o início do tratamento intensivo para sua condição médica que se tornou prioridade. O número de exodontias realizadas foi elevado, em decorrência da necessidade de remoção de todos os focos infecciosos na boca, que poderiam aumentar a bacteremia durante o período de imunossupressão. Os índices de fluxo salivar e a capacidade tampão também estavam diminuídos neste estudo. Sugere-se que o fluxo seja reduzido na primeira e segunda semanas da administração das drogas. Quanto aos microorganismos presentes, 4 crianças TMO (+) e 7 TMO (-) apresentaram *Streptococcus*; e 3 TMO (+) e 5 TMO (-) foram positivas para *Lactobacillus*. O índice de placa gengival, profundidade de sondagem estavam significativamente aumentados. Esse problema estava associado à higiene bucal ruim durante os períodos de imunossupressão. A deterioração da saúde gengival está associada com alta carga de bactérias. Além da atenção sistêmica, deve-se dar tratamento e prevenção odontológica desde o início da terapia. Assim, sugerem os autores, a criação de protocolos de tratamento que evitem possíveis fontes de infecção nestes pacientes e medidas preventivas que mantenham a saúde bucal.

NOWZARI et al. (2001) afirmaram que as manifestações bucais na AF incluem a microdontia generalizada, CEC e periodontite avançada. Relataram que um menino de onze anos de idade apresentava diversas anomalias como deficiência de crescimento, microcefalia, microftalmia e deficiência mental. Sua idade cronológica era 11 anos de idade e sua idade funcional 3 anos. Seu quadro hematológico indicava redução da contagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, isto é, pancitopenia, além de serem relatadas freqüentes UARs e infecções herpéticas labiais. O paciente também era insulino-dependente. Ao exame intrabucal

apresentou severa periodontite e gengivite caracterizada por dor, sangramento a escovação, eritema gengival e perda de suporte dentário. Foi realizada a análise por PCR da microbiota e do vírus do herpes simples nos sítios de periodontite e gengivite demonstrando infecção pelo HSV e HCMV.

O HSV está relacionado a vários tipos de doença periodontal agressiva e o HCMV está associado com doença periodontal em indivíduos jovens. A infecção por HCMV e HSV ocorre especialmente com alta frequência em lesões periodontais em adultos e em indivíduos imunocomprometidos. As infecções periodontais por *herpes vírus* podem causar uma supressão imune local, prejudicar os leucócitos já deficientes, alterar a integridade estrutural do periodonto e levar a um super crescimento de bactéria periodontopatogênica. O *A. actinomycetemcomitans* é um importante patógeno periodontal em indivíduos jovens e pode contribuir para o desenvolvimento de periodontite associada com AF (CONTRERAS, SLOTS, 2000).

NOWZARI et al. (2001) sugeriram que a combinação entre HCMV e *A. actinomycetemcomitans* em doença periodontal e com defeitos leucocitários herdados, tem papel importante na etiopatogênese da periodontite associada à Anemia de Fanconi.

Num estudo realizado por BRENNAN et al. (2001), em pacientes com anemia aplástica adquirida ou hereditária, excluindo a AF, observou-se petéquias em 27% dos pacientes, sendo as mucosas labial e bucal, face inferior da língua, palato e gengiva os locais mais comuns de ocorrência. Foi constatado que não houve diferença na contagem plaquetária entre os pacientes que apresentavam petéquias e aqueles sem as lesões. Propôs-se que traumas pequenos, mesmo durante a mastigação e deglutição, possam contribuir para o aparecimento de petéquias. As hiperplasias gengivais foram encontradas em 16%, principalmente na região anterior inferior e nos pacientes com acúmulo de placa e/ou cálculo. A hiperplasia gengival foi associada ao uso de ciclosporina. O mecanismo pelo qual esta droga age não é sabido, no entanto, a prevalência e a severidade aumentam nos pacientes com higiene bucal deficiente. O sangramento gengival espontâneo foi observado em 16% dos casos e sem predileção por quadrante, associado muitas vezes à saúde

periodontal precária. A freqüência de ulcerações herpéticas nos lábios, gengiva e palato foi de 16%. Durante a imunossupressão os pacientes passam a desenvolver um novo quadro clínico, caracterizado por infecção por *candida e herpes* e hiperplasia gengival. Ainda foi constatado um caso de *pseudomonas aeruginosa* com manifestação ulcerada, um caso de Granuloma piogênico florido da gengiva e da língua e um caso de murcomicose lingual.

Os pacientes recebem antibioticoterapia quando a contagem de neutrófilos é menor que 500/ μ L e recebem transfusão plaquetária antes das extrações dentárias se a contagem destas for menor que 50.000/ μ L. As causas mais comuns de morte em pacientes com AA são a septicemia bacteriana e as infecções fúngicas, principalmente durante a terapia de imunossupressão. Os pacientes com AA são de risco para o desenvolvimento de infecções sistêmicas a partir de fontes bucais. Portanto, devem ser submetidos a rigoroso tratamento dentário e, nos casos de necessidade de extrações dentais em pacientes com pancitopenia, deve-se realizá-las em ambiente hospitalar para melhor acompanhamento das possíveis complicações agudas (BRENNAN et al., 2001).

A transformação maligna nas áreas mucosas e mucocutâneas, especialmente o CEC bucal e urogenital, têm sido demonstrada na AF. Esses locais são muito raros em pacientes infantis, portanto sugere-se que a AF predisponha estas malignidades. O CEC ocorre em pacientes com disfunção medular leve, pois estes são os que sobrevivem por algumas décadas, o suficiente para o desenvolvimento da neoplasia. Numa revisão de literatura, realizada por OKSUZOGLU e YALÇUN (2002), estes observaram que a média de idade de diagnóstico do CEC ocorre aos 26 anos de idade. O CEC é três vezes mais freqüente em mulheres do que em homens e há alta prevalência em parentes. Esta revisão de literatura avaliou 41 pacientes, dos quais 25 apresentavam CEC na boca, 8 na região anogenital, 6 no esôfago e 2 pacientes apresentavam carcinomas múltiplos cutâneos. Dos casos apresentados, 7 ocorreram entre 3 e 10 anos de idade, após o transplante alogênico de medula óssea para o tratamento da AF. Há um aumento da incidência de malignidades com o TMO. A maioria dos tumores pós-transplante é Linfoma Não-Hodgking, além da alta incidência de CEC.

PASQUINI et al. (2003) relatam o caso de 3 pacientes que desenvolveram CEC de língua após TMO. Demonstraram que, ao longo do tempo de evolução pós-TMO, o risco de malignidade linfóide decai rapidamente, enquanto o risco para tumores sólidos aumenta progressivamente.

3. PROPOSIÇÃO

O propósito deste trabalho consistiu em:

- observar as alterações estomatológicas dos pacientes portadores de AF.
- Listar as alterações dentárias através de exame clínico e radiográfico panorâmico.
- Observar as alterações características clínicas do paciente portador de AF.
- Correlacionar as características clínicas da doença, as manifestações estomatológicas e radiográficas panorâmicas.

4. METODOLOGIA:

A presente pesquisa é um estudo do tipo observacional transversal (PEREIRA, 1999); utilizando uma abordagem quantitativa para avaliar as lesões da boca e as alterações dentárias, através de exame clínico e radiográfico panorâmico, utilizando uma amostra do tipo intencional de pacientes portadores de Anemia de Fanconi. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da PUCPR (Apêndice 1).

4.1 AMOSTRA

A amostra deste estudo foi do tipo probabilística aleatória simples, constituída por 33 portadores de Anemia de Fanconi que estão sendo atendidos no ambulatório de Hematologia - TMO do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em tratamento antiaplásico e instalados na Associação Paranaense de Apoio a Crianças com Neoplasia (APACN), na cidade de Curitiba. Sendo quinze pacientes do sexo masculino (45,45%) e dezoito do sexo feminino (54,55%). A idade dos pacientes variou de 2 a 28 anos, sendo a média de idade de 10,39 anos. Quanto à cor da pele dos pacientes, 54,55% dos pacientes avaliados eram feodermas, 21,21% eram leucodermas, 21,21% melanodermas e 3,1% xantodermas.

4.2 COLETA DE DADOS

Ao ser incluído neste estudo o paciente e seu responsável foram esclarecidos sobre os exames clínico e radiográfico realizados.

Inicialmente, um formulário de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2) foi lido com o responsável, preenchido, devidamente assinado ou colhida a impressão digital e anexado à ficha clínica padrão de coleta de dados individual (Apêndice 3).

Os pacientes foram transportados para a PUCPR para realizar as radiografias panorâmicas no aparelho SIEMENS ORTHOPHOS – CD, com o acompanhamento do responsável. A tomada radiográfica foi realizada dentro dos padrões

estabelecidos pelo fabricante respeitando as variações da idade cronológica de cada paciente:

- faixa de trabalho do suporte da testa: desde 00.0 até 30.0;
- inclinação da cabeça segundo o plano horizontal de Frankfurt;
- selecionado kV/mA, segundo a indicação do programa e o paciente;
- as médias da quilovoltagem de 71kV e da miliamperagem de 15mA;
- o tempo de exposição foi em média 12,8 segundos;
- oclusão em topo com os posicionadores descartáveis;

Os pacientes foram protegidos com avental de borracha plumbífera, de 2mm de espessura para a realização da radiografia panorâmica. E todos os pacientes foram radiografados pelo mesmo técnico em Radiologia da PUCPR.

As especificações do aparelho ORTHOPHOS CD constam no Anexo 1.

O filme utilizado foi o KODAK TMG/RA[®] (15x30) com écran KODAK LANEX MEDIUM[®] (terras raras).

O processamento do filme foi realizado na processadora automática Multi-X36 (GLUNZ & JENSEN[®]) durante 3 minutos.

Os pacientes foram examinados no consultório odontológico do setor de Hematologia do Hospital de Clínicas da UFPR e/ou na clínica de Pós-graduação da PUC-PR com auxílio de luz artificial através de refletor odontológico, luvas descartáveis, espátula de madeira, gaze e instrumentais clínicos, respeitando as normas de biossegurança.

Os dados da anamnese e do exame clínico foram anotados em ficha clínica padrão específica individual.

Anamnese: Identificação do paciente, cor da pele (leucoderma, feoderma, xantoderma ou melanoderma) história médica, história familiar, anomalias presentes e medicação utilizada.

Para os pacientes submetidos a tratamento medicamentoso, os dados referentes à terapêutica medicamentosa utilizada foram registrados.

O exame físico dos pacientes foi realizado seguindo-se rigorosamente a seguinte seqüência abaixo descrita, baseando-se no protocolo de avaliação estomatológica utilizado por SILVA (1997a).

