

DAYANE MARTINS ABRANTES

**Avaliação clínica e radiográfica das manifestações
bucomaxilofaciais em pacientes portadores de polipose
adenomatosa familiar e câncer colo-retal**

2009

DAYANE MARTINS ABRANTES

**Avaliação clínica e radiográfica das manifestações
bucomaxilofaciais em pacientes portadores de polipose
adenomatosa familiar e câncer colo-retal**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra

BRASÍLIA, 2009

Dedicatória

Aos meus amados pais, Paula e Antônio César, e à minha querida irmã, Fabiane, por todo desprendimento ao me apoiarem e compreenderem que minha ausência foi necessária para realização deste sonho.

Agradecimentos

A Deus por me dar a vida e me guiar.

À Prof^a. Dr^a. Eliete Neves da Silva Guerra pela atenção e dedicação ao me orientar neste trabalho e por confiar em mim.

Ao Prof. Dr. João Batista e a médica Silvana Marques do Serviço de Proctologia do Hospital Universitário de Brasília pelo apoio na seleção dos pacientes e no delineamento do estudo.

À Prof^a. Dr^a. Nilce Santos Melo, pela orientação e conselhos na Clínica de Estomatologia e no desenvolvimento da pesquisa.

Aos Professores André Ferreira Leite e Paulo Tadeu Figueiredo pela competência e por transmitirem tranqüilidade. Obrigada pelo apoio que recebi durante todo o curso de pós-graduação e pela interpretação radiográfica da pesquisa.

À minha amiga e colega de pesquisa Fabiana Tolentino de Almeida, pelo exemplo de organização e dedicação.

Aos funcionários da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília por toda ajuda na realização dos atendimentos.

Aos cirurgiões-dentistas Jussara Pereira de Araújo e Christiano Petra pela paciência e por compreenderem os motivos que levaram a me ausentar do trabalho.

A Bianca, Eduardo, Carlos Eduardo, Grasielle, Daniel, Paula, Thiago, Ana Paula, Rafael, Ludmilla, Giovana, Cláudio, Larissa, Juliana, Kelly e Giovanina, minha família do coração e que são fundamentais em minha vida.

Ao Prof. Dr. César Augusto Melo, pela cordial atenção no tratamento estatístico dos resultados.

Aos pacientes, meus maiores motivadores.

À Keila Karine Rodrigues que com seu otimismo e perseverança prova cada dia ser vitoriosa na luta pela sua vida e de sua família.

"Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende."

(Leonardo da Vinci)

Resumo

O Câncer Colo-retal (CRC) pode ser classificado em esporádico e familiar. O CRC esporádico é resultado da interação de mutações somáticas e fatores ambientais. O CRC familiar é definido como aquele que afeta vários membros de uma mesma família e em idades precoces. No grupo do CRC familiar estão a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e sua variante fenotípica, a Síndrome de Gardner, e o Câncer Colo-retal Hereditário Sem Polipose (HNPCC). Na literatura existem relatos da ocorrência de manifestações bucomaxilofaciais nos pacientes portadores de CRC familiar. Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar essas alterações pelo exame clínico e radiografia panorâmica da face em pacientes acompanhados pelo Serviço de Coloproctologia e encaminhados à Clínica de Estomatologia do Hospital Universitário de Brasília. Foram examinados 30 pacientes distribuídos em quatro grupos de estudo: grupo controle (13 pacientes), CRC esporádico (8 pacientes), HNPCC (3 pacientes) e FAP (6 pacientes). Ao todo foram 16 mulheres e 14 homens com média de idade de 47,16 anos. Com relação às alterações de tecido mole foram estudadas a presença e localização de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce). Dos casos de glândulas sebáceas intra-orais 53,32% ocorreram na mucosa ou semimucosa labial acometendo com maior frequência as mulheres em uma relação de 2:1. Os testes estatísticos não demonstraram associação entre a presença de glândulas sebáceas intra-orais e o tipo de doença quando comparada aos grupos estudados. As radiografias panorâmicas foram avaliadas segundo o método DPRS (*Dental Panoramic Score System*) proposto por Thakker e colaboradores (1995), por três especialistas em Radiologia que desconheciam a que grupo pertencia o paciente. Foram encontradas alterações significantes (escore ≥ 7) em 23,3% do total da amostra, destas, 85,71% ocorreram em homens. Dos pacientes do grupo FAP 83,33% apresentaram alterações significantes. As alterações ósseas encontradas com maior frequência foram as escleroses ósseas (52,94%). O teste qui-quadrado mostrou associação entre presença de alterações dento-ósseas significantes e a Polipose Adenomatosa Familiar quando comparada ao grupo controle e aos demais grupos de estudo. Concluímos que a presença de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) não está associada à ocorrência de Câncer Colo-retal na amostra estudada e que houve associação entre achados radiográficos e a Polipose Adenomatosa Familiar quando comparada aos demais grupos estudados.

Palavras Chaves: Câncer Colo-retal Familiar, Glândulas Sebáceas Intra-orais, Alterações Dento-ósseas.

Abstract

The colorectal cancer (CRC) can be classified as sporadic or familial. The sporadic CRC is a result of the interaction between somatic mutations and environmental factors. The familial CRC defined as the one that affects several members of the same family and at early age. In the group of the familial CRC are: Familial Adenomatous Polyposis (FAP) and its phenotypic variation, the Gardner syndrome and hereditary non polypomatous colorectal cancer (HNPCC). In the literature are available reports of the occurrence of bucomaxillofacial manifestation in patients with familial CRC. This study was carried out aiming to evaluate these alterations through the clinic examination and panoramic radiographics of the face in patients screened by the Proctology Service and referred to the Oral Medicine Clinic of the University Hospital of Brasília. Thirty patients were examined and distributed in four study groups: control group (13 patients), sporadic CRC (8 patients), HNPCC (3 patients) and FAP (6 patients). There were 16 female and 14 male and average age 47,16 years-old. In relation of soft tissues alterations the presence and site of intraoral sebaceous glands (Fordyce's granules) were studied. In the cases of intraoral sebaceous glands, 53,32% occurred in the labial mucosa or semi mucosa affecting more frequently the females in a proportion of 2:1. Statistic analysis did not demonstrate relation between the presence of intraoral sebaceous glands and the type of disease comparing to the study groups. The panoramic radiographics were evaluated with the DPRS (Dental Panoramic Score System) method that was proposed by Thakker et al. (1995). Significant alterations were found (score ≥ 7) in 23,3% of the entire sample, and between these, 85,71% occurred in male. The bone alterations found more frequently were bone sclerosis (52,94%). The qui-square test demonstrated relation between the presence of significant bone alterations and the Familial Adenomatous Polyposis ($p=0,001$), comparing to the control group. We conclude that the presence of intraoral sebaceous glands is not associate to the occurrence of the CRC in the studied sample and there were relation between radiographic founds and the Familial Adenomatous Polyposis when compared to the other studied groups.

Key-words: Familal Colorectal Cancer, Intraoral Sebaceous Glands, Dento-osseous Changes

Lista de Figuras

Figura 1. Imagem clínica de glândulas sebáceas em semimucosa labial.....	45
Figura 2. Imagem clínica de glândulas sebáceas em mucosa labial.....	45
Figura 3. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP.....	49
Figura 4. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP.....	49
Figura 5. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP.....	49

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para o HNPCC (Alonso et al., 2006).....	23
Tabela 2. Critério DPRS (<i>Dental Panoramic Radiograph Scores</i>) preconizado por Thakker et al. 1995).....	38
Tabela 3. Interpretação do DPRS (<i>Dental Panoramic Radiograph Scores</i>) Thakker et al. (1995).....	39
Tabela 4. Características clínicas dos pacientes com doença colo-retal.....	41
Tabela 5. Frequência de glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos.....	42
Tabela 6. Distribuição da frequência da localização das glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos.....	44
Tabela 7. Frequência de DPRS segundo idade.....	46
Tabela 8. Frequência de alterações dento – ósseas entre os grupos.....	47
Tabela 9. Frequência de DPRS final por grupo.....	47

Lista de abreviaturas e siglas

CRC = colorectal cancer

FAP = Familial Adenomatous Polyposis

HNPCC = Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer

DPRS = Dental panoramic radiograph scores

INCA = Instituto Nacional de Câncer

Gene MYH = mut Y homolog (E. coli)

AXIN2 = Axis inhibition protein 2

MSX1 = muscle segmente homeobox 1

PAX 9 = paired- box transcription factor

Wnt = wingless

APC = adenomatous poliposis coli

K RAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

DCC = deleted in colorectal carcinoma

p53 = tumour protein 53

DNA = desoxyribonucleic acid

MMR = mismatch repair gene

MSI = microsatellite instability

MLH1 = mut L homolog 1

PMS2 = postmitotic segregation increased 2

MSH2 = mut S homolog 2

c-myc = myelocytomatosis viral oncogene homolog

EB1 = MAPRE1 (microtubule associated protein)

Shh = sonic hedhog homolog

RER = erro de replicação

CIN = instabilidade cromossômica

HUB = Hospital Universitário de Brasília

Sumário

1. Introdução	13
2. Revisão de Literatura.....	17
2.1 Considerações gerais sobre câncer colo-retal familiar e esporádico.....	17
2.2 - Síndrome do Câncer Colo-retal Hereditário sem Pólipos (HNPCC) ou Síndrome de Lynch.....	20
2.3 - Polipose Adenomatosa Familiar (FAP).....	25
3. Proposição.....	32
3.1. Objetivo geral.....	32
3.2. Objetivos específicos.....	32
4. Pacientes e métodos.....	34
4.1 Pacientes.....	34
4.2 Critérios para estudo.....	35
4.2.1 Critérios de inclusão.....	35
4.2.2 Critérios de exclusão.....	35
4.3 Exame clínico.....	35
4.4 Exame radiográfico.....	36
4.5 Análise estatística.....	39
5. Resultados.....	41
5.1 Caracterização da amostra	41
5.2 Características clínicas das alterações de tecidos moles (glândulas sebáceas intra-orais – Grânulos de Fordyce).....	42
5.3 Características radiográficas.....	46

6. Discussão.....	51
6.1 Caracterização da amostra.....	51
6.2 Considerações referentes às alterações de tecido mole.....	53
6.3 Considerações referentes às alterações dento-ósseas.....	55
7. Conclusões.....	59
Referências Bibliográficas.....	61
Anexos.....	66

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

As Estimativas de Incidência de Câncer no Brasil para 2008, publicadas pelo INCA (2008), apontam o câncer colo-retal (CRC) como o 4º tumor maligno mais freqüente entre homens (12.490 casos novos) e 3º entre as mulheres (14.500 casos novos). A maior incidência de casos ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos, mas as possibilidades de desenvolvimento já aumentam a partir dos 40 anos. No Distrito Federal são esperados 360 novos casos ao ano, entre homens e mulheres. O câncer colo-retal quando detectado em seu estágio inicial possui grandes chances de cura, diminuindo a mortalidade associada ao tumor (INCA).

Sugere-se que cerca de 25% dos casos de câncer de cólon possuam uma tendência familiar, e outros 15% dos casos tem história familiar forte envolvendo parentes de primeiro e segundo grau. Cerca de 5% dos casos de câncer de cólon são resultados de mutações em genes únicos: como a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e a Síndrome de Lynch também conhecida como Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose (HNPCC) (Arnold et al., 2005; La Chapelle, 2004).

A HNPCC é a forma mais comum de neoplasia maligna hereditária que acomete o cólon e o reto. É uma síndrome autossômica dominante, com ocorrência concomitante ou não de neoplasias malignas endometriais, ovarianas, gástricas e do trato urinário (Strate e Syngal, 2005). O estudo de Felice e colaboradores (2005) mostra a ocorrência de um grande número de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) em pacientes com HNPCC.

A FAP é uma doença autossômica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento, nas segunda e terceira décadas de vida, de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon e no reto. Esses pólipos têm alta capacidade de transformação maligna o que ocorre em torno da terceira e quarta década de vida (Galiatsatos e Foulkes, 2006; Arnold et al., 2005; Strate e Syngal, 2004; Aggarwal et al., 2003). A FAP possui variantes como a Síndrome de Gardner, a

Síndrome de Turcot e a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (FAPA) (Strate e Syngal, 2005).

A tríade descrita por Gardner em 1953, composta por múltiplas lesões cutâneas, osteomas no complexo maxilomandibular e polipose intestinal, representa uma variante fenotípica da FAP, outras manifestações extra-cólon foram relatadas e acrescentadas à síndrome que recebeu o nome de seu primeiro pesquisador: a Síndrome de Gardner. Esta alteração é uma condição autossômica dominante com alta penetrância, apenas 20% dos casos representam mutações novas sem história familiar (Watne, 1997).

Dentre os achados clínicos da Síndrome de Gardner estão os osteomas, que se apresentam como áreas radiodensas, que lembram chumaços de algodão, localizando-se principalmente na região de ângulo de mandíbula, mas que podem afetar outras áreas como o crânio. A importância desse achado clínico deve-se ao fato destes tumores benignos precederem o surgimento dos sintomas clínicos da polipose intestinal. O grande agravante dessa síndrome é a presença de pólipos intestinais, que são adenomatosos e em 100% dos casos sofrem transformação maligna, originando adenocarcinomas intestinais (Watne, 1997).

Outras alterações extra-cólon foram acrescentadas à síndrome, tais como anormalidades dentárias, impactação dentária, alterações pigmentares da retina e tumores abdominais (Antoniades et al. 1987).

A identificação precoce das alterações extra-cólon é importante uma vez que ocorrem antes mesmo do desenvolvimento dos pólipos intestinais. O diagnóstico precoce permite ainda que sejam tomadas medidas de controle da doença e em caso de formação de pólipos pode ser indicada a colectomia profilática, antes que estes sofram transformação maligna piorando o prognóstico. Aggarwal e colaboradores (2003), descreveram a utilização e a eficiência da DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Scores*), como teste diagnóstico e

identificando alterações dentárias e ósseas em pacientes com alto risco para a FAP e suas variantes fenotípicas.

Com o objetivo de identificar as alterações bucomaxilofaciais foram avaliados pacientes portadores de CRC esporádico, HNPCC e FAP triados por colonoscopia e encaminhados pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília e encaminhados à Clínica de Estomatologia. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico e radiografia panorâmica que foram avaliadas pelo método DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) proposto por Thakker e colaboradores (1995).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. Revisão da Literatura

2.1 Considerações gerais sobre câncer colo-retal familiar e esporádico

O Câncer Colo-retal (CRC) é o terceiro tumor em frequência e o segundo em mortalidade nos países desenvolvidos. No Brasil é a quinta malignidade mais comum e a terceira em mortalidade em ambos os sexos. Existem dois tipos diferentes de CRC: câncer colo-retal familiar e o esporádico. O CRC esporádico é o resultado de interação de mutações somáticas e fatores ambientais e que ocorrem geralmente isolados na família e em pessoas de mais idade. O CRC familiar é definido como aquele que afeta vários membros de uma mesma família e provavelmente ocorre devido à exposição a alguns fatores ambientais ou a presença de baixa penetrância de mutação em genes susceptíveis. No entanto, a alta penetrância de mutações germinativas são encontradas no câncer hereditário. A presença destas mutações nas famílias envolvidas pode levar à ocorrência de cânceres múltiplos em idades precoces (Coura et al. , 2005; La Chapelle, 2004).