- Os lábios foram examinados iniciando-se pelo vermelhão, avaliando-se a seguir face interna do lábio superior, face interna do lábio inferior e comissura. A palpação foi sempre realizada de forma bidigital, tomando-se os lábios entre os dedos indicadores (na face interna) e polegar (face externa), com o paciente de boca aberta.
- As mucosas jugais foram inspecionadas com o auxílio de espátulas de madeira para tracionamento e exposição das mesmas. A palpação foi realizada de forma bidigital, iniciando-se na comissura e seguindo até a região retromolar.
- A língua foi examinada com auxílio de compressas de gaze e espátula de madeira. Inicialmente, o paciente foi orientado a manter a boca aberta e a língua em repouso e, posteriormente, orientado a projetar a língua para fora da boca para a inspeção do dorso e do ápice lingual. Com o auxílio de gaze, a língua foi tracionada para fora e, em seguida, para o lado oposto a ser examinado. A mucosa jugal do lado a ser examinado foi afastada com o auxílio de uma espátula de madeira. Para o exame da face inferior da língua, o paciente foi orientado a encostar o ápice lingual no palato.
- O exame do assoalho bucal foi realizado imediatamente após o exame da face inferior da língua, aproveitando-se da manobra solicitada ao paciente de elevação da mesma ao palato. Após a inspeção, realizou-se a palpação digital com o dedo indicador.
- O exame do palato duro foi realizado pela palpação digital com o dedo indicador. Para o exame do palato mole utilizou-se uma espátula de madeira para abaixamento da língua e sua melhor visualização.
- As gengivas foram examinadas através da inspeção visual e da palpação bidigital.

- A bucofaringe foi examinada exclusivamente através da inspeção visual, utilizando-se de uma espátula de madeira para afastamento da língua e solicitando-se ao paciente a pronúncia do fonema “a” para melhor visualização.
- O exame da função das glândulas salivares maiores foi feito com o auxílio de gaze, comprimindo-se o orifício de saída dos ductos excretores das glândulas parótidas direita e esquerda e submandibular direita e esquerda, realizando-se por via extrabucal a manobra de ordenha das glândulas na respectiva ordem.
- O exame dos dentes foi realizado com auxílio de espelho intrabucal examinando-se as características anatômicas quanto a forma e coloração de cada dente.

4.3 DEFINIÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS

Cada região anatômica foi avaliada com o objetivo de detectar alterações do padrão de normalidade. Utilizando como referência os parâmetros clínicos de normalidade descritos por CASTRO et al. (2000). As manifestações bucais encontradas foram registradas, descritas quanto ao tamanho, localização, tipo de lesão e a seguir, preenchidos os desenhos esquemáticos da ficha clínica.

Após a coleta de dados e a realização das radiografias panorâmicas, os prontuários médicos foram revisados para obterem-se dados referentes à condição hematológica, registrando-se o número de plaquetas dos pacientes no dia do exame clínico e quanto ao tratamento medicamentoso que estavam recebendo.

Os pacientes foram avaliados quanto à presença ou ausência de alterações esqueléticas, sendo as variáveis: alterações nas mãos, nos dedos, nos pés ou na coluna vertebral.

Foram observadas também as principais alterações características clínicas destes pacientes como: as manchas café com leite no corpo, alterações vasculares observadas como petéquias, hematomas ou equimoses pelo corpo e alterações oculares como estrabismo, prega intercantal, microftalmia e hipertelorismo.

Ao exame clínico, os pacientes foram avaliados quanto à presença de manifestações bucais.

Posteriormente cada uma dessas foi correlacionada com o sexo e entre elas para verificar possibilidade de dependência entre as variáveis.

4.4 DEFINIÇÃO DE PARÂMETROS RADIOGRÁFICOS

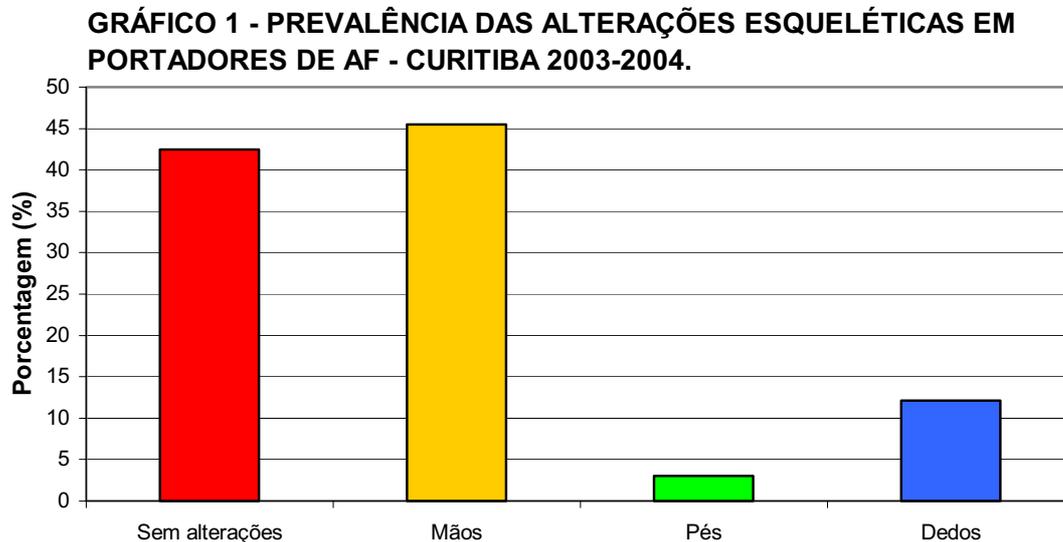
Nas radiografias panorâmicas foram avaliados a presença e a ausência de dentes normais e extranumerários; forma, tamanho e posição dos dentes; presença de lesões ou alterações ósseas; anatomia coronária e radicular. Foram utilizados parâmetros de normalidade descritos por LANGLAND e LANGLAIS (2002).

4.5 DEFINIÇÃO DE PARÂMETROS ESTATÍSTICOS

Foram utilizados o teste de normalidade de Kolmogorov – Smirnov e o teste U de Mann-Whitney para os dados que relativos à contagem plaquetária e teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado ($p \leq 0,05$) para as demais variáveis.

5. RESULTADOS

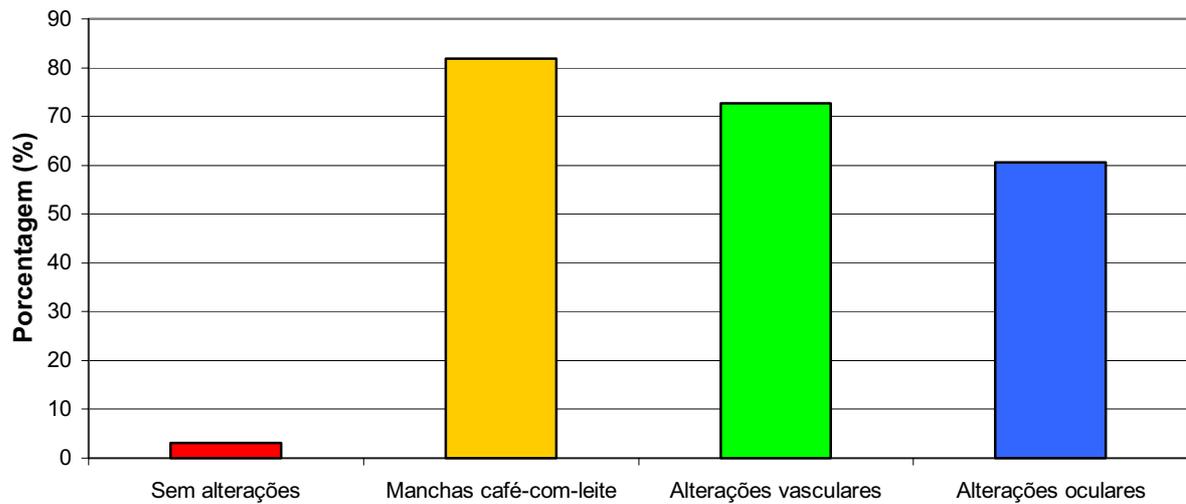
As alterações esqueléticas avaliadas demonstraram que 57,57% dos pacientes apresentavam algum tipo de alteração. Dessas, 45,45% ocorreram nas mãos, 3,03% nos pés e 12,12% nos dedos. Nesta amostra, a alteração esquelética na coluna vertebral não foi encontrada em nenhum indivíduo (gráfico 1). Após a realização do teste exato de Fisher e do teste do qui-quadrado verificou-se que as alterações esqueléticas não apresentaram associação estatisticamente dependente quanto ao sexo do paciente ($p \leq 0,05$).



FONTE: Dados da pesquisa.

As alterações clínicas dos pacientes como manchas café-com-leite na pele foram encontradas em 81,81% dos pacientes; as alterações vasculares como petéquias e hematomas na pele foram observadas em 72,72% dos pacientes da amostra. As alterações oculares como microftalmia, prega intercantal, estrabismo e hipertelorismo em 60,60% da amostra analisada. O estudo verificou que apenas 3,03% dos pacientes avaliados não apresentaram tais alterações características (gráfico 2). Não foi observada dependência estatística entre as alterações características e o sexo dos pacientes, após a realização do teste exato de Fisher e do teste do qui-quadrado, para $p \leq 0,05$.

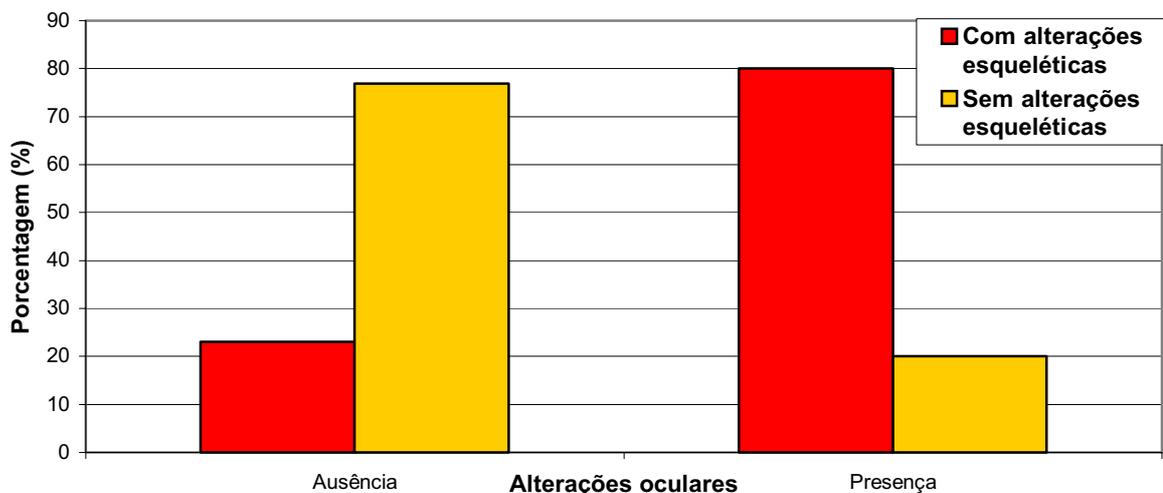
GRÁFICO 2 - PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CARACTERÍSTICAS EM PORTADORES DE AF - CURITIBA 2003-2004.



FONTE: Dados da pesquisa.

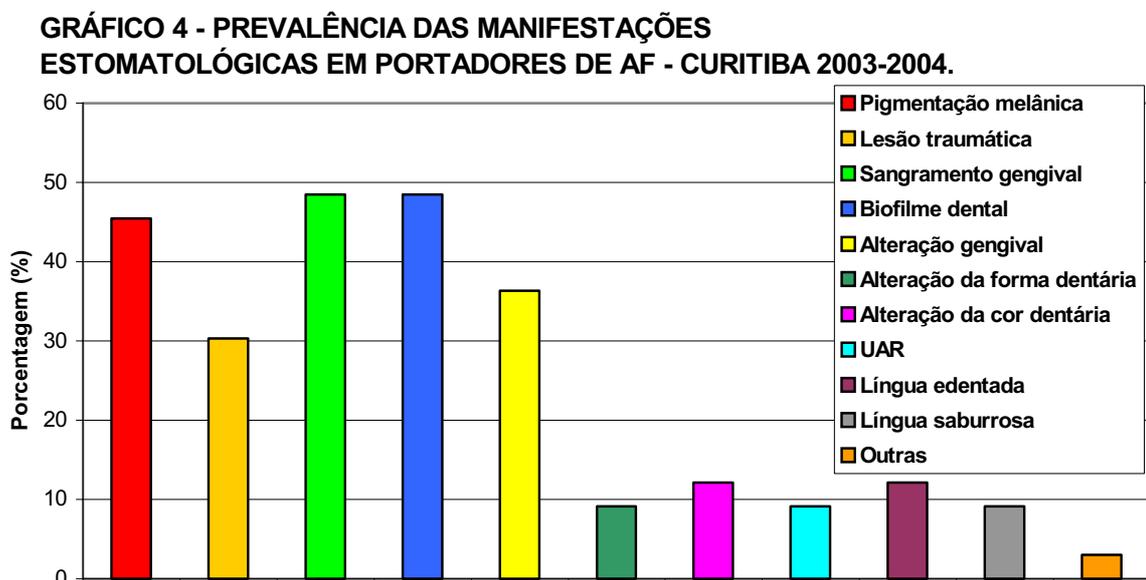
As alterações características dos pacientes foram correlacionadas às alterações esqueléticas. Não foi observada dependência estatística entre as variáveis após a realização do teste exato de Fisher e do teste do qui-quadrado. Porém, houve diferença estatisticamente significativa, quando 80% dos pacientes que apresentaram alterações oculares também apresentavam alterações esqueléticas (gráfico 3) ($p \leq 0,05$).

GRÁFICO 3: ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS E OCULARES EM PACIENTES PORTADORES DE AF - CURITIBA 2003-2004.



FONTE: Dados da pesquisa.

Ao exame clínico, foram avaliadas as alterações bucais dos pacientes portadores de AF, encontrando-se 45,45% dos pacientes com pigmentações melânicas nas mucosas (como língua, gengiva e assoalho bucal); 30,30% com lesão traumática hemorrágica e eritematosa de localização intrabucal; 48,48% com sangramento gengival espontâneo ou provocado; 48,48% dos pacientes com biofilme dental ou cálculo dentário caracterizando higiene bucal inadequada; 36,36% dos pacientes apresentaram gengivite ou periodontite localizadas ou generalizadas; em 9,09% dos pacientes foi observada alteração na forma e 12,12% na coloração dentária; 9,09% dos pacientes apresentaram ulceração aftosa recorrente (UAR); 3,03% lesão na mucosa jugal de coloração marrom, com hipótese diagnóstica de nevo pigmentar; 12,12% dos pacientes apresentaram língua edentada e 9,09% língua saburrosa; 3,03% apresentaram brida lateral inferior junto a inserção do músculo bucinador acentuada; em 3,03% dos pacientes foi observada intrusão dentária devida à trauma dental e em 3,03% verruga vulgar em lábio superior (gráfico 4).



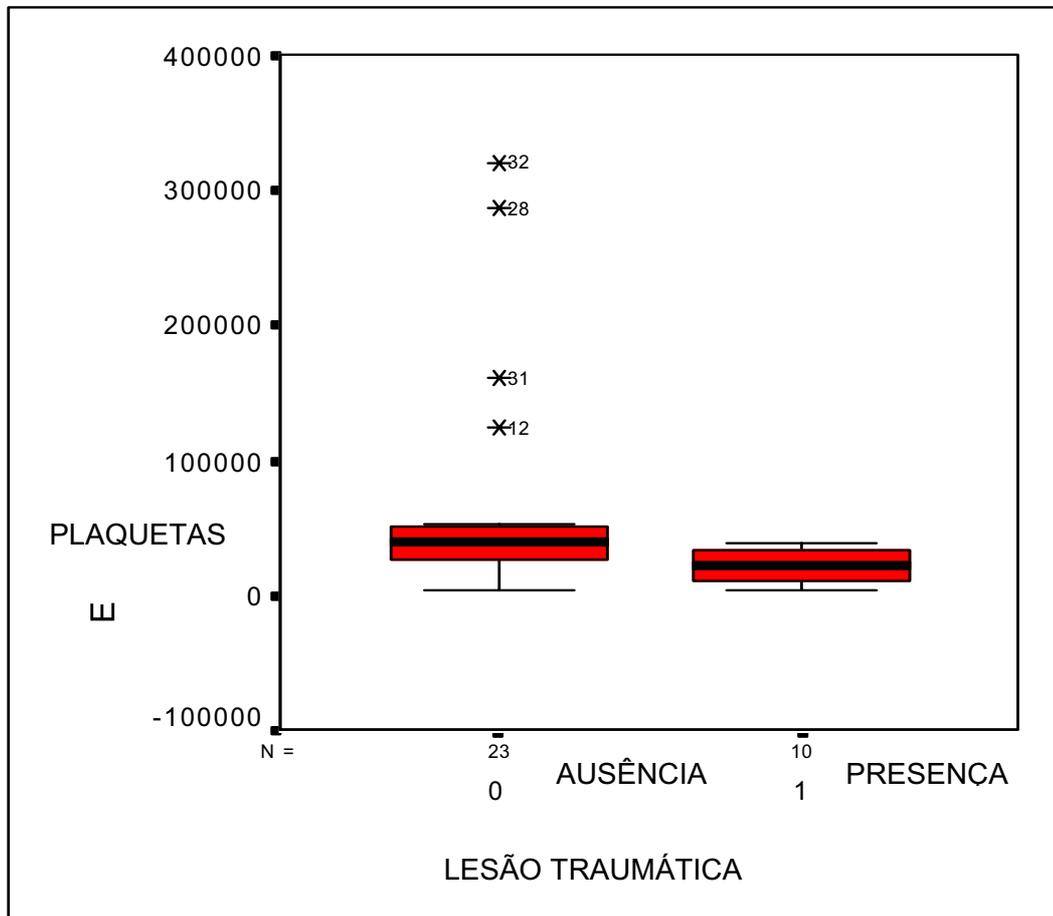
FONTE: Dados da pesquisa.

As manifestações bucais foram correlacionadas com o sexo observando-se não haver dependência estatística entre elas após a aplicação do teste de Fisher e teste do qui-quadrado, para $p \leq 0,05$.

As manifestações bucais e as alterações esqueléticas foram correlacionadas uma a uma e aplicados os testes de Fisher e do qui-quadrado não demonstrando haver qualquer relação entre as variáveis para $p \leq 0,05$.

O número de plaquetas de cada paciente foi registrado na data em que o exame clínico foi realizado. O número mínimo de plaquetas observado na amostra foi de 5.000/ml e o número máximo foi de 320.000/ml. A contagem plaquetária foi associada às manifestações bucais: lesão traumática, hemorrágica, eritematosa ou hematoma de localização intrabucal, sangramento gengival espontâneo ou provocado e gengivite ou periodontite localizadas ou generalizadas. Dos pacientes que apresentaram lesão traumática, hemorrágica, eritematosa ou hematoma o número médio de plaquetas encontrado foi de 22.900/ml com intervalo de 5.000 a 40.000/ml. Nos pacientes que não apresentaram estas manifestações, o número médio de plaquetas encontrado foi de 66.478,26/ml com intervalo de 5.000 a 320.000/ml. Visando comparar se existia diferença no número médio de plaquetas e a ocorrência da lesão traumática, tratou-se inicialmente a normalidade dos dados através do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal ($p \leq 0,05$) utilizou-se o teste não paramétrico U de Mann-Whitney que acusou haver diferença estatisticamente significativa entre o número de plaquetas e a ocorrência destas manifestações (gráfico 5).

GRÁFICO 5 – DIAGRAMA DE CAIXA PARA A VARIÁVEL NÚMERO DE PLAQUETAS E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE LESÃO TRAUMÁTICA, ERITEMATOSA EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.

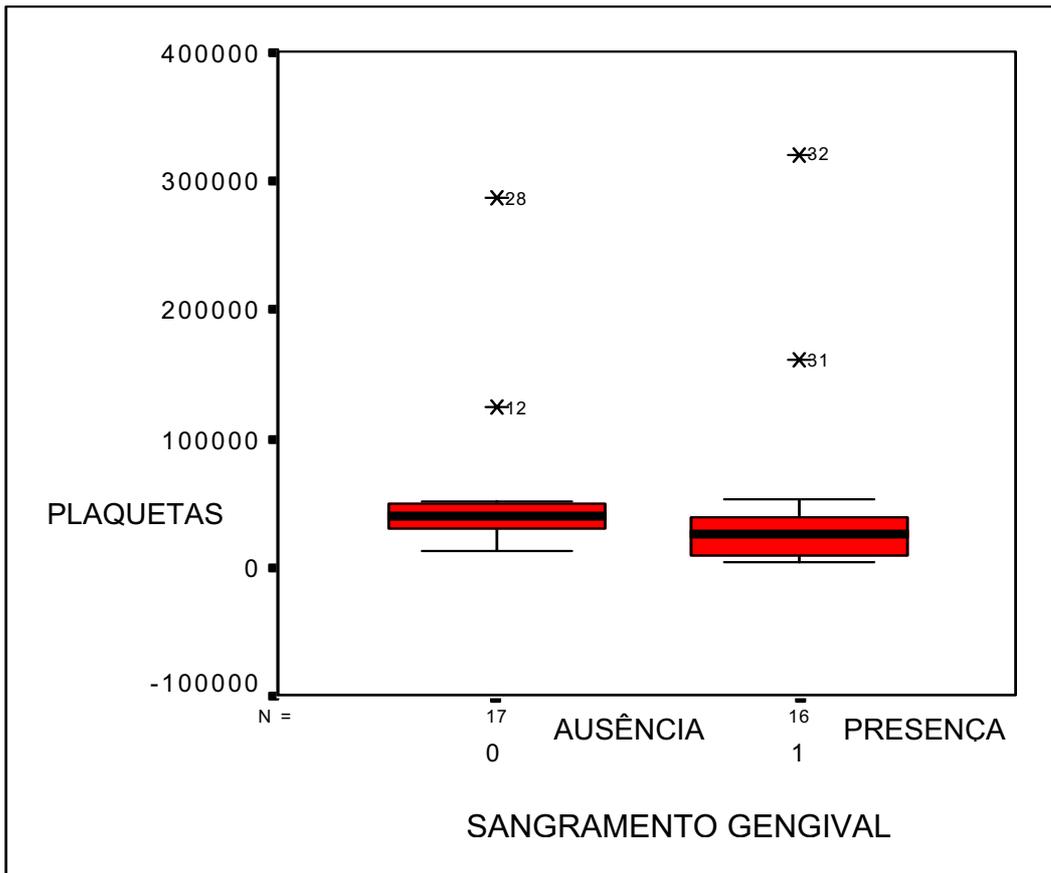


Dados da pesquisa.