As malignidades colo-retais iniciam-se a partir de alterações genéticas, na maioria dos casos, essas mutações são somáticas (localizadas somente nas células tumorais), sem o envolvimento da linhagem germinativa, sendo assim, não possuem a capacidade de serem transferidas para as gerações futuras. Fatores genéticos bem como as influências ambientais colaboram para o desenvolvimento tumoral nas síndromes de câncer colo-retal mais comuns, observa-se também que o padrão de hereditariedade não são mendelianos. No entanto, nos casos de hereditariedade a mutação na linhagem germinativa resulta numa desordem autossômica dominante com uma extraordinária predileção pelo câncer colo-retal (Strate e Syngal, 2005).

Os casos em que as mutações são hereditárias representam cerca de 5 a 10 % de todos os cânceres, dentre esses, em 25% das famílias existe história de dois ou mais parentes em primeiro grau com a doença. Sugerindo a ação sinérgica de alterações poligênicas e fatores epigenéticos que conferem a estes indivíduos 1,5 a 2,5 vezes o risco de desenvolver a doença. As síndromes mais comuns que predispõe ao CRC são: a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e o Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose (HNPCC) com seus padrões clássicos de hereditariedade dominantes; e a Polipose Adenomatosa Familiar atenuada (FAP atenuada) com padrão de herança recessiva quando associada ao gene MYH. Apesar das diferentes formas de transmissão genética todos os tumores colo-retais resultam do acúmulo de alterações em genes que participam do controle da proliferação e morte celular (Alonso et al, 2006).

A caracterização da via de carcinogênese algumas vezes é difícil, por falta de informações da história familiar que permite diferenciar entre os tipos de câncer especialmente em famílias pequenas. É muito importante determinar a natureza hereditária da neoplasia intestinal. Cerca de 20% dos cânceres colo-retais apresentam um componente hereditário e é comum, nas síndromes, a ocorrência de mais de um tipo de câncer no paciente índice ou na família (Coura et al., 2005).

No início da década de 1990 foi lançada a hipótese de um modelo de estágios múltiplos para a carcinogênese colo-retal em que mutações no gene APC (*adenomatous polyposis coli*) são cruciais para o desenvolvimento do pólipó. Estima-se que são necessárias a presença de no mínimo 4 a 7 mutações acumuladas em genes diferentes, entre eles: K-RAS, DCC e p53, causando a progressão dos adenomas, através de estádios progressivos de transformação adenomatosa até o câncer colo-retal (Baker et al, 1990).

O gene APC aparece mutado em cerca de 70 a 80% dos tumores colo-retais e em cerca de 50% mostram mutações independentes na β -catenina, demonstrando o papel preponderante

da via Wnt sinalizadora para o controle da oncogenese colo-retal principalmente nos estágios iniciais (He et al., 1998).

As mutações no oncogene K-RAS acontecem num estágio adenomatoso mais avançado, afetam principalmente os códons 12 e 13 e foram encontrados em 405 dos tumores estudados. No 18q21 se situa o gene DCC com função ainda pouco esclarecida na carcinogênese. O p53 tem papel importante na proliferação celular e apoptose, sua mutação e subsequente sobre expressão protéica precedem a transformação maligna na maioria dos cânceres humanos e também no CRC (Ichii, 1993).

A minoria dos CRC esporádicos é diplóide e mostram alterações cromossômicas muito infreqüentes. Nestes se identificam múltiplas trocas em seqüências micro satélites quando comparadas com seqüências normais de DNA do indivíduo. Os micro satélites são seqüências cortadas de DNA (1-6 pares de bases) codificantes e não codificantes que são amplamente distribuídas ao longo do genoma. Sua estrutura repetitiva reproduz o deslizamento da polimerase durante a replicação, produzindo erros de emparelhamento e pequenos buracos ou asas que são corrigidos pelo sistema reparador de erros de replicação (MMR). Se o sistema reparador falhar, formam-se novos alelos nestes micro-satélites. A nomenclatura para o fenômeno é variada: instabilidade micro satélite (MSI) ou erro de replicação (RER) (Shashidharan et al., 1999).

A modificação epigenética é um mecanismo que também se tem revelado importante na carcinogênese colo-retal. A hipermetilação de slots CpG em regiões promotoras causa o silêncio transcritacional e reduz a expressão da proteína correspondente. Vários genes supressores de tumores como o p16 e MLH1 são inativados pela hipermetilação de seu promotor (Toyota et al., 1999).

Lengauer e colaboradores (1997) observaram uma estreita relação entre instabilidade genética e capacidade de metilação. Sugerindo que as anormalidades deste processo têm papel

iniciador no processo de segregação dos cromossomos nas células de câncer. Sugerem, ainda, que existem duas vias de instabilidade genética nos tumores. A primeira encontrada em 15% dos tumores e envolvem pontos de mutações, microdeleções e microinserções associadas a deficiência do gene MMR, a segunda ocorre em células sem deficiência no gene MMR e envolve perdas e ganhos em cromossomos. Erros de metilação causam disfunções mitóticas.

2.2 - Síndrome do Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose (HNPCC) ou Síndrome de Lynch

Em 1913, Aldred Warthen publicou os dados da família de uma costureira que o havia procurado por sua preocupação por vários membros da família ter falecido por câncer de intestino, útero e de estômago. Quando em 1964 o Dr H. T. Lynch teve conhecimento desta família apresentou o caso na Sociedade Americana de Genética Humana, descrevendo a doença como Síndrome de Lynch que mais tarde passou a ser denominada Síndrome do Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose ou HNPCC (OMIM 120435 E 120436).

Lynch e colaboradores (1985) classifica a doença em dois tipos, o tipo I (caracterizado pela ocorrência do tumor maligno somente no cólon) e o tipo II (com ocorrência de tumores extra colônicos, particularmente no estômago, endométrio, sistema biliar, pâncreas e trato urinário).

O HNPCC representa a forma mais comum de neoplasia maligna colo-retal hereditária. É uma síndrome autossômica dominante com alta penetrância, cerca de 80% a 90%, caracterizada pela ocorrência de tumores extra-cólon em vários membros de uma mesma família: endométrio, ovários, estômago, intestino delgado e cérebro (Arnold et al., 2005; Coura et al. , 2005; Strate e Syngal, 2005).

Mecklin (1987) investigou o risco relativo de desenvolver câncer colo-retal baseando-se na história médica pregressa de 468 pacientes com câncer colo-retal de um condado finlandês durante a década de 1970, observou que os pacientes que tinham história familiar de câncer colo-retal sem polipose possuíam risco relativo de 3,8 a 5,5% de desenvolver a doença dentro da população do condado. Observou, também, que 39% desses pacientes manifestaram a doença em idade inferior a 50 anos.

Aproximadamente 1 a 5% de todos os casos de CRC estão relacionados ao HNPCC. O risco de desenvolver câncer entre os portadores da mutação é de aproximadamente 80% aos 70 anos. A idade média de diagnóstico de CRC é de 45 anos, significativamente inferior quando comparadas com as formas esporádicas, observa-se maior risco de desenvolvimento de tumores extra-cólon sendo a incidência acumulada de câncer aos 70 anos de 82% de CRC, 60% de câncer de endométrio, 13% de câncer gástrico e 12% de ovários, 4% em outros órgãos (Aarnio et al., 1999).

Estudo envolvendo 127 indivíduos de uma família portadora da Síndrome de HNPCC revelou que o risco relativo de desenvolvimento de câncer de cólon e endométrio no grupo dos afetados é de 52,8% comparado com 6,9% para os agregados sem parentesco (Douglas et al., 2005).

Os pacientes portadores de HNPCC podem apresentar adenomas e carcinomas sebáceos, queratoacantomas múltiplos, hiperplasia sebácea na variação da síndrome conhecida como Muir-Torre. Outra variante é a síndrome de Turcot, cujo fenótipo responde a dois padrões genéticos diferentes: um com mutações no gene APC onde se observam CRC, adenomas colônicos e meduloblastomas; e outro com o MLH1 e PMS2 apresentando as mesmas neoplasias além de neoplasias malignas gliais (Hamilton et al., 1995).

Os adenocarcinomas de cólon no HNPCC têm uma tendência de padrão de crescimento sólido, são do tipo mucóide pobremente diferenciados, apresentam progressão

rápida, evoluindo de um microadenoma para adenocarcinoma em 2 a 3 anos em contraposição com os 8-10 anos que leva esse processo nos CRC esporádicos. Os tumores localizam-se preferencialmente no cólon proximal (Jass et al., 1994).

Os pacientes portadores da Síndrome de HNPCC pertencem a famílias com gerações sucessivas afetadas por CRC em idades precoces (média de 45 anos) e tumores extracolônicos. Indivíduos com um ou mais parentes em primeiro grau afetados pela síndrome apresentam 2 a 3 vezes mais risco de desenvolver a doença. No entanto, a interpretação da história familiar é limitada em pequenas famílias. A colonoscopia pode revelar a presença de pólipos adenomatosos que variam de 50 a 100 em número. Microscopicamente os adenomas tendem a ter mais vilosidades e apresentam mais displasias do que nos casos esporádicos, sugerindo atividade de carcinogênese intensa (Coura et al., 2005).

O critério de Amsterdam (1991) foi o primeiro guia de diagnóstico clínico do HNPCC. O critério foi desenvolvido em um encontro médico e trata-se de um guia baseado apenas nas características clínicas da doença. No entanto em 1998 o critério foi revisado, incluindo nos itens avaliados a presença de tumores extracolônicos. Com a descoberta dos genes envolvidos no HNPCC e a possibilidade de confirmar por testes genéticos os achados clínicos, foi desenvolvido o critério de Bethesda em 1997, que tem como objetivo determinar através de testes genéticos se um indivíduo possui ou não a síndrome quando não foi possível fazê-lo através dos critérios de Amsterdam. Em 2003 o guia Bethesda foi revisado (Tabela 1) (Alonso et al., 2006).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para o HNPCC (Alonso et al., 2006)

Amsterdam I

(Vasen, 1990)

Pelo menos 3 familiares afetados por CRC e;

- Duas gerações sucessivas afetadas.
- Um caso menor de 50 anos
- Polipose Adenomatosa Familiar excluída.

Amsterdam II

(Vasen, 1999)

Pelo menos 3 familiares afetados por CRC ou

outro tumor relacionado a síndrome da HNPCC

- Duas gerações sucessivas afetadas.
- Um caso menor que 50 anos.
- Polipose Adenomatosa Familiar excluída.

Bethesda (revisados)

(Umar, 2004)

-
- Idade menor que 50 anos.
 - Neoplasia HNPCC associada sincrônica ou metacrônica.
 - Patologia caracterizada por teste genético em pelo menos um menor de 60.
 - CRC em um ou mais parentes em 1º grau com tumor HNPCC, diagnosticados antes os 50 anos.
 - indivíduos com CRC com 2 ou mais parentes diagnosticados com CRC ou outro tumor HNPCC independente da idade de início.
-

Felice e colaboradores (2006) estudaram 15 indivíduos portadores da Síndrome HNPCC confirmados por testes genéticos e incluídos nos critérios de Amsterdam, 73,3% tinham CRC e 36,7% era acometido por outro tipo de câncer com média de idade de 41,5 anos ($DP \pm 14.1$), a instabilidade micro satélite (MSI) foi testada utilizando-se marcadores polimórficos e a presença de MSI foi considerada positiva quando 2 ou mais marcadores foram instáveis (presente em 10 dos 15 pacientes). As regiões promotoras e cada exon dos genes MLH1 e MSH2 foram ampliados e seqüenciados. Foram identificadas mutações no gene MMR em 53,5% dos casos. Quanto ao MLH1 foram encontradas mutações no Exon 3 (3 casos) e no Intron 6 (5 casos). A imunohistoquímica não detectou a proteína MLH1 em 4 pacientes. A avaliação clínica a presença de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) foi evidente em 86,7% contra 0,95% dos pacientes do grupo controle. A avaliação do risco relativo sugere maior susceptibilidade de desenvolvimento de glândulas sebáceas ectópicas nos portadores da síndrome. Os sítios mais acometidos nos pacientes portadores do HNPCC foram a gengiva inferior e mucosa vestibular, no grupo controle as regiões mais comumente afetadas foram a região retromolar e a semi mucosa labial superior. A diferença na proporção de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) foi mais significativa quando houve mutações no gene MMR.

Grânulos de Fordyce são glândulas sebáceas intra-orais, apresentam-se como máculas amareladas que representam lesões benignas comuns em pessoas adultas. A prevalência aumenta significativamente da infância (0,2%) para a idade adulta (0,97%), afeta mais homens (1,77%) do que mulheres (0,52%) (Daley, 1993).

A ocorrência concomitante de glândulas sebáceas intra-orais e doenças sistêmicas é pouco explorada, estudos apontam um aumento no tamanho e no número de glândulas sebáceas ectópicas devido a ativação da via de sinalização Hedhog, uma importante via de

sinalização crucial para o desenvolvimento animal e que esta sobre expressada em vários tipos de câncer (Allen, 2003).

2.3 - Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), foi descrita inicialmente por Sklifasowski em 1881, como uma doença hereditária autossômica dominante caracterizada pela formação de múltiplos pólipos adenomatosos que afeta um em cada 7000 nascidos vivos. Ambos os sexos são afetados igualmente. A penetrância é completa e pode chegar a desenvolver neoplasias se não houver intervenção precoce. Nas formas clássicas da FAP os pólipos afetam principalmente o intestino grosso nas segunda e terceira décadas de vida. Os pólipos podem sofrer transformação para adenomas que após acumular progressivas mutações ou ocorre a inativação do gene p53 levam a transformação maligna destas lesões. Pacientes portadores de FAP desenvolvem manifestações extra-cólon como lesões na retina, osteomas, pólipos duodenais ou estomacais, tumores desmóides ou tumores cerebrais (Arnold et al., 2005).

Segundo Galiatsatos e Foukes (2006) a inativação do gene APC localizado no cromossomo 5q21, constitui o passo inicial no desenvolvimento de câncer colo-retal em pacientes com FAP. A função principal desse gene é codificar uma proteína estrutural que quando alterada afeta a migração e adesão celular. O gene APC também é responsável pela estabilização dos microtubulos, o que promove a estabilidade dos cromossomos. Quando o gene é inativado ocorrem defeitos na mitose das células, levando à formação do câncer. Foram identificadas mutações no gene MYH em pacientes com neoplasias intestinais, nestes casos a síndrome manifesta-se com caráter autossômico recessivo (Al-Tassan et al., 2002).

O gene APC (*Adenomatous poliposis coli*), que ocupa o locus 5q21-q22, é responsável pela formação de um produto protéico final de 2.843 aminoácidos com um peso molecular de 311,8 KDa. Nessa seqüência encontra-se um domínio de mono-oligomerização na extremidade amino terminal que permite o gene APC a formação de monodímeros. A retenção dos aminoácidos 6 a 57 do APC é essencial para a formação e função de oligomerização. A região mais estudada esta contida entre os códonos 1020 a 1169, nas três repetições de 15 aminoácidos e nas 7 repetições de 20 aminoácidos, entre os códonos 1262 e 2033, que ligam e controlam a β -catenina através da fosforilação pela glucosintetasequinase 3 β (GSK3 β). A união da β -catenina a APC depende de pelo menos 3 das 7 repetições de 20 aminoácidos. A proteína do gene APC tem função supressora de tumor no cólon humano graças a seu papel desempenhado na via de sinalização Wnt. Na ausência deste sinal, a β -catenina se une a APC e a Axina num complexo que ativa a fosforilação mediada por GSK3 β , desta maneira a β -catenina fica disponível para posterior proteólise. Quando o receptor Wnt é ativado desencadeia uma cascata que impede a degradação da β -catenina, que se acumula no citoplasma, formando um complexo com o fator de transcrição LEF-1(Tcf- 4), que penetra no núcleo e ativa a transcrição de oncogenes como o c-myc e ciclina D1. Além disso, o gene APC pode exercer um papel indireto na apoptose de células do epitélio colônico podendo levar a ruptura da interação célula-célula (Fearnhead et al.,2001)

A extremidade terminal o gene APC também contém um sítio de união para a proteína EB1, essa proteína esta associada ao centrômero, ao fuso mitótico e às pontas distais dos microtúbulos, que estão implicados na busca e captura dos microtúbulos nos pólos celulares, e na estabilidade cromossômica em todos os estágios do ciclo celular. Essa região é responsável pela instabilidade cromossômica (CIN). O gene APC intervém na integridade do citoesqueleto mediado por actina, na adesão e migração celulares (Rehberg e Gräf, 2002).

Encontra-se descrita na literatura uma forma de FAP autossômica recessiva, cujo gene responsável é o homólogo humano de MutH do E. coli (MYH) um gene reparador-removedor de bases. O mecanismo de reparação e excisão de bases, uma DNA- glicogenase específica de adenina, elimina as adeninas inseridas erroneamente, emparelhadas com guaninas produzidas como consequência de lesão oxidativa no DNA (Sluspska et al., 1996).

Clinicamente a FAP manifesta-se na segunda e terceira décadas de vida. Na puberdade a transformação maligna pode ocorrer em 5% dos casos e 50% dos pacientes desenvolvem a transformação maligna aos 30 anos (Chimenos-Kürstner et al., 2005) O número e o tamanho dos pólipos aumentam com o tempo, podendo ser encontrados de 100 a 5000 pólipos. A polipose é mais comum no cólon descendente. O paciente pode apresentar diarreia, sangramento gastrointestinal e dor abdominal, muitos podem desenvolver neoplasias sem sintomatologia (Strate e Syngal, 2005).

O diagnóstico pode ser realizado através de testes genéticos em indivíduos com alto risco de desenvolvimento da FAP (Galiatsatos e Foukes, 2006; Arnold et al., 2005; Strate e Syngal, 2005; Aggarwal et al., 2003). Strate e Syngal (2005), citaram a sigmoidoscopia flexível como método de controle para os pacientes de alto risco, da puberdade a idade de 35 anos, o intervalo pode ser aumentado se não for detectado pólipos. Recomendam que seja realizada a colectomia profilática quando há detecção de pólipos.

Aggarwal e colaboradores (2003) descrevem a DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Scores*), que apresenta sensibilidade de 69% e especificidade de 100%, como teste diagnóstico em pacientes com alto risco para a polipose adenomatosa familiar e suas variantes fenotípicas. O DPRS basea-se no estudo das manifestações bucomaxilofaciais (natureza e extensão das alterações dento-ósseas) da doença. No estudo os autores observaram em 35% dos casos a presença de anormalidades dentárias (dentes supra numerários, odontomas, dentes

impactados e não inrrompidos) e cerca de 69% dos pacientes estudados tinham alterações ósseas (esclerose difusa associada as raízes dentárias, ilhas de osso denso e osteomas).

Outro achado importante descrito na literatura é a ocorrência de agenesia e oligodontia associadas ao gene AXIN 2. O gene AXIN 1 é expressado uniformemente durante o desenvolvimento, no entanto o AXIN2 é expressado em tecidos em estágio específico de desenvolvimento, como nos somites, arcos braquiais e brotos dos membros. AXIN2 é induzido pela via Wnt sinalizadora, sugerindo que a expressão do AXIN2 serve como um *feedback* regulador dessa via (Lami, 2004; Jho et al., 2002).

A agenesia de um ou mais dentes permanentes (hipodontia) é a malformação congênita mais comum em humanos. Mais de 20% da população tem ausência congênita de um ou mais 3º molares e mais de 5% têm ausência de outros dentes permanentes, sendo mais comum a agenesia dos 2º pré-molares e os incisivos laterais superiores. Os fatores genéticos que levam essa anomalia são desconhecidos. A oligodontia, definida como ausência congênita de seis ou mais dentes permanentes, sendo os terceiros molares excluídos, é relativamente rara e associada a síndromes multiorgânicas. Em oligodontias não síndrômicas as mutações nos fatores de transcrição MSX1 e PAX9 foram descritos na literatura, estudos com ratos mostram que o funcionamento normal nas vias sinalizadoras Shh e Wnt é necessário para o desenvolvimento normal da dentição (Vastards 2000; Arte 2001)

Estudo realizado por Lami (2004), buscou estabelecer a relação entre o gene AXIN2 com a agenesia dentária e a predisposição ao CRC. O diagnóstico de agenesia foi realizado através de exame clínico, radiográfico e entrevistas. Onze membros da família apresentavam agenesia de oito dentes permanentes em dois pacientes desenvolveram apenas três dentes. Dez membros foram submetidos a colonoscopia, sendo que 6 deles apresentavam neoplasias coloretais. A avaliação do material genômico dessas famílias revelou a presença de mutações no gene AXIN2 (Arg 656 Stop), presente em várias gerações da família.

A Síndrome de Gardner foi descrita pela primeira vez em 1953 sendo caracterizada, inicialmente, pela presença de pólipos intestinais, osteomas e múltiplas lesões cutâneas e subcutâneas. (Gardner e Richar, 1953). Desde então sua descrição mudou e foram adicionados à síndrome outros achados clínicos, tais como: anomalias dentárias, tumores abdominais e inúmeros tumores malignos (Butler et al., 2005; Tan et al. 2005; Woldenberg et al.,2005; Kay et al., 2004; Chimenos-Küstner , 2004; Hermann et al., 2003; Antoniades et al., 1987).

Atualmente a síndrome de Gardner é considerada uma doença distinta da FAP. No entanto se aceita que esta síndrome representa um dos espectros da FAP e cerca de 50% dos casos de FAP tem manifestações extra cólon, porém são subclínicas (Butler et al., 2005)

O padrão genético da síndrome de Gardner é autossômico dominante, com penetrância completa. O gene da FAP – síndrome de Gardner localiza-se numa pequena região do braço longo do cromossomo 5, referente ao locus da polipose adenomatosa (Fearnhead et al.,2001). Para Watne (1997) cerca de 20% dos casos representam mutações novas, sem história familiar relatada, os pólipos são adenomatosos e aproximadamente 100% dos casos sofrem transformação maligna.

As anormalidades esqueléticas mais comuns são os osteomas, que correspondem a um componente essencial da síndrome de Gardner. Esses tumores benignos normalmente aparecem durante a puberdade e precedem os sintomas dos pólipos intestinais. Os osteomas apresentam crescimento lento e contínuo e acometem com mais frequência a mandíbula (Takeuchi et al., 1993). Lew e colaboradores (1999) relatam a presença de osteomas também no córtex do crânio e nos seios paranasais.

Radiograficamente, os osteomas, apresentam-se em número de três a seis tumores, radiograficamente são observadas como áreas de radiodensidade aumentada que variam de um leve espessamento a massas grandes, que quando acometem a região de côndilo podem limitar a abertura de boca (Takeuchi et al., 1993). Histologicamente, foram descritas duas

variantes de osteomas, uma composta de osso compacto relativamente denso com tecido medular escasso. A outra forma consiste em trabéculas de osso lamelar ou osso esponjoso com espaços medulares e abundância de tecido fibro-adiposo. A atividade osteoblástica é comumente proeminente (Stewart, 2000).

As anomalias dentárias estão presentes em cerca de 30% dos pacientes, incluindo a ocorrência de dentes supranumerários, odontomas compostos, hipodontia, dentes com anormalidades morfológicas e impação dentária (Butler et al., 2005; Chimenos-Küstner et al., 2005; Tan et al., 2005).

A síndrome de Turcot apresenta as mesmas manifestações da FAP, porém caracteriza-se pelo desenvolvimento de malignidades no sistema nervoso central, incluindo meduloblastomas, astrocitomas e ependiomas. Aproximadamente 70% apresentam mutação no gene APC, uma pequena quantidade de pacientes apresentam mutações características do HNPCC (hMLH1 e hMSH2) (Strate e Syngal, 2005).

Pacientes com polipose atenuada desenvolvem menor quantidade de pólipos do que os encontrados na FAP típica, acima de 30 e abaixo de 100 pólipos. Os pólipos se desenvolvem na terceira década de vida. Os pólipos são encontrados preferencialmente no cólon proximal e o risco de transformação maligna é de 100%. Os pólipos também podem ser encontrados no trato gastrointestinal superior. Mutações nos genes MYH podem estar presentes, mas é necessário que ocorra mutações inativadoras nos dois alelos de células germinativas, caracterizando o padrão de hereditariedade autossômico recessivo (Sampson et al. 2003; Sieber et al. 2003).

3. PROPOSIÇÃO

3. Proposição

3.1. Objetivo geral

Avaliar as características clínicas e radiográficas das alterações bucomaxilofaciais em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar e câncer colo-retal.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever as principais características clínicas dos pacientes quanto à idade, ao gênero, à classificação dentro dos grupos de estudo (Controle, Câncer Colo-retal Esporádico, Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose e Polipose Adenomatosa Familiar).
- Descrever a frequência e localização de glândulas sebáceas intra-orais nos pacientes avaliados.
- Descrever as principais características radiográficas das alterações ósseas utilizando o DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*).
- Analisar se existem correlações entre a presença de alterações ósseas e de tecidos moles (presença de glândulas sebáceas intra-orais) com a idade, gênero e classificação do paciente dentro dos grupos estudados (Controle, Câncer colo-retal esporádico, Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose e a Polipose Adenomatosa Familiar).

4. PACIENTES E MÉTODOS

4. Pacientes e métodos

4.1 Pacientes

Foram avaliados pacientes que fizeram colonoscopia ou retossigmoidoscopia no Serviço de Coloproctologia, encaminhados à Clínica de Estomatologia do Hospital Universitário de Brasília, com diagnóstico confirmado de Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) , Câncer Colo-retal Hereditário sem Pólipos ou Câncer Colo-retal Esporádico, e pacientes que fizeram parte do grupo controle realizaram colonoscopia cujo resultado foi negativo para lesões de câncer, lesões pré-cancerizáveis e sem história familiar de câncer colo-retal. Estes pacientes foram divididos em 4 grupos:

Grupo Controle = composto por pacientes que fizeram colonoscopia e cujo resultado foi negativo para alterações cancerosas, pré-cancerizáveis e sem história familiar de câncer colo-retal.

Grupo CRC esporádico = Portadores de Câncer Colo-retal Esporádico.

Grupo HNPCC = Portadores de Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose (diagnóstico baseado no critério de Amsterdam II).

Grupo FAP = Portadores de Polipose Adenomatosa Familiar.

Os pacientes com diagnóstico confirmado e os do grupo controle foram convidados a participar do estudo, concordando em assinar o termo de consentimento (Anexo I) e submetidos a exame clínico e radiografia panorâmica que foi avaliada segundo o DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Scores*) (Thakker et al., 1995).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde sob o número 019/2007 (Anexo II).

4.2 Critérios para estudo

4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os gêneros
- Ser portador de Câncer Colo-retal Hereditário sem Pólipos, Polipose Adenomatosa Familiar ou Câncer Colo-retal Esporádico comprovado por colonoscopia e história familiar, ou ter sido submetido a colonoscopia cujo resultado tenha sido normal ou negativo para lesões de câncer ou pré-cancerizáveis e sem história familiar para Câncer Colo-retal.
- Estar de acordo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I).

4.2.2 Critérios de exclusão

- Em tratamento quimioterápico ou em radioterapia na região de cabeça e pescoço.
- Mulheres grávidas.

4.3 Exame clínico

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico realizado em cadeira odontológica, consistindo de anamnese, exame físico extrabucal e exame físico intrabucal.

Todas as informações colhidas através da anamnese e exame físico (intrabucal e extrabucal) foram anotadas em prontuário próprio (Anexo III).

Na anamnese foi investigada a história médica pregressa dos pacientes e de seus antecedentes familiares, incluindo a investigação sobre a existência de CRC e tumores extracolônicos entre os familiares e o grau de parentesco com o paciente. Nessa investigação

foi conferido o resultado do exame de colonoscopia realizado pelo Serviço de Proctologia do Hospital Universitário de Brasília.

Ao exame físico extrabucal, foram avaliadas, por inspeção visual e palpação, as Articulações Têmporo-mandibulares (ATM), os linfonodos (cabeça e pescoço), a simetria e o perfil facial, aumentos volumétricos e a pele.

O exame físico intrabucal consistiu de uma avaliação minuciosa dos tecidos moles bucais, para observação de alterações nos lábios, na mucosa oral, na região retromolar, na língua, nos palatos duro e mole e nas glândulas salivares. Dando atenção especial à presença de glândulas sebáceas intra-orais, que se apresentam como pápulas ou máculas amareladas na mucosa oral. O exame incluiu a avaliação dos dentes.

Todos os pacientes receberam ou estão em tratamento para suas necessidades odontológicas na Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília.

4.4 Exame radiográfico

A radiografia panorâmica é um exame de rotina na prática clínica, simples de ser realizado, sem que traga prejuízos à saúde dos pacientes, além de ser um instrumento valioso pra detecção patologias ósseas que necessitem de tratamento.

Todos os pacientes fizeram uma radiografia panorâmica realizada em aparelho *Rotograph Plus*® - *Villa Medical System* – Itália, com o objetivo de detectar a presença de alterações dento-ósseas.

Para interpretação das radiografias foi utilizado o critério DPRS (*dental panoramic radiograph scores*) preconizado por Thakker e colaboradores (1995). Que considera o tamanho e o número das alterações (Tabela 2).

As alterações ósseas foram mensuradas com auxílio de um compasso de ponta seca e régua milimetrada, por três avaliadores especialistas em Radiologia Odontológica, que receberam as radiografias panorâmicas juntamente com uma ficha de avaliação, avaliadores desconheciam a que grupo de estudo o paciente fazia parte. Os três profissionais fizeram um consenso e atribuíram escores individuais para cada alteração (Tabela 2) e um escore geral (Tabela 3).

As imagens radiográficas foram avaliadas da seguinte forma:

- Osteomas: áreas radiopacas bem definidas com margens regulares intra-ósseas ou extra-ósseas .
- Ilhas de condensação óssea: áreas radiopacas bem definidas mas com margens irregulares.
- Esclerose densa: áreas de radiodensidade intensa e difusa.