A ocorrência de sangramento gengival espontâneo ou provocado nestes pacientes demonstrou que a média de plaquetas encontrada foi de 50.437,5/ml, sendo o mínimo de 5.000 plaquetas/ml e máximo de 320.000/ml. Na ausência de sangramento gengival, a contagem média de plaquetas foi de 55.941,17/ml e o intervalo foi de 13.000 plaquetas/ml a 286.000/ml. Para comparar se existia diferença no número médio de plaquetas e na ocorrência de sangramento gengival tratou-se inicialmente a normalidade dos dados através do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal ($p \leq 0,05$) utilizou-se o teste não paramétrico U de Mann-Whitney que acusou haver diferença estatisticamente significativa entre o número de plaquetas e a ocorrência

do sangramento gengival, demonstrando que um menor número de plaquetas está associado ao sangramento gengival nesta amostra analisada (gráfico 6).

GRÁFICO 6 – DIAGRAMA DE CAIXA PARA A VARIÁVEL NÚMERO DE PLAQUETAS E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SANGRAMENTO GENGIVAL EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.

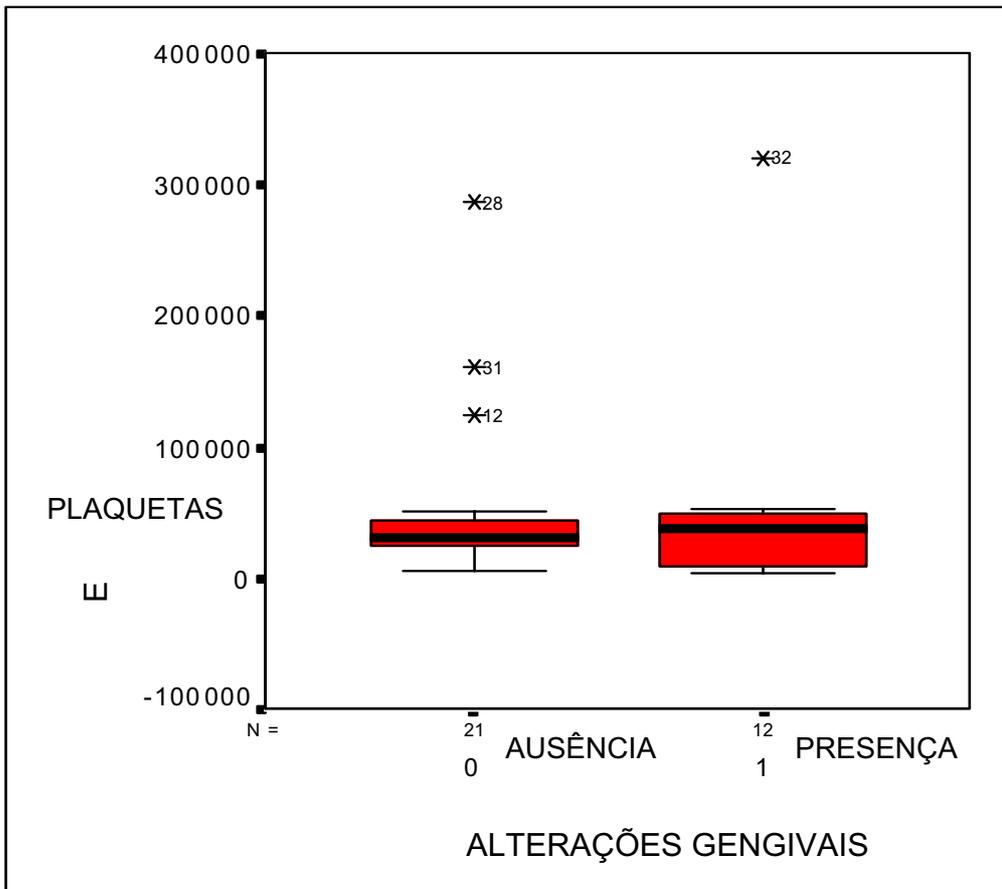


FONTE: Dados da pesquisa.

A ocorrência de gengivite ou periodontite localizadas ou generalizadas não demonstrou estarem associadas ao número de plaquetas. Na presença destas manifestações, o número médio de plaquetas encontrado foi de 52.582,33/ml com mínimo de 5.000 plaquetas/ml e máximo de 320.000 plaquetas/ml. Na ausência das alterações gengivais a média foi de 53.666,66 plaquetas/ml com mínimo de 6.000 plaquetas/ml e máximo de 286.000 plaquetas/ml. Os dados foram comparados para verificar se existia diferença no número médio de plaquetas e a ocorrência de gengivite, Tratou-se inicialmente a normalidade dos dados através do teste de

normalidade Kolmogorov-Smirnov. Uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal ($p \leq 0,05$) utilizou-se o teste não paramétrico U de Mann-Whitney que acusou não haver diferença estatisticamente significativa entre o número de plaquetas e a ocorrência destas alterações gengivais (gráfico 7).

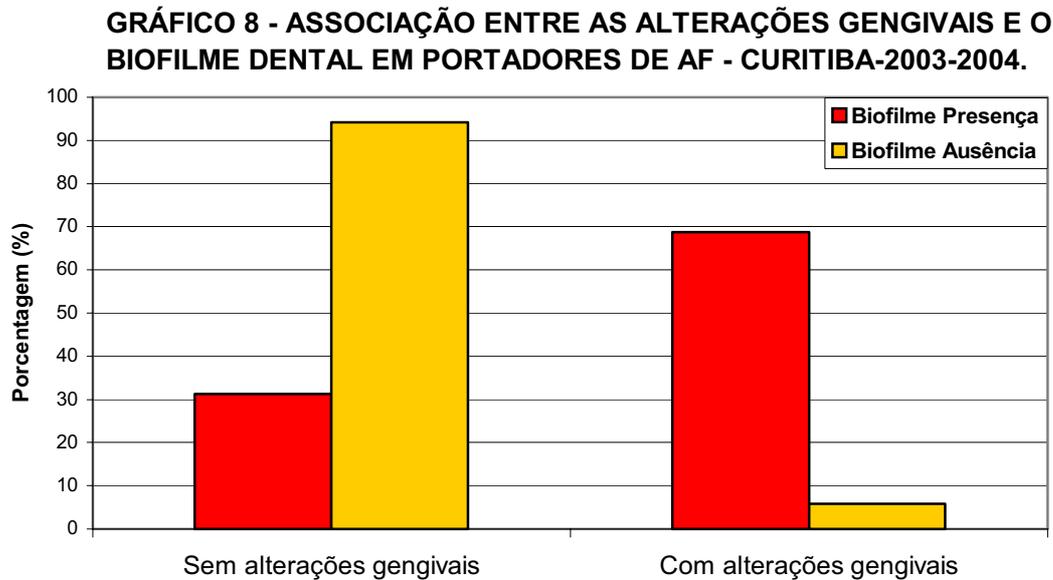
GRÁFICO 7 – DIAGRAMA DE CAIXA PARA A VARIÁVEL NÚMERO DE PLAQUETAS E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ALTERAÇÕES GENGIVAIS EM PORTADORES DE AF – CURITIBA 2003-2004.



FONTE: Dados da pesquisa.

Os pacientes foram avaliados quanto à higiene bucal, sendo anotados na ficha clínica do paciente aqueles que apresentavam alto índice de biofilme dental. Portanto, foi realizado o teste das significâncias das mudanças para verificar se as alterações gengivais estavam associadas à presença do biofilme dental. O teste do qui-quadrado e o teste de Fisher demonstraram que houve nesta amostra

dependência da ocorrência das variáveis, sendo que 68,75% dos pacientes na presença de biofilme dental apresentaram também as alterações gengivais. E 94,12% dos pacientes que não apresentaram biofilme dental não apresentaram alterações gengivais (gráfico 8).



FONTE: Dados da pesquisa.

O exame radiográfico panorâmico demonstrou a ausência de cáries em vinte e oito pacientes (85,85%) da amostra analisada. Este exame sugeriu a presença de uma lesão cariosa (9,1%) em três pacientes, duas lesões cariosas (3,03%) em um paciente e quatro lesões cariosas (3,03%) em um paciente.

A agenesia também foi um item avaliado pelo exame radiográfico, sendo que 24 pacientes não apresentavam agenesias (72,72%), quatro pacientes apresentaram ausência de um dente (12,12%), quatro pacientes apresentaram agenesia de dois dentes (12,12%) e um paciente apresentou agenesia de cinco dentes (3,03%).

A realização de endodontia foi observada na radiografia panorâmica. Trinta pacientes não apresentaram nenhum dente tratado endodonticamente (90,90%),

dois pacientes apresentaram um dente com tratamento endodôntico (6,06%) e um paciente apresentou três dentes com canais radiculares tratados (3,03%).

O afilamento radicular foi observado em doze pacientes, sendo que dois pacientes apresentaram um dente com raiz afilada (6,06%), quatro pacientes apresentaram dois casos (12,12%), três pacientes apresentaram quatro dentes com afilamento radicular (9,09%), um paciente apresentou cinco dentes com esta alteração, outro paciente apresentou oito dentes afilados na porção radicular e outro paciente apresentou dezessete dentes com raízes afiladas, representando, estes três últimos casos, 3,03% cada um.

Quanto ao desenvolvimento radicular, foi observada a forma em “V” radicular em 27,28% das radiografias analisadas. Sendo que o mínimo de dentes alterados encontrado foi quatro e o máximo quatorze dentes.

A bifurcação radicular anômala foi uma característica observada em 6,06% dos pacientes, sendo que um apresentou em dois dentes e outro em quatro dentes.

A ocorrência de pérolas de esmalte foi observada em 12,12% dos pacientes, sendo que um paciente apresentou um dente com pérolas de esmalte, outro paciente, três e dois pacientes apresentaram dois dentes com esta alteração.

A giroversão dos dentes permanentes foi observada na grande maioria dos pacientes (63,64%). Sendo que dois pacientes apresentaram uma giroversão (6,06%), seis apresentaram duas (18,18%), outros três pacientes apresentaram três giroversões (9,09%), em dois pacientes foram observados cinco dentes girovertidos (6,06%), dois com seis giroversões (6,06%), um paciente com sete dentes girovertidos (3,03%), três casos com oito giroversões (9,09%), um paciente com dez e outro com doze dentes girovertidos representando 3,03% cada um.

Na radiografia panorâmica vinte e oito pacientes (84,84%) demonstraram ausência de dilaceração radicular, dois pacientes (6,06%) apresentaram um dente com raiz dilacerada. Um paciente (3,03%) apresentou dois dentes com raízes

dilaceradas, outro paciente (3,03%) apresentou três dentes e um paciente (3,03%) apresentou quatro dentes com dilaceração radicular.

O encurtamento radicular foi observado em apenas três pacientes em um único dente (9,09%).

A opalescência do esmalte foi observada em um paciente em dois dentes (3,03%), e em outro paciente em quatro dentes (3,03%).

Alterações anatômicas foram constatadas em três pacientes. Dois pacientes (6,06%) apresentaram uma alteração anatômica e um paciente (3,03%) apresentou duas alterações da anatomia dental.