O tamanho ou a extensão das lesões ósseas foram considerados juntamente com a relação ou não das lesões com as raízes dentárias. Outros achados também foram considerados como critério de diagnóstico, tais como, a presença de odontomas, dentes supranumerários e dentes não irrompidos. Os terceiros molares não irrompidos foram desconsiderados.

Quatro possibilidades foram consideradas a partir da soma dos escores individuais de cada anomalia, chegando a um escore final: ausência de anomalias (0-2), alterações mínimas (3-4), alterações equivocadas (5-6) e alterações significantes (≥ 7).

O DPRS final foi determinado pela soma dos escores atribuídos as alterações individualmente. Por exemplo, se considerarmos a presença de três osteomas, com tamanhos de 0,5 cm, 1 cm e 4 cm. O escore para o número de osteomas encontrados é nove e os escores para os tamanhos são: 0, 3 e 6, conferindo um escore final de 18 (9+0+3+6). Na avaliação global esse caso foi classificado como alteração significativa.

Tabela 2 : Critérios DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) preconizados por Thakker et al. (1995).

Anormalidade DPR	Critério de Score			
	Número	Score	Tamanho (cm)	Score
Osteoma	0	0	≤0.5	0
	1	4	>0.5 ≤ 2.0	3
	2	7	> 2.0 ≤ 4.0	6
	3-5	9	> 4.0 ≤ 6.0	8
	6-8	11	> 6.0	10
	(+1-3)	(+2)		
Ilhas de condensação óssea	0	0	≤0.5	0
	1	2	>0.5 ≤ 2.0	2
	2	4	> 2.0	4
	3-5	6		
	6-8	8		
	(+1-3)	(+2)		
Esclerose difusa associada a(s) raiz(es) de um único dente	1 área	2	-	-
	> 2 áreas	4	-	-
Esclerose difusa associada a(s) raiz (es) de múltiplos dentes	≥1	4	-	-
	1	2	≤ 1.0	0
Esclerose difusa não associada a raízes dentárias	-	12	-	-
	0	0	-	-
Esclerose difusa	0	0	-	-
	1	7		
	2	9		
	(+1)	(+2)		
Dente supranumerário (não-inrrompido ou erupcionado)	0	0	-	-
	Mesiodens	3	-	-
	1	6		
	2	9		
	(+1)	(+2)		
Dente não-inrrompido	0	0		
	1	3		
	2	5		
	3	7		
	(+1)	(+2)		

Tabela 3. Interpretação do DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Scores*) Thakker et al. (1995).

<i>Interpretação</i>	<i>Dental Panoramic Radiograph Score</i> <i>(DPRS)</i>
Normal	0-2
Alterações mínimas	3-4
Alterações Equivocadas	5-6
Alterações significantes	≥ 7

4.5 Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade da distribuição da idade. As associações entre DPRS e idade, gênero, grupo e presença de glândulas sebáceas intra-orais bem como as associações entre presença de glândulas sebáceas intra-orais e idade, gênero, grupo e DPRS foram testadas pelo teste do qui-quadrado ou teste Exato de Fisher quando necessário.

A comparação da idade entre os grupos foi realizada pela análise de variância (ANOVA). O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$ e todas as análises foram realizadas com o programa SPSS versão 11.0.4 para Mac OSX (Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1 Caracterização da amostra

A Tabela 4 lista as principais características clínicas obtidas dos pacientes na anamnese. Foram avaliados 30 pacientes: um total de 16 mulheres (53,33%) e 14 homens (46,67%), com média de idade de 47,16 anos (de 10 a 70 anos), que foram classificados em quatro grupos de acordo com o resultado da colonoscopia (realizada no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília), da história médica pregressa e familiar. O grupo controle foi composto por 13 pacientes (43,3%), o grupo de CRC esporádico por 8 pacientes (26,7%), o grupo do HNPCC com 3 pacientes (10%) e o grupo da FAP agrupando 6 pacientes (20%).

Tabela 4. Características clínicas dos pacientes com doença colo-retal.

Grupo	Número de pacientes	Idade	Gênero M:F	História pregressa de CRC	Média de Idade de diagnóstico de CRC (anos)
Controle	13	24-70	5:8	0	-
CRC esporádico	8	40-69	3:5	8	56,5
HNPCC	3	36-47	2:1	3	35,3
FAP	6	10-58	4:2	2	47

No total da amostra 43,3% dos pacientes tiveram CRC na proporção homem: mulher de 1:2. Considerando o total da amostra a média de idade de descoberta do câncer foi de 50,31 anos. Entre os grupos, individualmente, a média de idade de diagnóstico para o grupo de CRC esporádico foi de 56,5 anos, no HNPCC a média foi de 35,3 anos e na FAP, 47 anos. A média

de idade agrupada dos dois últimos grupos foi de 40 anos representando a média de idade de descobrimento do CRC familiar. No grupo FAP a média de idade de descoberta da doença colo-retal (lesão maligna ou pólipos adenomatosos) foi de 27,2 anos.

5.2 Características clínicas das alterações de tecidos moles (glândulas sebáceas intra-orais – Grânulos de Fordyce)

A presença de glândulas sebáceas intra-orais foi identificada em 15 pacientes (50%), destes pacientes 10 são mulheres e 5 são homens, representando a proporção homem: mulher de 1:2. A frequência de glândulas sebáceas intra-orais foi de 62,5% nas mulheres e 35,7% nos homens do total da amostra.

A tabela 5 mostra a distribuição da frequência da presença de glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos. Todos os pacientes do grupo HNPCC apresentaram a alteração seguido do grupo controle (61,5%), grupo FAP (33,3%) e do grupo de CRC esporádico (25%).

Tabela 5. Frequência de glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos

Glândulas sebáceas intra-orais	Controle	CRC esporádico	HNPCC	FAP
Presente	8 (61,5%)	2 (25%)	3(100%)	2 (33,3%)
Ausente	5 (38,5%)	6 (75%)	0(0%)	4 (66,7%)

Nos indivíduos com idade maior ou igual a 40 anos a frequência de Grânulos de Fordyce foi de 47,6% (10 pacientes) já nos pacientes menores que 40 anos a frequência foi de 55,6% (5 pacientes).

Quanto à localização, foram encontradas glândulas sebáceas intra-orais nas seguintes regiões: mucosa/semimucosa labial (53,32%) (figura 1 e 2); mucosa julgal (6,67%); região retromolar (6,67%); mucosa/semimucosa labial e mucosa julgal (26,67%) e mucosa/semimucosa labial e região retromolar (6,67%).

A distribuição da frequência de localização entre os grupos foi a seguinte: no grupo controle a região mais acometida foi a mucosa/semimucosa labial (37,77%) seguido da mucosa/semimucosa labial e mucosa julgal (15,38%), foi encontrado um caso cuja a localização da alteração ocorreu somente a mucosa julgal (7,69%) e um caso acometendo a região retromolar (7,69%). No grupo do CRC esporádico apenas dois pacientes apresentaram glândulas sebáceas intra-orais, sendo que os locais afetados foram a mucosa/semimucosa labial e mucosa julgal simultaneamente (12,5%); mucosa/semimucosa labial e região retromolar (12,5%).

No grupo do HNPCC os três pacientes apresentaram glândulas sebáceas intra-orais, todos os casos localizados em mucosa/semimucosa labial. No grupo da FAP dois pacientes apresentaram a alteração que se localizavam em mucosa/semimucosa labial (16,7%); mucosa/semimucosa labial e mucosa julgal simultaneamente (16,7%).

Tabela 6. Distribuição da frequência da localização das glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos.

Localização	Controle	CRC esporádico	HNPCC	FAP
Ausente	5 (38,46%)	6 (75,00%)	0	4 (66,67%)
Mucosa/semimucosa labial	4 (37,77%)	0 (0%)	3 (100%)	1 (16,67%)
Mucosa julgal	1 (7,69%)	0 (0%)	0	0
Região retromolar	1 (7,69%)	0 (0%)	0	0
Mucosa labial e mucosa julgal	2 (15,38%)	1 (12,5%)	0	1 (16,67%)
Mucosa labial e região retromolar	0 (0%)	1 (12,5%)	0	0
Total	13 (100%)	8 (100%)	3 (100%)	6 (100%)

Foram testadas as associações entre a presença de glândulas sebáceas intra-orais e gênero, idade (≥ 40 e < 40), grupo e DPRS. As associações foram testadas pelo teste do qui-quadrado que não evidenciou relação entre as variáveis na amostra estudada.

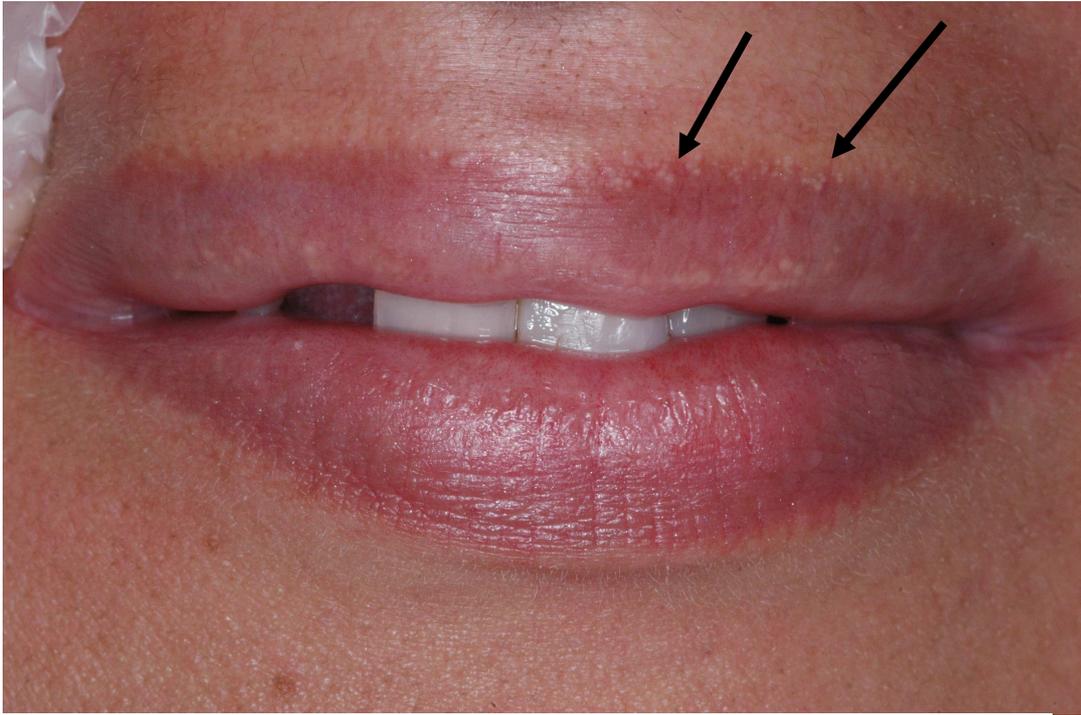


Figura 1. Imagem clínica de glândulas sebáceas em semimucosa labial.



Figura 2. Imagem clínica de glândulas sebáceas em mucosa labial.

5.3 Características radiográficas

Foram encontrados alterações significativas (DPRS final ≥ 7) em sete pacientes (23,3%) do total da amostra. Sendo seis homens e uma mulher afetados. A frequência de DPRS significante entre os gêneros foi de 42,82% nos homens e 6,25% nas mulheres do total da amostra.

Nos indivíduos com idade superior ou igual a 40 anos a frequência de DPRS significante foi de 19%. Nas pessoas com menos de 40 anos a frequência foi de 33,3% (Tabela 7).

Tabela 7. Frequência de DPRS segundo idade

DPRS	Idade ≥ 40 anos	Idade < 40 anos	Gênero M:F
Significante	4 (19%)	3 (33,3%)	6:1
Normal	17 (81%)	6 (66,7%)	8:15

No total as alterações encontradas foram: nove lesões de escleroses ósseas (52,94%); cinco lesões eram ilhas de condensação óssea (29,41%); um osteoma (5,88%); um odontoma (5,88%); e um dente supranumerário (5,88%) (Figuras 3, 4 e 5) e (Tabela 8).

Quando se considera a frequência de alterações dentro de cada grupo, observou-se que as escleroses representaram 42,86% das alterações dentro do grupo da FAP, as ilhas de condensação óssea representaram 35,71% das lesões. Os osteomas, odontomas e dentes supranumerários, representavam, cada uma das alterações, 7,14% das lesões. Foram encontrados, ainda dois casos de esclerose no grupo de CRC esporádico e um caso no grupo controle. No grupo do HNPCC não foram observados alterações radiográficas (Tabela 8).

Tabela 8. Frequência de alterações dento – ósseas entre os grupos

	Controle	CRC esporádico	HNPCC	FAP	Total
Escleroses	1 (100%)	2 (100%)	0	6 (42,86%)	9 (52,94%)
Ilhas de condensação óssea	0	0	0	5 (35,71%)	5 (29,41%)
Osteomas	0	0	0	1 (7,14%)	1 (5,88%)
Odontoma	0	0	0	1 (7,14%)	1 (5,88%)
Dente supranumerário	0	0	0	1 (7,14%)	1 (5,88%)
Total	1 (100%)	2 (100%)	0	14 (100%)	17 (100%)

A frequência de DPRS significativa (≥ 7) considerando os grupos individualmente foi de: 83,33% no grupo da FAP; 12,50% no grupo e pacientes com CRC esporádico e 7,69% no grupo controle, os pacientes portadores de HNPCC não apresentaram alterações (Tabela 9).

Tabela 9. Frequência de DPRS final por grupo

	Controle	CA esporádico	HNPCC	FAP
Normal	12 (92,31%)	7 (87,50%)	3 (100%)	1 (16,67%)
Significante	1 (7,69%)	1 (12,50%)	0	5 (83,33%)

Foram testadas as associações entre DPRS e gênero, idade (≥ 40 e < 40), grupo e presença de glândulas sebáceas intra-orais. O Teste Exato de Fisher confirmou associação entre a presença de escore DPRS ≥ 7 (significante) e gênero sendo mais comum entre os homens ($p= 0,031$).

O Teste do qui-quadrado mostrou associação entre o escore DPRS ≥ 7 e a ocorrência de doença ($p=0,02$), o mesmo teste confirmou que a associação se deve ao grupo FAP quando

comparado ao grupo controle ($p=0,001$), bem como, quando comparado aos demais grupos do estudo.

Não houve associação entre $DPRS \geq 7$ e a presença de glândulas sebáceas intra-orais ($p=0,80$) bem como não houve associação entre $DPRS \geq 7$ e as faixas etárias estudadas ($p=0,64$).

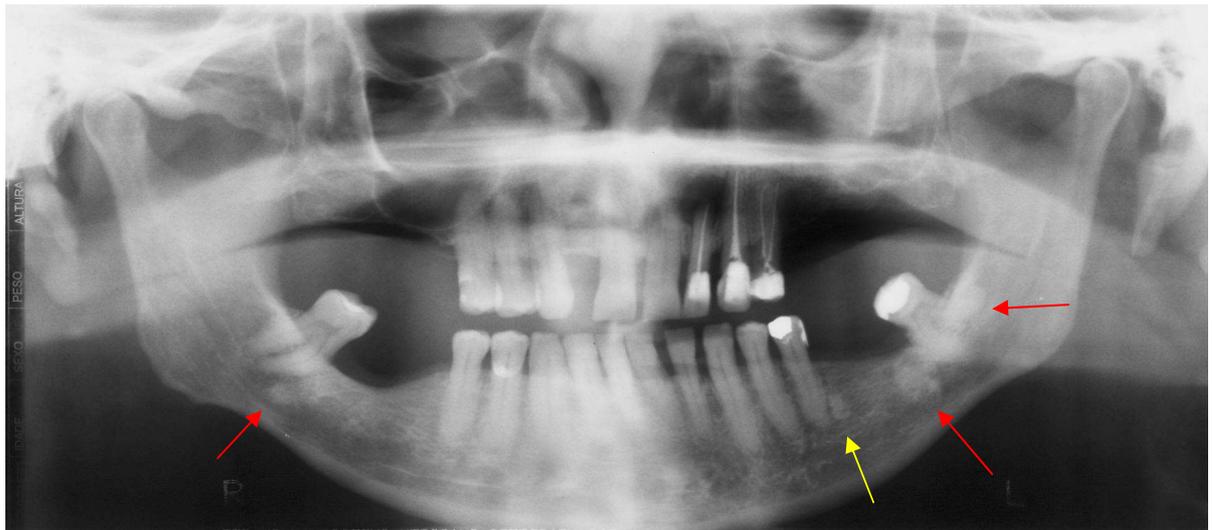


Figura 3. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP evidenciando ilha de condensação óssea (seta amarela) e áreas de esclerose óssea (setas vermelhas).

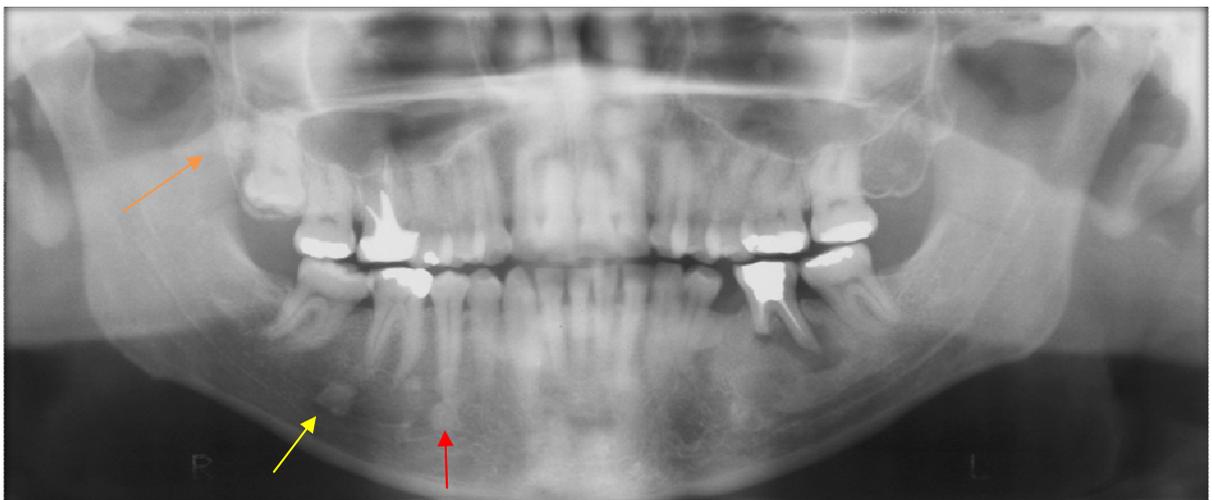


Figura 4. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP evidenciando ilha de condensação óssea (seta amarela), área de esclerose óssea (seta vermelha) e dente supranumerário (seta laranja).

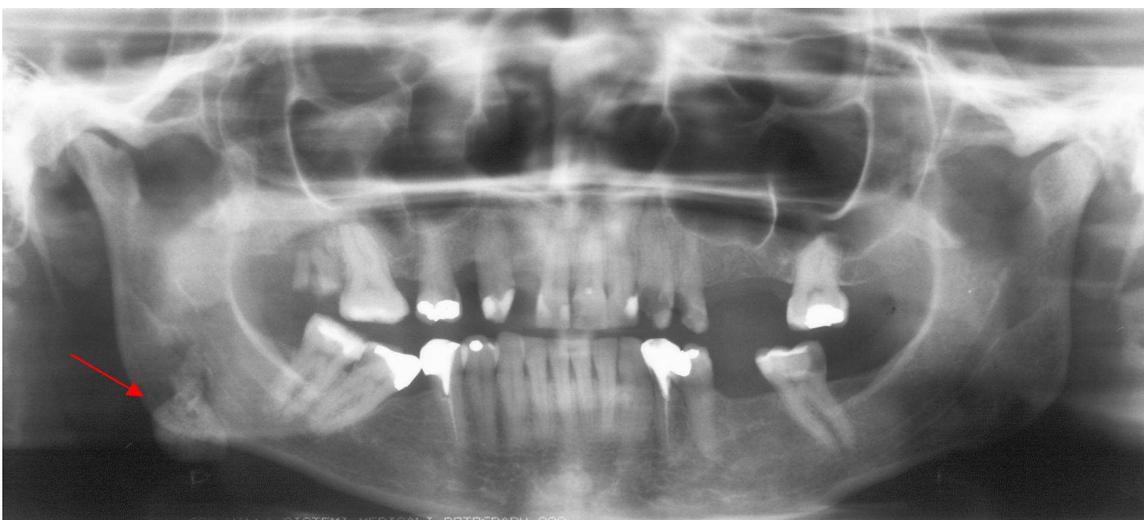


Figura 5. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP, evidenciando osteoma em região de ângulo de mandíbula lado direito (seta vermelha).

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

6.1 Caracterização da amostra

No presente estudo foram avaliados 30 pacientes, sendo 16 mulheres e 14 homens com idade média de 47,16 anos, atendidos pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília . Os pacientes dos grupos de CRC Esporádico, HNPCC e FAP foram convocados a partir de listas fornecidas pelo Serviço Coloproctologia do HUB, os mesmos receberam tratamento no serviço no período de 2004 a 2008. Os pacientes convocados para o grupo controle fizeram o exame de colonoscopia no decorrer do ano de 2008.

A principal dificuldade neste estudo foi a caracterização dos pacientes para o grupo HNPCC. Embora a literatura descreva o câncer colo-retal hereditário sem pólipose como o mais comum dentre as síndromes de câncer colo-retal familiar (Arnald et al., 2005, Coura et al.,2005, Strate e Syngal, 2004), nossa amostra foi composta por apenas três pacientes que preenchiam os critérios de Amsterdam II (Alonso et al., 2006).

Roy e Lynch (2003) apontam seis principais dificuldades para diagnosticar corretamente as famílias com HNPCC: a. pequena extensão das famílias; b. questões inadequadas na anamnese; c. expressão fenotípica variável que podem ser moduladas por fatores ambientais, d. baixa sensibilidade e ambigüidades freqüentes nos testes genéticos; e. limitações do critério clínico de diagnóstico (Amsterdã II); f. ocorrência de novas mutações.

Os pacientes relataram durante a anamnese uma resistência muito grande por parte dos parentes desses pacientes em procurar o serviço de saúde para a realização do exame de colonoscopia para o rastreamento da doença, o que dificulta a caracterização das famílias. Roy e Lynch (2003) recomendam a colonoscopia a partir dos 25 anos, que deve ser repetida

todos os anos devido a transformação rápida dos pólipos em adenocarcinoma, nas mulheres a partir de 30 anos deve ser feito ecografia transvaginal, aspirações do endométrio e dosagem do nível de CA 125.

Do total da amostra 43,32% dos pacientes tiveram câncer colo-retal, em uma proporção homem:mulher de 1:2. A média de idade de descobrimento da doença foi de 50,31 considerando os três grupos conjuntamente. Quando foi considerado separadamente os casos de CRC esporádico observou-se média de idade de 56,5 anos enquanto que a média de idade da descoberta da doença nos casos de CRC familiar foi de 40 anos.

Os dados relativos à média de idade da amostra como um todo corroboram com as Estimativas de Câncer de 2008 publicadas pelo INCA (2008), que mostram que os casos ocorrem na faixa etária de 50 a 70 anos, porém a mesma publicação cita que as proporções de homens e mulheres afetados são iguais.

A média de idade de descoberta da doença no grupo do HNPCC foi de 35,3 anos, dez anos a menos do que foi relatado por Aarnio e colaboradores (1999). No grupo FAP a idade média de descoberta da doença (presença de pólipos ou de lesão maligna) foi de 27,2 anos. Os dois pacientes desse grupo que tiveram câncer colo-retal tinham 38 e 56 anos (média de 47 anos) na época da descoberta da doença. Chimenos-Küster e colaboradores (2005) relataram que a FAP manifesta-se na segunda e terceira décadas de vida e que 5% dos pacientes desenvolvem a malignidade antes dos 30 anos.

6.2 Considerações referentes às alterações de tecido mole

Foram identificadas glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) em 50% da amostra. Sendo que a alteração foi encontrada em 10 mulheres e 5 homens. Reichart (2000) estudou 2022 indivíduos da população da Alemanha e observou que 24,63% desses pacientes apresentaram glândulas sebáceas intra-orais.

Em nosso estudo considerando o gênero e a presença das lesões, observou-se que 62,5% das mulheres da amostra e 35,7% dos homens apresentaram a alteração. Porém Reichart (2000) observou que a prevalência entre as mulheres foi de 17,85% e entre os homens foi de 32,74% numa amostra representativa de uma população em geral.

Nossos achados mostram que nos indivíduos com idade menor ou igual a 40 anos a frequência de glândulas sebáceas intra-orais foi de 55,6%, enquanto que nos pacientes com idade maior que 40 anos a frequência foi de 47,6%. Já no estudo de Reichart (2000), observou-se a frequência de 26,6% nos pacientes da faixa etária de 35 a 44 anos, e de 23,7% nos pacientes da faixa etária de 65 a 74 anos. As frequências não apresentaram diferenças muito discrepantes. Daley (1993) afirma que a prevalência aumenta com a idade e que os homens são mais afetados do que as mulheres. No nosso trabalho a análise estatística mostra que não houve associação entre o gênero e a presença de glândulas sebáceas intra-orais ($p=0,143$).

As localizações mais frequentes, considerando-se toda a amostra, foram a mucosa/semimucosa labial (53,32%), seguido do acometimento simultâneo do lábio e da mucosa jugal (26,67%), também foram encontrados glândulas na região retromolar (6,64%)

(Tabela 6). Felice e colaboradores (2005) relataram que os locais de acometimento mais comuns no grupo controle foram: a região retromolar e a mucosa labial superior.

Felice e colaboradores (2005) chamam a atenção para a ocorrência de glândulas sebáceas intra-orais na mucosa bucal de pacientes com HNPCC. Hipótese sustentada por Hamilton e colaboradores (1995) que citaram que indivíduos com HNPCC podem apresentar adenomas e adenocarcinomas sebáceos e por Allen (2003) que afirmou que o desenvolvimento atípico destas glândulas ocorre devido a atuação da via de sinalização Hedhog, que se apresenta sobre-expressada em vários tipos de câncer. Porém a relação entre presença de glândulas sebáceas intra-orais e doenças sistêmicas ainda não esta bem esclarecida na literatura.

Felice e colaboradores (2005) observaram que 86,7% dos pacientes com HNPCC de sua amostra possuíam a alteração e apenas 0,95% dos pacientes do grupo controle apresentavam as glândulas. Os autores sugerem que esta alteração represente um tipo de manifestação extra-cólon da doença.

Em nosso estudo ao exame clínico dos pacientes da amostra do grupo HNPCC foi observado que todos possuíam a alteração, localizando-se preferencialmente na mucosa/semimucosa labial. O teste do qui-quadrado não revelou associação entre a presença das glândulas com as doenças colo-retais na amostra estudada. Este fato pode ter ocorrido pois nossa amostra de HNPCC foi composta por apenas três pacientes. Assim, não podemos inferir se há ou não correlação entre glândulas sebáceas intra-orais e câncer colo-retal. Mais estudos com maior número de pacientes com HNPCC precisam ser realizados para avaliar essa relação.

6.3 Considerações referentes às alterações dento-ósseas.

O exame radiográfico foi preconizado para todos os pacientes com o objetivo de observar alterações dento-ósseas relacionadas às doenças colo-retais. Dados da literatura mostram que existe relação entre alterações dento-ósseas e a Polipose Adenomatosa Familiar. Aggarwall e colaboradores (2003) relataram que a hiperpigmentação do epitélio da retina e as alterações dento-ósseas estão intimamente correlacionadas à síndrome, e podem servir como marcadores da doença .

Strate e Syngal (2005) reforçam que a identificação precoce de indivíduos com FAP é essencial pois permite intervenções precoces que podem evitar a ocorrência de malignidades colo-retais nesses pacientes. Takker e colaboradores (1995) sugeriram a radiografia panorâmica e o método DPRS como auxiliar no diagnóstico da FAP por ser simples e não invasivo. Esse método tem 62% de sensibilidade e 100% de especificidade para o diagnóstico da FAP (Takker et al., 1995; Aggarwall et al. 2003).

No nosso estudo foram observados sete pacientes (23,3%) com alterações significantes (DPRS final ≥ 7) em toda a amostra. Essas alterações foram significantes em 42,82% dos homens e 6,25% do total de mulheres. O Teste Exato de Fisher confirmou a associação entre a presença de DPRS ≥ 7 e gênero, sendo mais comum entre os homens ($p=0,031$).

Quando consideramos os grupos individualmente, observou-se a frequência de 83,33% de DPRS significativa no grupo FAP, 12,5% no grupo do CRC esporádico e 7,69% nos pacientes do grupo controle (Tabela 7). Dados que se aproximam dos obtidos por Takker e colaboradores (1995) que observaram frequência de 68,2% para o grupo da FAP e 10,5% no grupo livre de doença. O teste do qui-quadrado mostrou associação entre a presença de alterações significantes e a ocorrência de doença colo-retal entre os grupos ($p=0,02$), o mesmo

teste confirmou que a associação ocorreu no grupo da FAP quando comparado aos demais grupos, o que significa que escores $DPRS \geq 7$ esta associado a FAP.

Com relação aos tipos de alterações dento-osseas foi observado que 80% dos achados radiográficos referentes ao osso (escleroses ósseas, ilhas de condensação óssea e osteoma) foram encontradas no grupo da FAP, 13% nos casos de CRC esporádico e 7% no controle. Todas as alterações dentárias (odontoma e dente supranumerário) ocorreram no grupo FAP. Esses dados estão de acordo com os achados no estudo de Thakker e colaboradores (1995) que observaram que 88,7% das alterações ósseas da amostra ocorreram no grupo FAP e 97,72% das alterações dentárias também foram encontradas nesse grupo.