A taurodontia foi observada em um paciente em quatro dentes (3,03%).

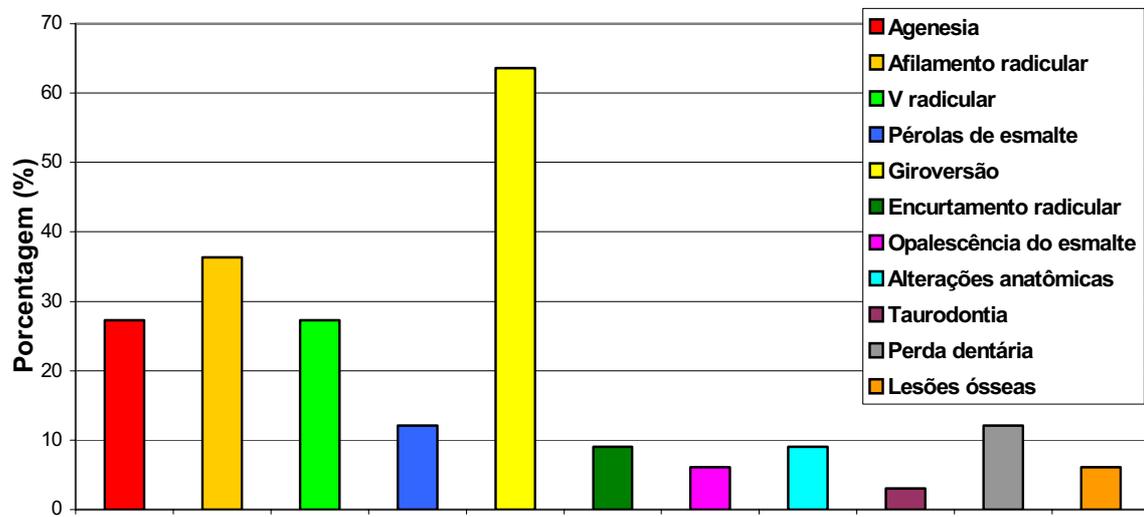
O cálculo intrapulpar foi encontrado em apenas um paciente com um dente acometido (3,03%).

As perdas dentárias de dentes permanentes foram avaliadas neste exame. Dois pacientes (6,06%) apresentaram perda de um dente, um paciente (3,03%) apresentou dois dentes perdidos e outro paciente (3,03%) três dentes perdidos.

As lesões ósseas foram observadas em dois pacientes (6,06%). Um paciente apresentou uma lesão óssea radiolúcida pelo aumento do saco pericoronário de um terceiro molar incluído e outro paciente apresentou três lesões ósseas radiolúcidas periapicais.

As principais alterações radiográficas são demonstradas no gráfico 9.

**GRÁFICO 9 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS EM
PACIENTES PORTADORES DE AF - CURITIBA 2003-2004.**



Fonte: Dados da pesquisa.

6. DISCUSSÃO

A discussão é realizada com relatos de casos, visto que na literatura pertinente não foram encontradas pesquisas referentes às manifestações estomatológicas de pacientes com AF. Apenas um único estudo realizado por BRENNAN et al. (2001) avaliou pacientes com anemia aplástica.

Certas alterações bucais podem sugerir a existência de diversas alterações sangüíneas. Contudo, o diagnóstico clínico nem sempre é preciso, sendo necessário muitas vezes realizar um exame físico completo e exames hematológicos complementares (CARRANZA e NEWMAN, 1997).

Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o sexo feminino e o masculino dos pacientes, concordando com PASQUINI e ZANIS NETO (2001) e YOUNG e ALTER (apud OLIVEIRA e HAUFF, 1996). E quanto à cor da pele dos pacientes observou-se uma maior prevalência em indivíduos feodermas, que pode ser atribuída às várias etnias que compõem a população brasileira.

As alterações esqueléticas foram encontradas em 57,57% dos pacientes examinados e as alterações clínicas estavam presentes neste estudo em 96,97% dos pacientes. As manchas café com leite representaram 81,81% e as anomalias nas mãos e nos dedos representaram 45,45%, corroborando com ALTER (2002b) que encontrou em seu estudo manchas na pele em mais de 50% dos pacientes avaliados e anomalias no polegar e radio em 40%.

As alterações dentárias clinicamente encontradas restringiam-se à alterações na forma e na coloração do dente. Apenas 9,1% dos pacientes deste estudo apresentaram alteração da forma anatômica ao exame radiográfico. Não foi encontrado nenhum caso de microdontia ou alteração no tamanho dentário, discordando de JOHO e MARECHAUX (1979) que relataram um caso verdadeiro de microdontia e a causa deveria ser a AF. NOWZARI et al. (2001) também afirmaram que a microdontia é característica da AF. OPINYA, KAIMENYI e MEME (1988) relataram alteração na forma e no tamanho da coroa de um dente. As agenesias

dentárias foram observadas ao exame radiográfico em 27,26% dos pacientes, assim como JOHO e MARECHAUX (1979) relataram o caso de um paciente com 5 agenesias dentárias e LAU, BEDI e O'DONNELL (1988) relataram o caso de um paciente com agenesias dentárias generalizadas. Outras alterações anatômicas radiculares encontradas neste estudo foram: afilamento, forma em V, dilaceração, encurtamento e bifurcação radicular atípica. No entanto, MORISAKI, ABE e SOBUE (1989) não encontraram alterações nos germes dentários de um paciente analisado, apresentando-se normais em número e forma coronária.

Neste estudo, foram observados ao exame radiográfico panorâmico 6,07% dos pacientes com alterações no esmalte, sendo caracterizadas como opacificação desta estrutura. JOHO e MARECHAUX (1979) encontraram um paciente com alterações no esmalte caracterizadas como hipoplasias e LAU, BEDI e O'DONNELL (1988) encontraram em um paciente hipoplasia do esmalte em todos os primeiros molares e incisivos permanentes. Estes autores fazem uma associação da AF ao raquitismo resistente à vitamina D, sugerindo manifestações dentárias semelhantes em decorrência do metabolismo do cálcio durante o desenvolvimento da dentição. MORISAKI, ABE e SOBUE (1989) acrescentaram que não foram observados defeitos macroscópicos na dentição deste paciente. Porém, estes autores observaram radiograficamente aumento da câmara pulpar nos dentes permanentes e decíduos, e microscopicamente mudanças raquíticas como dentina interglobular foram registradas em dentes decíduos, sugerindo que estas anormalidades clínicas e histológicas podem ser vistas nos tecidos duros quando os sintomas sistêmicos da AF aparecem durante a fase de odontogênese. O aumento da câmara pulpar acima citado, assim como do corpo do dente, foi caracterizado neste estudo como taurodotismo, observado nesta amostra em um paciente (3,03%), corroborando também com os achados de LAU, BEDI, O'DONNELL (1988) que observaram em um paciente cornos pulpares amplos, porém sem haver amplitude das raízes.

As perdas de dentes permanentes não foram um achado freqüente neste estudo, correspondendo a 12,13% dos pacientes, assim como as endodontias e as cáries observadas pelo exame radiográfico panorâmico. Porém, SCHOFIELD e ABBOT (1978) e ENGEL, RUSKIN e TU (1992) relataram casos de pacientes com

perda precoce total dos dentes permanentes. E YALMAN et al. (2001) também encontraram um índice elevado de exodontias realizadas em seu estudo com pacientes TMO (+) e TMO (-) em virtude de um alto CPO-D e cpo-d encontrados. Outras alterações radiográficas observadas neste estudo, porém não encontradas na literatura foram: cálculo intrapulpar, pérolas de esmalte, giroversões e lesões ósseas periapicais.

Ao exame intrabucal, o sangramento gengival espontâneo ou provocado foi observado em 48,48% dos pacientes avaliados e mostrou estar associado a uma diminuição do número de plaquetas. Este estudo corrobora com o relato de SCHOFIELD e WORTH (1980) indicando que o sangramento gengival é causado por uma diminuição do número de plaquetas comum nestes pacientes. As alterações gengivais caracterizadas por gengivas não clinicamente saudáveis foram observadas em 36,36% dos pacientes e não estavam associadas a uma diminuição do número de plaquetas, mas sim à condição de saúde gengival. Relatos de SCHOFIELD e ABBOT (1978), SCHOFIELD e WORTH (1980), OPINYA, KAIMENYI e MEME (1988), YALMAN et al. (2001), NOWZARI et al. (2001) e BRENNAN et al. (2001) associam as condições gengivais citadas como gengivite e periodontite a uma péssima higiene bucal e ao retardo mental encontrado em muitos pacientes. Neste estudo, a condição gengival mais severa foi observada em uma paciente com microcefalia e retardo mental acentuado.

A frequência de lesões hemorrágicas, eritematosas e hematomas intrabucais encontrada neste estudo foi de 30,30%, assim como SCHOFIELD e ABBOT (1978) relataram o caso de hematomas frequentes em uma paciente. E BRENNAN et al. (2001) observaram que 27% de seus pacientes com anemia aplástica apresentavam petéquias nas mucosas bucais, porém não sendo constatado em seu estudo diferença na contagem plaquetária entre os pacientes que apresentavam petéquias e aqueles que não apresentavam. Por se tratar de diferentes tipos de aplasia medular, houve discordância entre os estudos, sendo observada diferença estatisticamente significativa no número de plaquetas entre os pacientes que apresentavam lesões bucais e aqueles sem estas lesões.

As UARs foram observadas em 9,09% dos pacientes, porém não foram significativas para esta amostra, discordando dos achados de NOWZARI et al. (2001) que afirmaram serem freqüentes os episódios de UAR em pacientes com pancitopenia na AF. OTAN et al. (2004) relataram o caso de duas irmãs com AF que apresentaram UARs, porém com a resolução do quadro clínico após melhora hematológica. SCIMECA, JAMES-HERRY e WEINBLATT (1996) também associam a ocorrência de UAR com a Síndrome PFAPA em pacientes com problemas clínicos severos.

7. CONCLUSÕES

Este estudo contribui para o esclarecimento das manifestações bucais do paciente portador de AF, sendo observados clínica e radiograficamente pacientes de diversas idades.

As alterações gengivais presentes nos pacientes avaliados estão associadas à falta de higiene bucal.

As alterações dentárias, observadas ao exame clínico e radiográfico panorâmico, não são associadas à AF.

Não foram observadas alterações estomatológicas que caracterizem a AF.

Foram encontradas alterações características clínicas na maioria dos pacientes. As alterações esqueléticas estavam presentes na maioria dos pacientes que apresentaram alterações oculares.

Não houve correlação entre as manifestações clínicas, estomatológicas e radiográficas panorâmica na AF.

GLOSSÁRIO

Agentes clastogênicos: são indutores de quebras cromossômicas, como o diepoxibutano, cisplatina, mitomicina C e ciclofosfamida (*cross linkers*).

Anemia de Diamond-Blackfan: aplasia pura da série roxa. Os pacientes apresentam contagem reduzida apenas das células vermelhas (anemia), as plaquetas e a série branca estão normais. Os pacientes são acometidos por anomalias físicas, como nos polegares.

Anemia normocítica: anemia em que o volume corpuscular médio das hemácias é normal.

Anemia normocrômica: anemia em que o volume corpuscular médio de hemoglobina é normal.

Anisocitose: grande variação no tamanho das hemácias.

Associação Vacteral: vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica e dos membros.

Ataxia-Teleangiectasia: doença autossômica recessiva que afeta o metabolismo das imunoglobulinas. Caracterizada por sinais neurológicos, dilatação dos vasos sangüíneos da conjuntiva e globos oculares.

Cálculo intrapulpar: são calcificações no interior da câmara pulpar.

Colchicina: anti-mitótico amplamente utilizado como substância experimental para estudar divisão e função celulares. Interrompe a divisão das células animais e vegetais *in vitro* e *in vivo*. A mitose é interrompida na metáfase, devido à impossibilidade de formar fusos.

Decanoato de Nandrolona: 17-decanoato de nandrolona, hormônio de uso intramuscular. Nome comercial: Deca-Durabolin®. A dose adulto e a pediátrica são de 1-2mg/kg/semana IM. Tem como contra-indicações a hipersensibilidade, câncer prostático, mama em homens, câncer de mama metastático com hipercalcemia,

nefrose ou fase nefrótica da nefrite, gravidez ou suspeita, doença hepática severa. As possíveis interações incluem o aumento da sensibilidade aos anticoagulantes (a dose do anticoagulante deve ser diminuída para manter o nível terapêutico desejado) e podem aumentar os efeitos da insulina. Precauções com: virilização (voz grave, hirsutismo, acne, alargamento da genitália) que é comum e pode ser irreversível mesmo com a descontinuidade do uso; irregularidades menstruais, incluindo amenorréia; a insulina ou dose do agente hipoglicemiante oral devem ser ajustados; pode ocorrer supressão dos fatores de coagulação II, V, VII e X; hepatite colestática, hepatite peliósica, tumores de fígado e alterações no lipídeo sanguíneo que causam riscos de aterosclerose (ALTER, 2002b). Outros efeitos secundários muito comuns são a aceleração do ritmo de crescimento e o aumento da massa muscular. Deve-se realizar o monitoramento da função hepática, incluindo a alfafetoproteína e ecografia (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

Disceratose Congênita: caracterizada por fragilidade cromossômica, estágio de pré-leucemia e mielodisplasia.

Eritropoetina: hormônio natural secretado pelos rins que atua na medula óssea para estimular a formação de hemáceas. É somente indicada para os pacientes que possuem concentração endógena menor do que 500 ul/ml.

G-CSF: glicoproteína, estimulante hematopoiético. Nomes comerciais: Filgrastima® e Neupogen®.

Globulina antitimocítica (ATG): anticorpo policlonal de ação imunossupressora indicado no tratamento da DECH.

Lipodistrofia: desordem degenerativa do tecido adiposo.

Macrocitose: presença de macrócitos no sangue, o que provoca um desvio para a direita da curva de Price-Jones.

Método de Jamshidi: método utilizado em biópsia da medula óssea para o diagnóstico de doenças hematológicas ou metastáticas. Consiste na utilização de

agulha, desenvolvida por Jamshidi em 1971, menos traumática e mais confortável para o manuseio, com obtenção de boa quantidade de material medular e preservação do fragmento.

Neurofibromatose: doença autossômica dominante com expressão variável, também chamada de doença de Von Recklinghausen. Suas manifestações compreendem alterações cutâneas como as chamadas manchas de café com leite que aumentam em tamanho e número com a idade, sardas axilares, nódulos cutâneos e subcutâneos que aparecem na idade escolar.

Oximetolona: andrógeno 17-beta-hidroxilado. Nomes comerciais: Hemogenin®, Anadrol 50®. Dose recomendada: 2-5mg/kg/dia, via oral, intercalado com prednisona, administrado 5-10mg/dia. O uso está indicado quando o número de plaquetas é maior que 30.000 e/ou os níveis de Hb > 7mg/dl, e deve ser administrado antes que sejam necessárias transfusões sangüíneas. As principais contra-indicações são hipersensibilidade, câncer prostático, desenvolvimento de mama em homens, câncer de mama metastático com hipercalcemia, nefrose ou fase nefrótica da nefrite, gravidez ou suspeita, doença hepática severa. Podem ocorrer interações, tais como: aumentar a sensibilidade aos anticoagulantes (a dose do anticoagulante deve ser diminuída para manter o nível terapêutico desejado) e pode aumentar os efeitos da insulina. As conseqüências do uso incluem a virilização (voz grave, hirsutismo, acne, alargamento da genitália) e pode ser irreversível mesmo com a descontinuidade do uso; irregularidades menstruais, incluindo amenorréia; a dose da insulina ou do agente hipoglicemiante oral devem ser ajustadas; pode ocorrer supressão dos fatores de coagulação II, V, VII e X; hepatite colestática, hepatite peliósica, tumores de fígado e alterações no lipídeo sangüíneo que causam risco de aterosclerose (ALTER, 2002b).

Pérolas de esmalte: esmalte ectópico projetado na superfície radicular. Excrecência não-neoplásica algumas vezes encontrada na bifurcação de um dente multirradicular em sua superfície radicular, que pode ser composto por esmalte, ou com núcleos de dentina e polpa.

Poiquilocitose: variação quanto à forma das hemácias.

Síndrome de Bloom: doença autossômica recessiva caracterizada por eritema teleangiectásico na face, fotossensibilidade, deficiência de crescimento e outras anomalias.

Síndrome de Dubowitz: anomalias congênitas múltiplas, atraso mental e de crescimento, imunodeficiências (que predispõem a alergias e eczema), neoplasias hematológicas, neuroblastoma e microcefalia.

Síndrome de Holt-Oram: síndrome de herança autossômica dominante caracterizada por cardiopatia de gravidade diversa e malformações das articulações superiores.

Síndrome Nijmegen: doença autossômica recessiva com alterações imunológicas, citogenéticas e sensibilidade aumentada a radiações assim como a Ataxia Teleangiectasia. As características fenotípicas incluem fácies de pássaro e microcefalia.

Síndrome de Papillon Lefèvre: doença autossômica recessiva que caracteriza-se por hiperqueratose palmo-plantar e doença periodontal severa.

Síndrome de Pearson: disfunção da medula óssea, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Os pacientes apresentam má absorção alimentar e falência pancreática.

Síndrome de Rothmund-Thomson: doença autossômica recessiva rara predominante no sexo feminino, caracterizada por microcefalia, cataratas, ausência ou escassez de cabelos, extremidades curtas, mãos pequenas, sindactilia e outras manifestações.

Síndrome de Seckel: desordem autossômica recessiva caracterizada por baixa estatura, retardo mental, orelhas displásicas, assimetria facial e outras.

Síndrome de Shwachman-Diamond: insuficiência pancreática exócrina com neutropenia que pode evoluir para aplasia medular e leucemia.

Síndrome de Werner: doença autossômica recessiva caracterizada por envelhecimento precoce, adultos jovens apresentam catarata, pele fina, cabelos ralos e espessamento do tecido subcutâneo.

Taurodontia: aumento do corpo e da câmara pulpar de um dente multirradicular, com deslocamento apical do assoalho pulpar e bifurcação das raízes.

Ubiquitina: é uma proteína de 85 KDa, presente em todas as células eucarióticas, que possui um importante papel na marcação de proteínas para a destruição. A degradação programada é importante na regulação da concentração de determinadas enzimas, na remoção de proteínas anormais e daquelas que sofreram danos ou foram indesejavelmente modificadas.

Ubiquitinação: apoptose, degradação celular.

Xeroderma Pigmentoso: doença autossômica recessiva caracterizada por incapacidade hereditária de reparar os danos causados no DNA pela luz ultravioleta.

REFERÊNCIAS²

1. ADELFAK, C. et al. Accelerated telomere shortening in Fanconi anemia fibroblasts – a longitudinal study. **FEBS Lett**, Heidelberg, v.506, n.1, p.22-6, 28/Set. 2001.
2. AINAMO, J. Epidemiology of periodontal disease. In: Lindhe, J. Ed **Textobook of Clinical Periodontology**. Copenhagen: Munksgard, pp. 70-91, 1989.
3. ALTAY, C. et al. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia) Hacettepe experience. **Clin. Genet.**, Copenhagen, v.51, p. 296-302, 1997.
4. ALTER, B. P. et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. **Br. J. Haematol.**, London, v. 77, p. 410-418, 1991.
5. ALTER, B. P. Fanconi's anemia. Current concepts. **Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, Hagerstown, v.14, p.170-176, 1992.
6. ALTER, B. P. Annotation Fanconi's Anaemia and its variability. **Br. J. Haematol.**, London, v.85, p.9-14, 1993.
7. ALTER, B. P. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. **Radiother. Oncol.**, Amsterdam, v. 62, n. 3, p. 345-7, mar, 2002 (a).
8. ALTER, B. P. **Fanconi's Anemia**. Disponível em: <www.emedicine.com> Acesso em: 26 Fev. 2002 (b).
9. ALTER, B. P et al. Cancer in Fanconi anemia. **Blood**, New York, v.101, n.5, p.2072-2073, 2003.

² UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Normas para apresentação de documentos científicos. Curitiba, 2002.

10. ANDRADE COELHO, D. et al. Anemia de Fanconi: presentación de un caso. **Col. Med. Estado Táchira**, San Cristóbal, v.7, n.1, p.55-7, Jun. 1998.
11. BERNÁLDEZ RÍOS, R. et al. Anemia de Falconi. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.**, México D. F., v.42, n.7, p.435-9, Jul. 1985.
12. BRENNAN, M. T. et al. Oral manifestations on patients with aplastic anemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** St Louis, v.92, n.5, P.503-508, nov, 2001.
13. CARRANZA, F. A.; NEWMAN, M.G. **Periodontia Clinica** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
14. CASTRO, A. L. et al. **Estomatología.** 3 ed. São Paulo: Editora Santos, 2000. p.1-17.
15. CONTRERAS, A.; SLOTS, J. Herpesviruses in human periodontal disease. **J. Periodont. Res.**, Munksgaard, v. 35, p.3-16, 2000.
16. CUROTTO, B. et al. Diagnóstico diferencial de síndromes de hipoplasia asociada a malformación de extremidades. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v.53, n.5, p.447-55, 1982.
17. DAZA, N. E.; CASAS, M.; RUEDA, R. Anemia de Falconi. **Acta Med. Colomb.**, Bogotá, v.15, n.1, p.64-8, Jan.-Fev. 1990.
18. D'ANDREA, A. D.; GROMPE, M. Molecular Biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. **Blood**, New York, v.90, p.1725-1736, 1997.
19. DIGWEED, M. Molecular Basis of Fanconi's anemia. **Klin. Padiatr.**, Stuttgart, v. 21, n. 4, p. 192-7, 1999.