Considerando os indivíduos com idade superior ou igual a 40 anos, a frequência de DPRS significativo foi de 19%, nas pessoas com idade inferior a 40 anos a frequência foi de 33,3%. Não foram encontrados na literatura dados referentes a comparação entre idade e alterações dento-ósseas. Na amostra deste estudo havia dois pacientes com idade de 10 e 15 anos do grupo FAP com DPRS significativo, esse dado sugere que as alterações dento-ósseas surgem em idades precoces.

No total as alterações radiográficas mais frequentes foram as escleroses ósseas (52,94%) seguida das ilhas de condensação ósseas (29,41%), os demais achados (osteomas, odontomas e dente supranumerário) representam individualmente 5,8% das alterações como um todo. No estudo de Thakker e colaboradores (1995) os osteomas representaram 32,03% das lesões encontradas, seguido das ilhas de condensação óssea (27,45%), as escleroses representaram 22,22% das alterações.

No nosso estudo quando se considera a frequência de alterações dentro de cada grupo foi observado que as escleroses representaram 42,86% das alterações dentro do grupo da FAP e as ilhas de condensação óssea representaram 35,71% das lesões. Os osteomas, odontomas e dentes supranumerários representavam, cada uma das alterações, 7,14% das lesões. Foram

encontrados, ainda dois casos de esclerose no grupo de CRC esporádico e um caso no grupo controle. No grupo do HNPCC não foram observadas alterações radiográficas.

No grupo de FAP do estudo de Thakker e colaboradores foi encontrada uma frequência maior de osteomas (54,1%), as ilhas de condensação óssea representaram 42,4%, seguido das escleroses (32,9%), dentes supranumerários (27,1%), dentes não irrompidos (14,1%) e odontomas (9,4%).

Diante do exposto foi possível observar que alterações dento-ósseas estão associadas a FAP e sugerimos que seja rotina o encaminhamento do paciente portador dessa síndrome e de seus familiares para controle radiográfico. Porém, este é um estudo preliminar e iremos continuar acompanhando os pacientes e seus descendentes, para maior número de casos que comprove esses achados.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

Os resultados obtidos na pesquisa permitiram concluir que:

- As glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) foram encontrados em todos os grupos estudados, a localização mais freqüente foi a mucosa e semi-mucosa labial. Não houve correlação estatística entre a presença de glândulas sebáceas intra-orais com idade, gênero e as doenças cólo-retais estudadas.
- As alterações ósseas mais freqüentes na amostra foram as escleroses ósseas, o grupo que mais apresentou alterações radiográficas foi o da FAP que também concentrou a maior freqüência de DPRS significante. A análise estatística permitiu concluir que há associação entre o gênero masculino e a ocorrência de alterações radiográficas, bem como há correlação entre achados dento-ósseos e a FAP nos pacientes estudados.
- Frente aos resultados sugerimos que os pacientes de FAP e seus familiares realizem radiografia panorâmica como rotina, pois esse exame permitirá identificar alterações ósseas que necessitem de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas*

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA – mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81(2) : 214-218.

Aggarwal VR, Sloan P, Horner K, Macfarlane TV, Clancy T, Evans G, Thakker N. Dento-osseous changes as diagnostic markers in familial adenomatous polyposis families. *Oral Dis* 2003; 9 : 29-33.

Allen M, Grachtchouk M, Sheng H, Grachtchouk V, Wang A, Wei L, Liu J, Ramirez A, Metzger D, Chambon P, Jorcano J, Dlugosz AA. Hedgehog signaling regulates sebaceous glands development. *Am J Pathol.* 2003; 163: 2173-2178.

Alonso A, Moreno S, Valiene A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos Arroyo MA. Mecanismos genéticos em la predisposición hereditária al câncer colorrectal. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29 (1): 59-76.

Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):227-32.

Antoniades K, Eleftheriades I, Karakasis D. The Gardner syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 16 : 480-483.

Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer* 2005;104 (10) 2035-2047.

Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. PhD thesis, Institute of Dentistry, University of Helsinki, Helsinki. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/hamma/vk/art> (acesso em 16 de fevereiro de 2008).

Baker SJ, Markowitz S, Fearon EJ, Willson JK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild type p53. *Science* 1990; 249 (4971): 912-915.

Bilkay U, Erdem O, Ozek C, Helvacı E, Kilic K, Ertan Y, Gurler T. Benign osteoma with Gardner Syndrome: review of the literature and report of a case. *J Craniofac Surg* 2004; 15 : 506-509.

Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328-614.

* De acordo com International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. *New Engl J Med* 1997; 336(4):309-15. Abreviatura de periódicos segundo Base de Dados MEDLINE.

Butler J, Healy C, Toner M, Flint S. Gardner syndrome-review and report of a case. *Oral Oncol EXTRA* 2005; 41: 89-92.

Chimenos-Küster E, Pascual M, Blanco I, Finestres F. Hereditary familial Polyposis and Gardner's syndrome: Contribution of the adontostomatology examination in this diagnosis and a case description. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10 : 402-409.

Coura RS, Ashton-Prolla P, Prolla JC. Hereditary non-polipomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. *Arq Gastroenterol* .2005; 42(2) : 99-106.

Daley T. Pathology of intraoral sebaceous glands. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(6):241-245.

Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, Bonner J, Watson P, Krush AJ, Lynch HT.. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. *JAMA* 2005; 294(17) : 2195-2202.

Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The AC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001; 10 : 721-33.

Felice C, Parrini S, Chitano G, Gentile M, Dipaola L, Lantini G. Fordyce granules and hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gut* 2005; 54 : 1279-1282.

Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398.

Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):385-98.

Gardner EJ, Richard RC. Multiple cutaneous an subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953; 5 : 139-147.

He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW.. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998; 281 (5382):1509-1512

Herrmann SM, Adler YD, Schmidt-Petersen K, Nicaud V, Morrison C, Paul M, Zouboulis ChC.. The concomitant occurrence of multiple epidermal cysts, osteomas and thyroid gland nodules is polyposis: a clinical and genetic report. *Br J Dermatol*. 2003; 149 : 877-883.

Ichii S, Takeda S, Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y, Emi M, Fujiwara Y, Koyama K, Furuyama J, Utsunomiya J. Detailed analysis of genetic alterations in colorectal tumors from patients with and without familial adenomatous polyposis (FAP). *Oncogene* 1993. 8(9) : 2399-2405.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa de incidência de câncer no Brasil: Brasil 2008. (acesso em 11 out 2008). Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=mapa.asp&ID=6>

Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanpa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14(4B): 1631-1634.

Jho EH, Zang T, Damon C, Joo CK, Freund JN, Constantini F. Wnt/ β -catenin/cf signaling induces the transcription of Axin 2, a negative regulator of signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 1172-1183.

La Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(10): 769-780.

Lami L. Mutations in Axin 2 cause familiar tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1043-1050.

Lengauer, C; Kinzler, KW; Olgestein, B.: DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 94: 2545-2550, 1997.

Lew D, Dewitt A, Hicks RJ, Cavalcanti MGP. Osteomas of the condyle associated with Gardner's syndrome causing limited mandibular movement. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 1004-1009.

Lynch HT, Schuelke GS, Kimberling WJ, Albano Wa, Lynch JF, Biscione KA, Lipkin ML, Deschner EE, Mikol YB, Sandberg AA, Elston R, Bailey-Wilson JE, Danes BS. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Biomaker studies. Cancer* 56: 939-951, 1985.

Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 93:1021-1025, 1987.

Rehberg M, Gräf R. Dictyostelium EB1 is a genuine centrosomal component required for proper spindle formation. *Mol Biol Cell.* 2002 Jul;13(7):2301-10

Reichert, PA: Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 390-8.

Roy HK, Lynch HT. Diagnosing Lynch syndrome: is the answer in the mouth? *Commentaries. Gut* 2003;52: 1665-1667.

Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans D G, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J, Cheadle JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 362: 39-41, 2003.

Shashidharan M, Smyrk T, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA, Lynch HT. Histologic comparison of hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(6): 722-726.

Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips R K S, Bisgaard ML, Orntoft T F, Aaltonen L A, Hodgson S V, Thomas H J W, Tomlinson I P M. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *New Eng.J.Med.*348:791-799,2003.

Slupska MM, Baikalov C, Luther WM, Chiang JH, Wei YF, Miller JH. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the *Escherichia coli* mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol.* 1996 Jul;178(13):3885-92.

Stewart JCB. Tumores benignos não odontogênicos. In : Regezi JA, Sciuba JJ. *Patologia bucal correlação clínico patológicas.* 3 ed. Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan; 2000: 329-330.

Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal syndromes. *Cancer Causes Control* 2005; 16 : 201-213.

Takeuchi T, Takenoshita Y, Kubo K, Iida M. Natural course of jaw lesions in patients with familial adenomatous coli (Gardner's syndrome). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22:226-230.

Tan KL, Wilson S, O'neil C, Gordon D, Napier S. Something not quite right: Gardner syndrome diagnosed by multiple cutaneous and genetic testing. *Surgeon* 2005; 3(6): 412-415.

Thakker N, Davies R, Horner K, Armstrong J, Clancy T, Guy S, Harris R, Sloan P, Evans G. The dental phenotype in familial adenomatous polyposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. *J Med Genet* 1995; 32: 458-464.

Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686.

Vastards H. The genetics of human tooth agenesis: news discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dento Facial Orthop* 2000; 117: 650-656.

Watne AL. Colon polyps. *J Surg Oncol* 1997; 66 : 207-214.

Woldenberg Y, Nash M, Bodner L. Peripheral osteoma of the maxillofacial region. Diagnosis and management: A study of 14 cases. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2005; 10 Suppl 2 : 139-42.

ANEXOS

(Anexo I)

**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Hospital Universitário de Brasília**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **Avaliação clínica e radiográfica das alterações bucomaxilofaciais em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar e câncer colo-retal.**

Pesquisador: Dayane Martins Abrantes
Endereço: SGAN 605 L2 Norte – Brasília DF
Telefone: (61) 8447-4223/ 3435-5381

O (a) Sr (a) esta sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as alterações que podem ocorrer em pacientes com história de câncer de intestino. Este estudo é importante pois vai fornecer dados que irão ajudar o dentista a identificar essas alterações e encaminhar o paciente a um médico especializado para avaliação do intestino, uma vez que estas alterações ocorrem na boca muitos anos antes do aparecimento do câncer propriamente dito.

Para este estudo o (a) Sr (a) vai passar por um exame da sua boca, com auxílio espátulas de madeira para afastar as bochechas e a língua, gaze para secar essas partes, um pequeno espelho para avaliar seus dentes. Também responderá a um pequeno questionário, e realizará uma radiografia que vai permitir observar alterações dentro do osso, além das cáries que possa ter. Esses exames são muito simples de serem realizados e não vão lhe causar incômodos.

Este é um estudo onde só participarão voluntários portanto o (a) Sr (a) poderá se retirar a qualquer momento sem que isto prejudique o seu tratamento. Fica claro também que todos os procedimentos realizados não lhe trará nenhum custo.

Nenhuma informação que revele sua identidade será transmitida a pessoas que não estejam envolvidas com a pesquisa. A pesquisadora, além de estar à disposição para esclarecer suas dúvidas em qualquer momento, também, se compromete a comunicar-lhe os resultados desta pesquisa.

Para tanto o (a) Sr (a) _____ RG _____

declara que leu este documento e esclareceu suas dúvidas, concordando em participar da pesquisa e autoriza o uso de suas radiografias, fotos e informações coletadas para a publicação desde que respeitadas as normas de proteção da identidade.

Por estarem de acordo assinam o presente termo em duas vias de igual valor e conteúdo.

Brasília, _____ de _____ de _____.

Participante

Pesquisador

(Anexo II)
Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Ciências da Saúde



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa –CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto: 019/2007

Título do Projeto: “Avaliação clínica e radiográfica de manifestações bucais em pacientes com neoplasias malignas colaterais”.

Pesquisadora Responsável: Eliete Neves da Silva
Orientanda: Dayane Martins Abrantes

Data de Entrada: 27/03/2007.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 019/2007 com o título: “Avaliação clínica e radiográfica de manifestações bucais em pacientes com neoplasias malignas colaterais”. Analisado nas Reuniões Ordinárias de nº. 3 e 6, realizadas nos dias 10 de abril e 10 de julho de 2007, respectivamente.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 30 de julho de 2007.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP/FS-UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900

(Anexo III)

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Hospital Universitário de Brasília

EXAME CLÍNICO

N. _____

1. Dados Demográficos e de Identificação

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Naturalidade: _____

Nacionalidade: _____ RG: _____

Ocupação: _____

Endereço: _____ Cidade: _____ UF: _____

Telefone: _____ e-mail: _____

2. Anamnese

2.1 Questionário relativo a neoplasia maligna

a. Tipo de câncer colo-retal ou síndrome _____

b. Há quanto tempo a doença foi descoberta: _____

c. Qual foi o tratamento médico para a doença?

Quimioterapia () sim () não quantas sessões? _____

Radioterapia () sim () não qual a dose? _____ por quanto tempo? _____

Cirurgia () sim () não quais? _____ quando? _____

d. Exames realizados

Colonoscopia () resultados: _____

Endoscopia () resultados: _____

Tomografia () resultados: _____

Ressonância Magnética () resultados: _____

Biópsia () resultados: _____

e. Tem História de câncer colo-retal na família?

() pai () irmãos () filhos

() mãe () primos () tios

() avós maternos () avós paternos

Observações: _____

f. Tem história de outros tipos de câncer na família?

Sim () Não () Quem? _____

Qual o tipo de câncer? _____

g. Já fez testes genéticos para pesquisar mutações em você ou em algum membro da sua família?

Sim () Não () Qual? _____

Resultado: _____

Observações: _____

h. Tem ou teve doença intestinal inflamatória?