20. DOKAL, I. The inherited bone marrow failure syndromes: Fanconi anemia, Dyskeratosis congenita and Diamond-Blackfan anemia. **Rev. Clin. Exp. Hematol.**, CIDADE, v.4, n.3, sep., 2000.
21. DOS SANTOS, C.C.; GAVISH, H.; BUCHWALD, M. Fanconi anemia revisited: old ideas and new advances, **Stem Cells**, Washington, v.12, p. 142-53, 1994.
22. ENGEL, J. D.; RUSKIN, J. D.; TU, H. K. Hematologic management of a patient with Fanconi's Anemia undergoing bone grafting and implant surgery. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Oxford, v.50, p.288-292, 1992.
23. ESMER, M. C. et al. Anemia de Fanconi. Informe de un caso con diabetes mellitus y hipogonadismo y revisión de criterios diagnósticos. **Rev. Mex. Patol. Clin.**, México, v.45, n.2, p.95-9, Abr-Jun, 1998.
24. FAIVRE, L. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. **Blood**, New York, v. 96, n.13, p.4064-70, dec 15, 2000.
25. FARMAN, A.G.; KATZ, J. Florid focal epithelial hyperplasia in Fanconi's syndrome. **Br. J. Oral Surg.**, London, v.16, n.3, p.207-11, 1979.
26. FRIAS, S. et al. Efecto de la adición de medios condicionados sobre la respuesta de los linfocitos de anemia de Fanconi a la mitomicina-C. **Rev. Invest. Clin.**, México, v. 44, n.4, p. 519-24, out-dez, 1992.
27. GATTI, R. A. The inherited basis of Human Radiosensitivity. **Acta Oncologica**, Uppsala, v.40, n.6, p.702-12, nov, 2001.
28. GLUCKMAN, E. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. **Blood**, New York, v.86, p.2856-2862, 1995.

29. HENDERSON, C. W. Gene Therapy May Hold Promise for Phenotypic Correction. **Blood Weekly**, Kirkland, p. 6, mar, 2000.
30. JANSISYANONT, P.; PAZOKI, A.; ORD, R.A. Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi's anemia. **J. Oral Maxillofac. Surg**, Kidlington, Oxford, v.58, n.12, p.1454-7, 2000.
31. JOHO, J. P.; MARECHAUX, S.C. Microdontia: a specific tooth anomaly: report of case. **J. Dent. Child.**, Chicago, v.46, n.6, p.486-6, nov/dec, 1979.
32. KAPLAN, M. J. et al. Squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient: Fanconi's anemia. **Laryngoscope**, Pittsburgh, v.95, p.771-775, 1985.
33. KENNEDY, A. W.; HART, W.R. Multiple squamous cell carcinoma in Fanconi's anemia. **Cancer**, Filadélfia, v.50, p.811-14, 1982.
34. KERVILER, E. et al. The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia, **Clin. Radiol.**, London, v.55, p.340-345, 2000.
35. KUTLER, D. I. et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with fanconi anemia. **Arch. Otolaringol. - Head & Neck Surg.**, Chicago, v.129, n.1, p.106-13, jan. 2003a.
36. KUTLER, D. I. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). **Blood**, New York, v. 101, n.4, p.1249-1256, 15 feb, 2003b.
37. LANGLAND, O. E.; LANGLAIS, R. P. **Princípios do diagnóstico por imagem em Odontologia**. São Paulo : Livraria Santos, 2002.

38. LAU, K.K.; BEDI, R.; O'DONNELL, D. A case of Fanconi syndrome with associated hypodontia. **Br. Dent. J.**, London, v.165, p.292-294, 1988.
39. LEVITUS, F. C. et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. **Blood**, New York, v.103, n.7, p.2498-2503, 2004.
40. LINARES, M. et al. Hepatocellular carcinoma and squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi's anemia. **Ann. Hematol.**, New York, v.63, n.1, p.54-55, 1991.
41. LOWY, D. R.; GILLISON, M. L. A new link between Fanconi Anemia and Human Papillomavirus – associated malignancies. **J. Natl. Cancer Inst.**, Oxford, v.95, n.22, p.1648-1650, nov., 2003.
42. MAGDALENA, N. I. R. Anemia de Fanconi. In: Carakushansky, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 363-373.
43. MARBLE, M. Hematopoietic Gene Transfer. **Cancer Weekly Plus**, Vancouver, p. 35, oct, 1997.
44. MITELMAN, F. Chromosomes, genes and cancer. **Cancer Clin. Trials**, New York, v. 44, p.133-135, 1994.
45. MONDOVITS, B. et al. Fanconi's anemia and molecular biology research. **Arch. Pediatr.**, Paris, v. 8, n. 8, p. 853-60, aug, 2001.
46. MORISAKI, I.; ABE, K.; SOBUE, S. Orofacial manifestations in a child with Fanconi's syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.68, n.2, p.171-4, aug, 1989.

47. NAVARRETE CADENA, C.; GUEVARA YAÑES, R.; SALAMANCA GÓMEZ, F. Anemia de Fanconi: a propósito de un paciente. **Rev. Mex. Patol. Clin**, México, v.40, n.1, p.14-8, jan-mar, 1993.
48. NEVILLE, B. W. et al. **Patología Oral e Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
49. NISBET-BROWN, N. Fanconi anemia: now we are 11. **Blood**, New York, v.103, n. 7, p.2435, april, 2004.
50. NOWZARI, H. et al. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's Anemia. A case report. **J. Periodontol**, New York, v.72, n.11, p.1601-06, nov, 2001.
51. OGILVIE, P.; HOFFMAN U. B.; BROCKER, E. B.; HAMM, H. Skin manifestations of Fanconi anemia. **Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologi, und verwandte Gebiete**, New York, v. 53, n. 4, p. 253-7, apr, 2002.
52. OKSUZOGLU, B.; YALÇUN, S. Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi Anemia: a case report and review of the literature. **Ann. Hematol.**, New York, v.81, p.294-298, may, 2002.
53. OLIVEIRA, H. P. de. **Hematologia Clínica**. 3ª Ed., São Paulo: Livraria Atheneu, 1990.
54. OLIVEIRA, I. C. S.; HAUFF, S. D. Anemia de Fanconi: a importância do diagnóstico precoce. **Arq. Cat. Med.**, Florianópolis, v.25, n.3, p.242-6, jul/set, 1996.

- 55.OPINYA, G. N.; KAIMENYI, J. T.; MEME, J. S. Oral findings in Fanconi's Anemia. A case report. **J. Periodontol.**, New York, v.59, n.7, p.461-3, jul, 1988.
- 56.OTAN, F. et al. Recurrent aphtous ulcers gin Fanconi's anaemia: a case report. **Int. J. Paediatr. Dent.**, Oxford, v.14, n.3, p.214-217, may, 2004.
- 57.PASQUINI, R. Transplante de Medula óssea em anemias aplásticas/ Bone marrow transplantation for aplastic anemia. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.33, n.3, p.219-31, jul/set, 2000.
- 58.PASQUINI, R. et al. Carcinoma de células escamosas em língua pós-transplante de medula óssea por Anemia de Fanconi. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v.25, n.4, p.239-246, 2003.
- 59.PASQUINI, R., ZANIS- NETO, J. Anemia de Fanconi. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P., PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e prática**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001.
- 60.PEREIRA, M. G. **Epidemiologia Teoria e Prática**. 2º reimpressão. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- 61.ROSENBERG, P. S. et al. Risk of Head and Neck Squamous Cell Cancer and Death in Transplanted and Untransplanted Patients with Fanconi Anemia. **Blood**, New York, v.104, n.4, p. 909, aug, 2004.
- 62.ROSSELLI, F. et al. Abnormal lymphokine production: a novel feature of the genetic disease Fanconi anemia II. In vitro and in vivo spontaneous overproduction of tumor necrosis factor α . **Blood**, New York, v.83, n.5, p.1216-25, 1994.

63. ROXO, P. Jr. et al. Allergic and immunologic parameters with Fanconi's anemia. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, Basel, v.125, n.4, p.349-55, aug, 2001.
64. SAGASETA DE ILURDOZ, M. et al. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. **An. Sist. Sanit. Navar.**, Pamplona, v.26, n.1, jan-apr, 2003.
65. SCHOFIELD, I. D. F.; ABBOT, W. G. Review of Aplastic Anaemia and report of a rare case (Fanconi type) **JCDA**, Toronto, v.3, p.106-108, 1978.
66. SCHOFIELD, I. D. F.; WORTH, A. T. Malignant mucosal change in Fanconi's anemia. **J. Oral Surg**, Chicago, v.38, p.619-22, aug, 1980.
67. SCIMECA, P. G.; JAMES-HERRY, A. G.; WEINBLATT, M. E. Atypical PFAPA Syndrome (Periodic fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) in a young girl with Fanconi Anemia. **J. Pediatr. Hematol/Oncol.**, Hagerstown, v.18, n.2, may, p.159-161, 1996.
68. SILVA, A.A.G. **Manifestações estomatológicas em pacientes receptores de transplante renal sob terapia imunossupressora.** Porto Alegre: PUCRS Faculdade de Odontologia, 1997. 131p. Tese (Doutorado em Estomatologia). Faculdade de Odontologia, PUCRS, 1997 (a).
69. SILVA, P. **Farmacologia** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002 (b).
70. SOCIE, G. et al. Squamous cell carcinoma after allogenic bone marrow transplantation for aplastic anemia – further evidence of a multistep process. **Transplantation**, Baltimore, v.66 n.5, p.667-70. In: Herpes Virus Weekly, nov, 1998.
71. SOMERS, G. R. et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in a child with Fanconi Anemia: a case report and review of literature. **Pediat. Pathol. Laborat. Med.**, Washington, v.15, p.597-607, 1995.

72. UNAL, S. et al. Five Fanconi anemia patients with unusual organ pathologies. **Am. J. Hematol.**, New York, v.77, n.1, p.50-4, sep., 2004.
73. VENKITARAMAN, A. R. Connecting Fanconi's anaemia to breast cancer predisposition. **Lancet**, Minneapolis, v.360, n.9343, p.1344, 2002.
74. WANG, X.; D'ANDREA, A. D. The interplay of Fanconi anemia proteins in the DNA damage response. **DNA Repair**, Amsterdam, v.3, n.8, p.1063-9, aug-sep, 2004.
75. YALMAN, N. et al. Immunologic parameters and serum interleukin-12 levels in patients with Fanconi Anemia. **Br. J. Haematol.**, London, v.102, n.1, p.45, jul., 1998.
76. YALMAN, N. et al. The effect of bone marrow transplantation on systemic and oral health in Fanconi's aplastic anemia. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, Birmingham, v.25, n.4, p.329-332, 2001.
77. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P., PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e pratica**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001.
78. ZANIS NETO, J. **Transplante de medula óssea em anemia de Fanconi escalonando doses decrescentes de ciclofosfamida**. Curitiba, 1999.128p. Tese – Universidade Federal do Paraná.

APÊNDICE 1

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: Estudo das manifestações estomatológicas e radiográficas em pacientes portadores de Anemia de Fanconi.

PROTOCOLO Nº:

INVESTIGADOR: Dra. Marina de Oliveira Ribas.

ENDEREÇO: Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Rua Imaculada Conceição nº 1155 – Prado Velho
80215-910 Curitiba- PR

INTRODUÇÃO

As informações que seguem neste consentimento servem a você e seus familiares para que seja entendido o propósito e a importância deste estudo para você mesmo e outras crianças portadoras de Anemia de Fanconi.

Sua participação é espontânea, ou seja, por vontade própria e de seus responsáveis.

Toda e qualquer dúvida ou pergunta deve ser feita para que possamos fazer os esclarecimentos necessários sobre a pesquisa e sobre sua participação nela. Os responsáveis por este estudo estarão sempre prontos a esclarecer dúvidas sobre a doença, portanto, é importante que você leia as informações a seguir com muita atenção para que tudo seja entendido.

FINALIDADE DO ESTUDO

O propósito deste estudo consiste em estudar os protocolos de tratamentos que os pacientes como você recebem e comparar com os problemas bucais que possam ocorrer na boca decorrentes do tratamento e os próprios a doença. Como você pode perceber e sentir, algumas manifestações vêm ocorrendo em sua boca desde o início da sua doença, algumas vezes mesmo antes de você saber que a possuía.

Estaremos avaliando todas as reações do tratamento adotado e da própria doença que estão ocorrendo na sua boca. Isto poderá nos direcionar quanto às medidas que poderão ser tomadas para amenizar ou até mesmo diminuir alguns sinais e sintomas desagradáveis que você vem sentindo.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS:

Esta pesquisa busca identificar as lesões que podem ocorrer em sua boca. Portanto serão examinadas 30 a 60 crianças portadoras de Anemia de Fanconi hospedadas na Associação Paranaense de Apoio a Criança com Neoplasia e que estão recebendo tratamento hematológico no Hospital de Clínicas.

No primeiro contato com a equipe responsável por este estudo, você será questionado sobre seus dados pessoais como idade, sexo e naturalidade. Ainda, sobre seu estado de saúde e de seus familiares para investigarmos sua história médica. Dados sobre sua doença como a fase na qual encontra-se, o tratamento ao qual você está sendo submetido e o uso de medicamentos, também será necessário ser obtido. A seguir será realizado um exame clínico intrabucal para verificarmos as lesões ou manifestações que podem estar ocorrendo. Dados como o local, a forma, o tamanho e outros deverão ser anotados em uma ficha que se referirá apenas a você.

Você será examinado com o uso de luvas descartáveis e seguindo as normas de biossegurança vigentes e determinadas pela Vigilância Sanitária.

Poderá ser necessário realizar exames radiográficos, fotografias, modelos, desenhos ou exames laboratoriais sem que você seja prejudicado de forma alguma.

DESCRIÇÃO DE RISCOS

Este estudo não oferece risco algum a você nem a seus familiares, visto que não haverá nenhuma intervenção clínica ou cirúrgica odontológica sem a devida autorização do Serviço de Hematologia.

BENEFÍCIOS POSSÍVEIS AOS PARTICIPANTES

Sua participação neste estudo fornecerá informações importantes sobre as manifestações da Anemia de Fanconi na boca, portanto conheceremos melhor esta doença. E com isto poderão ser aplicados ou melhorados os tratamentos para as lesões bucais pertinentes ao tratamento e as da própria doença.

CUSTOS

Você ou seus familiares estão isentos de qualquer custo dos exames, fotografias ou de outros procedimentos que possam ser realizados durante a pesquisa. E de modo algum não serão prejudicados financeiramente.

PARTICIPAÇÃO

Qualquer dúvida ou esclarecimento você poderá tirar mesmo durante a pesquisa com a Dra. Marina de Oliveira Ribas.

Sua participação é voluntária e você poderá se recusar a participar em qualquer momento se assim quiser. Nenhum prejuízo ocorrerá a você ou a seus familiares.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu _____, (pai / mãe / tutor) de _____, li atentamente e entendi todas as informações contidas neste esclarecimento sobre a participação de meu filho (a) neste estudo. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas assim como, a importância da participação do meu filho neste estudo. Recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento informado.

Concordo com a participação de meu filho neste estudo sem que nenhum prejuízo seja causado a ele ou aos familiares. Tenho total conhecimento também que nenhum ônus nos será cobrado.

Neste consentimento dou pleno direito para uso a favor do ensino e da divulgação em periódicos científicos sem a divulgação da identidade do meu filho (a), respeitando o código de ética.

Assinatura do Pai ou Mãe / Tutor legal
assinatura

Data / Hora da

Nome em letra de forma do Pai ou Mãe / Tutor legal

Parentesco

Nome em letra de forma do Paciente

Assinatura do Paciente do estudo (se apropriado)

Data da assinatura

Assinatura da Pessoa que Administra este Consentimento

Data da assinatura

Nome em letra de forma da pessoa que administra este Consentimento.

APÊNDICE 3

FICHA CLÍNICA

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES
PORTADORES DE ANEMIA DE FANCONI**

DATA _____

AMOSTRA _____



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS – GRADUAÇÃO
MESTRADO DE ESTOMATOLOGIA

ORIENTADORA: Profª Dra. Marina de Oliveira Ribas

MESTRANDA: Melissa Rodrigues de Araujo

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE :

Nome.....
Idade : anos (...../...../.....) Sexo M F Cor: Melanoderma Feoderma
 Leucoderma Xantoderma
Estado civil : Solteiro Casado Outro
Profissão:.....Escolaridade.....
Naturalidade:Procedência:.....
Endereço :
..... Fone :
Nome do acompanhante:.....

HISTÓRIA MÉDICA :

1. Qual tratamento está realizando e há quanto tempo?
.....
.....
2. Está tomando algum medicamento? S N Quais ?
.....
3. Como pode descrever seu estado geral de saúde Bom Razoável Ruim
4. Possui alguma outra doença? S N Qual ?
.....
5. Como você descobriu que era portador da Anemia de Fanconi ? Há quanto tempo ?
.....
.....
.....
6. Tempo de tratamento:
7. Hospital de atendimento:
8. Pessoas com AF na família? S N Quem ?
9. Casamento Consangüíneo? S N
10. Há quanto tempo está sem ingerir nada (exceto água) ?

11. História familiar:

- Diabetes Cardiopatias Doença reumática Neoplasias Doença hemorrágica
 Alergias Doença nervosa Doença renal Outras
-
-

12. Possui ou possuiu alguma das seguintes alterações? **P: Passado****A: Presente ao exame**

N	P	A	Anormalidades esqueléticas	mãos	pés	dedos	coluna
			Anormalidades SNC	microcefalia	retardo	aprendizado	desenvolvimento
			Hiperpigmentação cutânea	pescoço	axilas	tronco	genitais
			Hipopigmentação cutânea	pescoço	axilas	tronco	genitais
			Alterações vasculares	petéquias	hematomas	hemorragia	hemoptise
			Anomalias oculares	microftalmia	prega ineter	pálpebras	estrabismo / hipertelorismo
			Anomalias auriculares	surdez	deformidade		

N	P	A	Palidez
			Atraso crescimento
			Anomalia gastro intestinal
			Hemorragias
			Astenia
			Anomalias renais
			Anomalias cardiopulmonares
			Anomalias genitourinárias
			Alterações sangüíneas
			Leucemia
			Tumores sólidos
			Infecções secundárias
			Não apresenta anormalidades
			Outras

13. Está fazendo algum dos seguintes tratamentos?

NÃO	P	A	TERAPIA	DOSE, FREQUÊNCIA, etc
			Não iniciou nenhum tratamento	
			Transfusões sangüíneas	
			Terapia com andrógenos	
			Terapia com esteróides	
			Exames hematológicos de controle	
			Exames anuais de medula óssea (controle)	
			Outros	

HISTÓRIA BUCO DENTÁRIA:

Higiene Bucal	Fio dental	Escova	Colutório	
Frequência	Fio dental	Escova	Colutório	
Ardência bucal	Sim	Não	Raro	
Lesão face	Anterior	Atual	Nunca	
Lesão mucosa	Anterior	Atual	Nunca	
Trauma face	Sim	Não	Não lembra	
Trauma dentes	Sim	Não	Não lembra	

MÃOS

Anomalias mãos	Sim	Não	D	E	Observações
Sindactília					
Agenesia Polegar					
Polegar Duplo					
Hipoplasia do Polegar					
Operada					
Outras alterações					

EXAME DA FACE:

Facies	Sim	Não	Observações
Palidez			
Excesso de pêlos			
Implantação cabelo			
Lua cheia			
Assimetria facial			
Lesões			
Estrabismo			
Prega Intercantal			
Hipertelorismo			
Pigmentações Melânicas			

EXAME INTRABUCAL:

Higiene Bucal		boa		razoável		péssima
Halitose		boa		razoável		péssima

GENGIVA:

		Gengiva - cor, forma, volume	
		Sangramento - espontâneo, provocado	
		Biofilme dental - supra , sub gengival	
		Gengivite - localizada, generalizada	
		Cálculo dentário - localizado, generalizado	
		Mobilidade dentária	
		Bolsas periodontais	

Manifestações Estomatológicas

Localização:

Tamanho:

Cor:

Forma:

Inserção:

Consistência:

Mobilidade:

Sinais secundários:

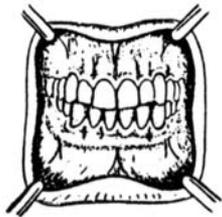
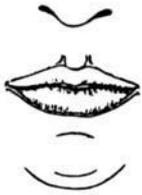
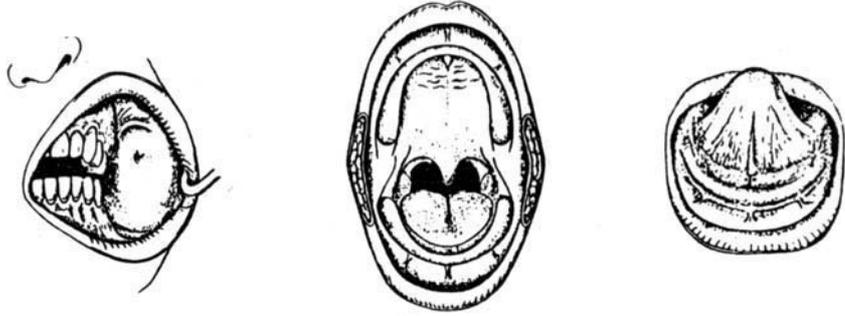
Fator etiológico:

Gânglios linfáticos

Outras lesões:

Diagnóstico Clínico: _____

DESENHOS ESQUEMÁTICOS:



ANEXO 1

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO APARELHO ORTHOPHOS CD

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO APARELHO ORTHOPHOS CD:

Gerador de raios X	Multipulso
Tubo de raios X	SR 90/15 FN
Tamanho do foco conforme IEC 336	0.6mm X 0.6 mm
Filtragem total	2.5mm AL
Tamanho do filme	15 X 30cm
Tensão do tubo	60 – 90 kV
Corrente do tubo	9 – 16 mA
Tempo de exposição	6,3 – 16,4 s (varia conforme programa/ paciente)
Tempo de rotação	18 – 45 s (varia conforme programa / paciente)
Tensão de alimentação	230V (50 – 60 Hz)
Resistência interna da rede	Max 0.8 ohm
Fusível	16^A (retardo)
Consumo de rede	2.8 KVA
Flutuação permissível de rede	+ 6%, –10%
Peso:	Bruto.....Líquido
Orthophos / Orthophos Plus	182130
Orthophos CD (adicionalmente)	98
	2419
Medidas da embalagem (cm)	160 X 73,5 X 117,5
Orthophos Plus	121 X 17,5 X 11
Orthophos CD	56,5 X 48 X 55,5