Sim () Não () qual? _____

2.2 Questionário relativo a situação bucal

a. Sente ardência ou queimação na boca? _____

b. Sente dificuldades para mastigar os alimentos? _____

c. Sente a boca seca? _____

d. Tem dificuldades para sentir o paladar dos alimentos? _____

e. Tem aftas com frequência? _____

f. Tem sensibilidade ao frio ou ao calor nos dentes? _____

g. Tem mau hálito? _____

h. Suas gengivas sangram quando escova? _____

i. Tem o hábito de fumar? _____ quantos cigarros por dia? _____

há quanto tempo? _____

j. Tem o hábito de ingerir bebidas alcoólicas? _____ qual? _____

quanto por dia? _____ há quanto tempo? _____

3. Exame Físico

3.1 Exame físico extra-bucal

ATM
Linfonodos
Simetria facial
Lábios
Glândulas
Pele
Facies

Observações: _____

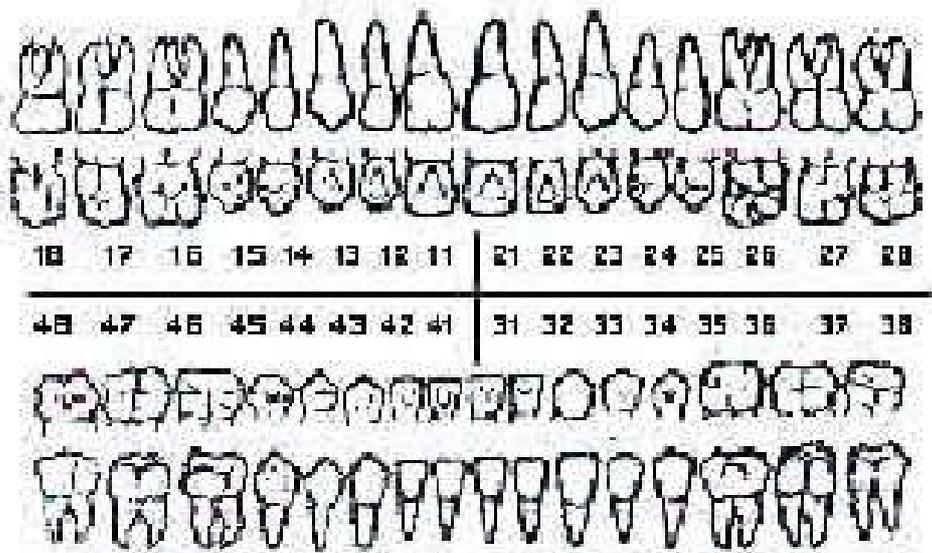
3.2 Exame físico intrabucal

3.2.1 Exame dos tecidos moles

Mucosa labial
Mucosa jugal
Gengiva
Região retromolar
Língua
Assoalho
Palato

Observações: _____

3.2.2 Exame dos dentes



Observações: _____

4.ExameRadiográfico:

	número	score	tamanho (cm)	score
Osteomas				
Ilhas de condensação óssea				
Esclerose difusa associada a raiz de um dente				
Esclerose difusa associada a raízes de múltiplos dentes				
Esclerose difusa não associada a raízes dentárias				
Odontomas				
Dente supra-numerário (irrompido ou não)				
Dente impactado (não supra-numerário)				

Avaliação clínica e radiográfica das manifestações bucomaxilofaciais em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar e câncer colo-retal.

Dayane Martins Abrantes¹ DDS; Fabiana Tolentino de Almeida² DDS ; Silvana Marques e Silva MS³; João Batista de Souza, MD,MS,PhD⁴; Nilce Santos Melo, DDS, MS,PhD⁵; Ana Carolina Acevedo, DDS, MS, PhD⁵ and Eliete Neves Silva Guerra, MS, PhD⁵. Brasília, Brazil.

¹ Oral Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

² Oral and Maxillofacial Radiology, University of Brasília, Brasília, Brazil.

³ Proctology, Department of Proctology and Colonoscopy Hospital of University of Brasília, Brasília, Brazil.

⁴ Professor, College of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil.

⁵ Professor, Oral Pathology and Medicine, Department of Dentistry, University of Brasília, Brasília, Brazil.

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar as alterações bucomaxilofaciais pelo exame clínico e radiografia panorâmica da face em pacientes portadores de Câncer Colo-retal e Polipose Adenomatosa Familiar. Foram examinados 30 pacientes distribuídos em quatro grupos de estudo: grupo controle (13 pacientes), CRC esporádico (8 pacientes), HNPCC(3 pacientes) e FAP (6 pacientes). Ao todo foram 16 mulheres e 14 homens com média de idade de 47,16 anos. Com relação às alterações de tecido mole foram estudadas a presença e localização de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce). Dos casos de glândulas sebáceas intra-orais 53,32% ocorreram na mucosa ou semi mucosa labial acometendo com maior frequência as mulheres em uma relação de 2:1. Os testes estatísticos não demonstraram associação entre a presença de glândulas sebáceas intra-orais e o tipo de doença quando comparada aos grupos estudados. As radiografias panorâmicas foram avaliadas segundo o método DPRS (*Dental Panoramic Score System*) proposto por Thakker e colaboradores (1995), foram encontradas alterações significantes (escore ≥ 7) em 23,3% do total da amostra, destas, 85,71% ocorreram em homens. Dos pacientes com FAP, 83,33% apresentaram alterações significantes. As alterações ósseas encontradas com maior frequência foram as esclerose ósseas (52,94%). O teste qui-quadrado mostrou associação entre presença de alterações dento-ósseas significantes e a Polipose Adenomatosa Familiar ($p=0,001$) quando comparada ao grupo controle e aos demais grupos. Concluímos que a presença de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) não está associada à ocorrência de CRC na amostra estudada e que houve associação entre achados radiográficos e a Polipose Adenomatosa Familiar quando comprada aos demais grupos estudados.

O câncer colo-retal (CRC) é o terceiro tumor em frequência e o segundo em mortalidade nos países desenvolvidos. Existem dois tipos diferentes de CRC com alguns achados clínicos em comum: câncer colo-retal familiar e esporádico. (Coura, 2005; La Chapelle, 2004.

A caracterização da via de carcinogênese algumas vezes é difícil, por falta de informações da história familiar que permite diferenciar entre os tipos de câncer especialmente em famílias pequenas. Cerca de 20% dos cânceres colo-retais apresentam um componente hereditário e é comum, nas síndromes, a ocorrência de mais de um tipo de câncer no paciente índice ou na família (Coura et al., La chapelle, 2004; Arnold,2005)

A hipótese de um modelo de estágios múltiplos para a carcinogênese colo-retal é a mais aceita para explicar a transformação maligna dos pólipos, este modelo preconiza que mutações no gene APC (*adenomatous poliposis coli*), que ocupa o locus 5q21-q22, são cruciais para o desenvolvimento do pólipo. Estima-se que são necessárias a presença de no mínimo 4 a 7 mutações acumuladas em genes diferentes, entre eles: K-RAS, DCC e p53, causando a progressão dos adenomas, através de estádios progressivos de transformação adenomatosa até o câncer colo-retal (Baker et al, 1990).

A Síndrome de Lynch ou Câncer Colo-retal Hereditário sem Polipose (HNPCC) (OMIM 120435) (OMIM¹) é a forma mais comum de neoplasia autossômica dominante hereditária que acomete o cólon e o reto, com ocorrência simultânea ou não de neoplasias extra-cólon. As neoplasias extra-cólon mais frequentes acometem endométrio, ovários, estômago, intestino delgado e cérebro. (Arnold et al., 2005; Coura et al. , 2005; Strate e Syngal, 2005).

Os pacientes portadores de HNPCC podem apresentar adenomas e carcinomas sebáceos, queratoacantomas múltiplos, hiperplasia sebácea na variação da síndrome conhecida como Muir-Torre. (Hamilton et al., 1995) Felice e colaboradores citam a presença de glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) nos pacientes portadores de HNPCC.

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) (OMIM 175100)^(OMIM 2) é uma doença autossômica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos ao longo do intestino grosso. Esses pólipos possuem alta capacidade de transformação maligna, o que ocorre nas terceira e quarta décadas de vida.^(Arnold; Strate e Syngal; Galiatsatos; Aggarwal)

Aggarwal e colaboradores (2003), descrevem a DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Scores*), que apresenta sensibilidade de 69% e especificidade de 100%, como teste diagnóstico em pacientes com alto risco para a polipose adenomatosa familiar e suas variantes fenotípicas. O DPRS baseia-se no estudo das manifestações bucomaxilofaciais (natureza e extensão das alterações dento-ósseas) da doença. No estudo os autores observaram em 35% dos casos a presença de anormalidades dentárias (dentes supra numerários, odontomas, dentes impactados e não inrrompidos) e cerca de 69% dos pacientes estudados tinham alterações ósseas (esclerose difusa associada as raízes dentárias, ilhas de osso denso e osteomas).

Outro achado importante descrito na literatura é a ocorrência de agenesia e oligodontia associadas ao gene AXIN 2. O gene AXIN 1 é expressado uniformemente durante o desenvolvimento, no entanto o AXIN2 é expressado em tecidos em estágio específico de desenvolvimento, como nos somites, arcos braquiais e brotos dos membros. AXIN2 é induzido pela via Wnt sinalizadora, sugerindo que a expressão do AXIN2 serve como um *feedback* regulador dessa via ^{(Lami, 2004; Jho et al., 2002).}

A identificação precoce das alterações extra-cólon é importante uma vez que ocorrem anos antes do desenvolvimento dos pólipos intestinais. O diagnóstico precoce permite ainda que sejam tomadas medidas de controle da doença, como a realização da colostomia profilática, melhorando o prognóstico.^(Watne) O método DPRS (dental panoramic radiograph score system) foi descrito como método auxiliar no diagnóstico da FAP.^(Aggarwal; Thakker)

O objetivo desse estudo foi avaliar a ocorrência de glândulas sebáceas intra-orais e alterações dento-ósseas em pacientes com FAP e câncer colo-retal.

Material e Métodos

Foram avaliados 30 pacientes que fizeram colonoscopia no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília com diagnóstico confirmado de FAP, HNPCC e CRC esporádico, bem como pacientes cujo resultado da colonoscopia foi negativo para lesões de câncer ou pré-cancerizáveis, sem história familiar de CRC que compuseram o grupo controle. Esses pacientes foram alocados em três grupos de acordo com a doença e um grupo de comparação livre de doença.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo e concordaram assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Todos foram submetidos a exame clínico e radiografia panorâmica da face (aparelho Rotograph Plus ® - Villa Medical System Itália). As radiografias panorâmicas foram interpretadas por um consenso entre três especialistas em radiologia, que desconheciam a qual grupo cada paciente pertencia. As alterações foram mensuradas e quantificadas e os avaliadores atribuíram escores segundo o método DPRS descrito por Takker et al. (1995).

As radiografias foram avaliadas por três especialistas em Radiologia, que desconheciam a qual grupo pertencia os pacientes, os avaliadores fizeram um consenso e atribuíram escores a quantidade e tamanho das alterações encontradas.

As imagens radiográficas foram avaliadas da seguinte forma: a) osteomas: áreas radiopacas bem definidas com margens regulares intra ou extra ósseas; b) ilhas de

condensação óssea: áreas radiopacas bem definidas mas com margens irregulares; c) esclerose densa: áreas de radiodensidade intensa e difusa.

Outros achados também foram considerados como critério de diagnóstico tais como, a presença de odontomas, dentes supra numerários e dentes não irrompidos. Os terceiros molares não irrompidos não foram considerados na avaliação.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade da distribuição da idade. As associações entre DPRS e idade, gênero, grupo e presença de glândulas sebáceas intra-orais bem como as associações entre presença de glândulas sebáceas intra-orais e idade, gênero, grupo e DPRS foram testadas pelo teste do qui-quadrado ou teste Exato de Fisher quando necessário. O nível de significância estabelecido foi de 5% ($p=0,05$) e todas as análises foram realizadas com o programa SPSS versão 11.0.4 para Mac OSX (Chicago, IL, EUA).

Resultados

A Tabela 1 lista as principais características obtidas dos pacientes na anamnese. Foram avaliados 30 pacientes: um total de 16 mulheres (53,33%) e 14 homens (46,67%), com idade média de 47,16 anos (de 10 a 70 anos), que foram classificados em quatro grupos de acordo com o resultado da colonoscopia (realizada no Serviço de Proctologia do Hospital Universitário de Brasília), da história médica pregressa e familiar. O grupo controle foi composto por 13 pacientes (43,3%), o grupo de CRC esporádico por 8 pacientes (26,7%), o grupo do HNPCC com 3 pacientes (10%) e o grupo da FAP agrupando 6 pacientes (20%).

Tabela 1. Características dos pacientes obtidas na anamnese.

Grupo	Número de pacientes	Idade	Gênero M:F	História pregressa de CRC	Idade média de diagnóstico de CRC (anos)
Controle	13	24-70	5:8	0	-
CRC esporádico	8	40-69	3:5	8	56,5
HNPCC	3	36-47	2:1	3	35,3
FAP	6	10-58	4:2	2	47

No total da amostra 43,3% dos pacientes tiveram CRC na proporção homem: mulher de 1:2. Considerando o total da amostra a média de idade de descoberta do câncer foi de 50,31 anos. Entre os grupos individualmente a média de idade de diagnóstico para o grupo de Ca esporádico foi de 56,5 anos, no HNPCC a média foi de 35,3 anos e na FAP 47 anos. A média agrupada dos dois últimos grupos foi de 40 anos representando a média de idade de descobrimento do CRC familiar. No grupo FAP a idade média de descoberta da doença col-retal (lesão maligna ou pólipos adenomatosos) foi de 27,2 anos.

A presença de glândulas sebáceas intra-orais foi identificada em 15 pacientes (50%), destes pacientes 10 são mulheres e 5 são homens, representando a proporção homem: mulher de 1:2. A frequência de glândulas sebáceas intra-orais foi de 62,5% nas mulheres e 35,7% nos homens do total da amostra.

A tabela 2 mostra a distribuição da frequência da presença de glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos. Todos os pacientes do grupo HNPCC apresentaram a alteração seguido do grupo controle (61,5%), grupo FAP (33,3%) e do grupo de CRC esporádico (25%).

Tabela 2. Frequência de glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos

Glândulas sebáceas intra-orais	Controle	CRC esporádico	HNPCC	FAP
Presente	8 (61,5%)	2 (25%)	100%	2 (33,3%)
Ausente	5 (38,5%)	6 (75%)	0	4 (66,7%)

Nos indivíduos com idade maior ou igual a 40 anos a frequência de glândulas sebáceas intra-orais foi de 47,6% já nos pacientes menores que 40 anos a frequência foi de 55,6%

Quanto à localização, foram encontradas glândulas sebáceas intra-orais nas seguintes regiões: mucosa/semimucosa labial (53,32%) (figura 1); mucosa jugal (6,67%); região retromolar (6,67%); mucosa/semimucosa labial e mucosa jugal (26,67%) e mucosa/semi mucosa labial e região retromolar (6,67%).

A distribuição da frequência de localização (Tabela 3) entre os grupos foi a seguinte: no grupo controle a região mais acometida foi a mucosa/semi mucosa labial (37,77%) seguido da mucosa/semi mucosa labial e mucosa jugal (15,38%), foi encontrado um caso cuja a localização da alteração ocorreu somente a mucosa jugal (7,69%) e um caso acometendo a região retromolar (7,69%). No grupo do CRC esporádico apenas dois pacientes apresentaram glândulas sebáceas intra-orais os locais afetados foram a mucosa/semi mucosa labial e mucosa jugal simultaneamente (12,5%); mucosa labial e região retromolar (12,5%).

No grupo do HNPCC os três pacientes apresentaram glândulas sebáceas intra-orais, todos os casos localizados em mucosa/ semimucosa labial. No grupo da FAP dois pacientes apresentaram a alteração localizadas em mucosa/semimucosa labial (16,7%); mucosa/ semi mucosa labial e mucosa jugal simultaneamente (16,7%).



Figura 1. Imagens clínicas de glândulas sebáceas em mucosa labial

Tabela 3. Distribuição da frequência da localização das glândulas sebáceas intra-orais entre os grupos.

Localização	Controle	CRC esporádico	HNPCC	FAP
Ausente	5 (38,46%)	6 (75,00%)	0	4 (66,67%)
Mucosa labial	4 (37,77%)	0 (0%)	3 (100%)	1 (16,67%)
Mucosa jugal	1 (7,69%)	0 (0%)	0	0
Região retromolar	1 (7,69%)	0 (0%)	0	0
Mucosa labial e mucosa jugal	2 (15,38%)	1 (12,5%)	0	1 (16,67%)
Mucosa labial e região retromolar	0 (0%)	1 (12,5%)	0	0
Total	13 (100%)	8 (100%)	3 (100%)	6 (100%)

Foram testadas as associações entre a presença de glândulas sebáceas intra-orais e gênero, idade (≥ 40 e < 40), grupo e DPRS. As associações foram testadas pelo teste de qui-quadrado que não evidenciou relação entre as variáveis na amostra estudada.

As radiografias panorâmicas foram analisadas de acordo com o método proposto por Takker e colaboradores (1995). Foram encontradas alterações significativas (DPRS final ≥ 7)

em sete pacientes (23,3%) do total da amostra. Destes seis eram homens e uma era mulher. A frequência de DPRS significativa entre os gêneros foi de 42,82% nos homens e 6,25% nas mulheres do total da amostra.

Nos indivíduos com idade superior ou igual a 40 anos a frequência de DPRS significativa foi de 19%. Nas pessoas com menos de 40 anos a frequência foi de 33,3% (Tabela 4).

Tabela 4. Frequência de DPRS segundo idade

DPRS	Idade \geq 40 anos	Idade < 40 anos
Significante	4 (19%)	3 (33,3%)
Normal	17 (81%)	6 (66,7%)

No total as alterações encontradas foram: nove lesões de escleroses ósseas (52,94%); cinco lesões eram ilhas de condensação óssea 5 (29,41%); um osteoma (5,88%); um odontoma (5,88%); e um dente supra numerário (5,88%)(Figuras 3 e 4)(Tabela 5).

Quando se considera a frequência de alterações dentro de cada grupo foi observado que as escleroses representaram 42,86% das alterações dentro do grupo da FAP, as ilhas de condensação óssea representaram 35,71% das lesões. Os osteomas, odontomas e dentes supranumerários, representavam, cada uma das alterações, 7,14% das lesões. Foram encontrados, ainda dois casos de esclerose no grupo de CRC esporádico e um caso no grupo controle. No grupo do HNPCC não foram observados alterações radiográficas.

Tabela 5. Frequência de alterações dento – ósseas entre os grupos

	Controle	CRC esporádico	HNPCC	FAP	Total
Escleroses	1 (100%)	2 (100%)	0	6 (42,86%)	9 (52,94%)
Ilhas de condensação óssea	0	0	0	5 (35,71%)	5 (29,41%)
Osteomas	0	0	0	1 (7,14%)	1 (5,88%)
Odontoma	0	0	0	1 (7,14%)	1 (5,88%)
Dente supranumerário	0	0	0	1 (7,14%)	1 (5,88%)
Total	1 (100%)	2 (100%)	0	14 (100%)	17 (100%)

A frequência de DPRS significativa (≥ 7) dentro de cada grupo foi de : 83,33% no grupo da FAP; 12,5% no grupo e pacientes com CRC esporádico e 7,69% no grupo controle, os pacientes portadores de HNPCC não apresentaram alterações (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência de DPRS final por grupo

	Controle	CA esporádico	HNPCC	FAP
Normal	12 (92,31%)	7 (87,50%)	3 (100%)	1 (16,67%)
Significante	1 (7,69%)	1 (12,50%)	0	5 (83,33%)

Foram testadas as associações entre DPRS e gênero, idade (≥ 40 e < 40), grupo e presença de glândulas sebáceas intra-orais. O Teste Exato de Fisher confirmou associação entre a presença de escore DPRS ≥ 7 (significante) e gênero sendo mais comum entre os homens ($p= 0,031$).

O Teste do qui-quadrado mostrou associação entre o escore DPRS ≥ 7 e a ocorrência de doença ($p=0,02$), o mesmo teste confirmou que a associação ocorreu entre o grupo FAP

quando comparado ao grupo controle ($p=0,001$), bem como, quando comparado aos demais grupos de estudo.

Não houve associação entre $DPRS \geq 7$ e a presença de glândulas sebáceas intra-orais ($p=0,80$) bem como não houve associação entre $DPRS \geq 7$ e as faixas etárias estudadas ($p=0,64$).

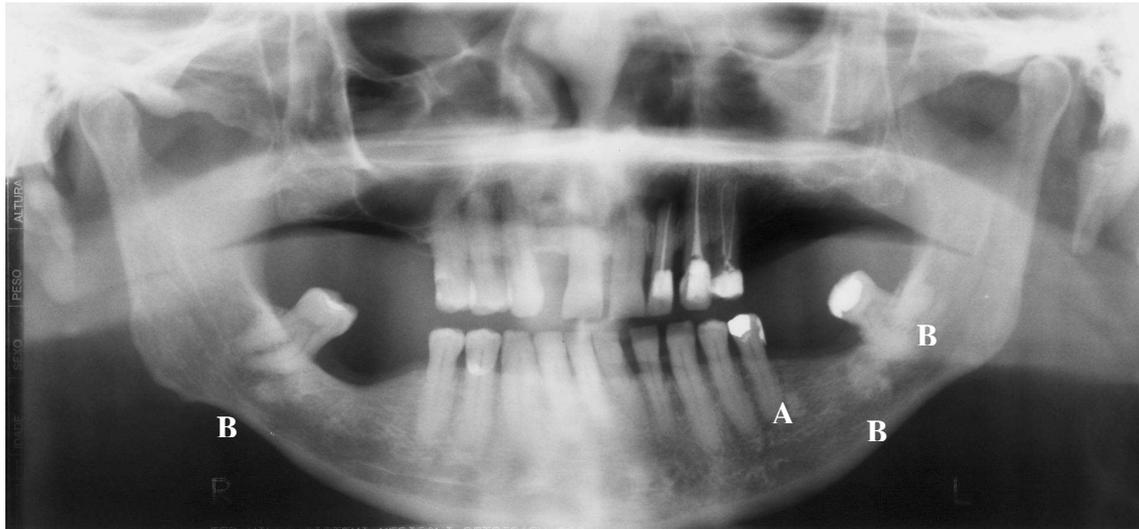


Figura 3. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP evidenciando ilha de condensação óssea (A) e áreas de esclerose óssea (B).



Figura 4. Imagem radiográfica de paciente do grupo FAP, evidenciando osteoma em região de ângulo de mandíbula lado direito (C).

Discussão

No presente estudo foram avaliados 30 pacientes, 16 mulheres e 14 homens com idade média de 47,16 anos, atendidos pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília .

A principal dificuldade neste estudo foi a caracterização dos pacientes para o grupo HNPCC. Embora a literatura descreva o câncer colo-retal hereditário sem pólipose como o mais comum dentre as síndromes de câncer colo-retal familiar (Arnald et al., 2005, Coura et al.,2005, Strate e Syngal, 2004), nossa amostra foi composta por apenas três pacientes que preenchiam os critérios de Amsterdã II (Alonso et al., 2006).

Roy e Lynch (2003) apontam seis principais dificuldades para diagnosticar corretamente as famílias com HNPCC: a. pequena extensão das famílias; b. questões inadequadas na anamnese; c. expressão fenotípica variável que podem ser moduladas por fatores ambientais, d. baixa sensibilidade e ambigüidades freqüentes nos testes genéticos; e. limitações do critério clínico de diagnóstico (Amsterdã II); f. ocorrência de novas mutações.

Do total da amostra 43,32% dos pacientes tiveram câncer colo-retal , em uma proporção homem:mulher de 1:2. A média de idade de descobrimento da doença foi de 50,31 considerando os três grupos conjuntamente. Quando foi considerado separadamente os casos de CRC esporádico observou-se média de idade de 56,5 anos enquanto que a média de idade da descoberta da doença nos casos de CRC familiar foi de 40 anos.

Os dados relativos à idade média da amostra como um todo corroboram com as Estimativas de Câncer de 2008 no Brasil publicadas pelo Instituto Nacional de Câncer (2008), que mostram que os casos ocorrem na faixa etária de 50 a 70 anos, porém a mesma publicação cita que as proporções de homens e mulheres afetados são iguais.

A idade média de descoberta da doença no grupo do HNPCC foi de 35,3 anos, dez anos a menos do que foi relatado por Aarnio e colaboradores (1999). No grupo FAP a idade

média de descoberta da doença (presença de pólipos ou de lesão maligna) foi de 27,2 anos. Os dois pacientes desse grupo que tiveram câncer colo-retal tinham 38 e 56 anos (média de 47 anos) na época da descoberta da doença. Chimenos-Küster e colaboradores (2005) relataram que a FAP manifesta-se na segunda e terceira décadas de vida e que 5% dos pacientes desenvolvem a malignidade antes dos 30 anos.

Foram identificadas glândulas sebáceas intra-orais (Grânulos de Fordyce) em 50% da amostra. Reichart (2000) estudou 2022 indivíduos da população da Alemanha e observou que 24,63% desses pacientes apresentaram glândulas sebáceas intra-orais.

Com relação ao gênero e a presença das lesões observamos que 62,5% das mulheres da amostra e 35,7% dos homens apresentaram a alteração. Porém Reichart (2000) observou que a prevalência entre as mulheres foi de 17,85% e entre os homens foi de 32,74% numa amostra representativa de uma população sem doença colo-retal.

Nos indivíduos com idade menor ou igual a 40 anos a frequência de glândulas sebáceas intra-orais foi de 55,6%, enquanto que nos pacientes com idade maior que 40 anos a frequência foi de 47,6%. Ainda no estudo de Reichart (2000), observou-se a frequência de 26,6% nos pacientes da faixa etária de 35 a 44 anos, e de 23,7% nos pacientes da faixa etária de 65 a 74 anos. As frequências não apresentaram diferenças muito discrepantes. Daley (1993) afirma que a prevalência aumenta com a idade e que os homens são mais afetados do que as mulheres. A análise estatística mostra que não houve associação entre o gênero e a presença de glândulas sebáceas intra-orais ($p=0,143$).

As localizações mais frequentes, considerando-se toda a amostra, foram a mucosa/semimucosa labial (53,32%), seguido do acometimento simultâneo do lábio e da mucosa jugal (26,67%), também foram encontrados glândulas na região retromolar (6,64%). Felice e colaboradores (2005) relataram que os locais de acometimento mais comuns no grupo controle foram: a região retromolar e a mucosa labial superior.

Felice e colaboradores (2005) chamam a atenção para a ocorrência de glândulas sebáceas intra-orais na mucosa bucal de pacientes com HNPCC. Observaram que 86,7% dos pacientes com HNPCC de sua amostra possuíam a alteração e apenas 0,95% dos pacientes do grupo controle também apresentavam as glândulas. E sugerem que esta alteração represente um tipo de manifestação extra-cólon da doença. Ao exame clínico dos pacientes da amostra do grupo HNPCC foi observado que todos possuíam a alteração localizando-se preferencialmente na mucosa/semimucosa labiais. O teste de qui-quadrado não revelou associação entre a presença dos grânulos com as doenças na amostra estudada.

Em nosso estudo ao exame clínico dos pacientes da amostra do grupo HNPCC foi observado que todos possuíam a alteração localizando-se preferencialmente na mucosa/semimucosa labiais. O teste de qui-quadrado não revelou associação entre a presença de glândulas sebáceas intra-orais com as doenças colo-retais na amostra estudada. Este fato pode ter ocorrido, pois nossa amostra de HNPCC foi composta por apenas três pacientes. Assim, não podemos inferir se há ou não correlação entre glândulas sebáceas intra-orais e câncer colo-retal. Mais estudos precisam ser realizados para justificar essa relação.

O exame radiográfico foi preconizado para todos os pacientes com o objetivo de observar alterações dento-ósseas relacionadas às doenças, dados da literatura mostram que existe entre esses achados e a Polipose Adenomatosa Familiar. Aggarwall e colaboradores (2003) relatam que a hiperpigmentação do epitélio da retina e as alterações dento-ósseas estão intimamente correlacionadas a síndrome, e podem servir como marcadores da doença .

Strate e Syngal (2005) reforçam que a identificação precoce de indivíduos com FAP é essencial, pois permite intervenções precoces que podem evitar a ocorrência de malignidades colo-retais nesses pacientes. Takker e colaboradores (1995) sugeriram a radiografia panorâmica e o método DPRS como auxiliar no diagnóstico da FAP por ser simples e não

invasivo. Esse método tem 62% de sensibilidade e 100% de especificidade para o diagnóstico da FAP.^{7,10}

No nosso estudo foram observados sete pacientes (23,3%) com alterações significantes (DPRS final ≥ 7) em toda a amostra. Essas alterações foram significantes em 42,82% dos homens e 6,25% do total de mulheres. O Teste Exato de Fisher confirmou a associação entre a presença de DPRS ≥ 7 e gênero sendo mais comum entre os homens ($p=0,031$).

Quando consideramos os grupos individualmente foi observado a frequência de 83,33% de DPRS significativa no grupo FAP, 12,5% no grupo do CRC esporádico e 7,69% nos pacientes do grupo controle. Dados que se aproximam dos obtidos por Takker e colaboradores (1995) que observaram frequência de 68,2% para o grupo da FAP e 10,5% no grupo livre de doença. O teste do qui-quadrado mostrou associação entre a presença de alterações significantes e a ocorrência de doença entre os grupos ($p=0,02$), o mesmo teste confirmou que a associação ocorreu no grupo da FAP quando comparado aos demais grupos, o que significa que escores DPRS ≥ 7 está associado a FAP.

Com relação aos tipos de alterações dento-ósseas foi observado que 80% dos achados radiográficos referentes ao osso foram encontradas no grupo da FAP, 13% nos casos de CRC esporádico e 7% no controle. Todas as alterações dentárias ocorreram no grupo FAP. Esses dados estão de acordo com os achados no estudo de Thakker e colaboradores (1995) que observaram que 88,7% das alterações ósseas da amostra ocorreram no grupo FAP e 97,72% das alterações dentárias também foram encontradas nesse grupo.

Considerando os indivíduos com idade superior ou igual a 40 anos a frequência de DPRS significativo foi de 19%, nas pessoas com idade inferior a 40 anos a frequência foi de 33,3%. Não foram encontrados na literatura dados referentes a comparação entre idade e alterações dento-ósseas. Na amostra deste estudo havia dois pacientes com idade de 10 e 15

anos do grupo FAP com DPRS significativo esse dado sugere que as alterações dento-ósseas surgem em idades precoces.

As alterações radiográficas mais freqüentes foram as escleroses ósseas (52,94%) seguida das ilhas de condensação ósseas (29,41%), os demais achados (osteomas, odontomas e dente supranumerário) representam individualmente 5,8% das alterações como um todo. No estudo de Thakker e colaboradores (1995) os osteomas representaram 32,03% das lesões encontradas, seguido das ilhas de condensação óssea (27,45%), as escleroses representaram 22,22% das alterações.

Quando se considera a freqüência de alterações dentro de cada grupo foi observado que as escleroses representaram 42% das alterações dentro do grupo da FAP, as ilhas de condensação óssea representaram 35,71% das lesões. Os osteomas, odontomas e dentes supranumerários, representavam, cada uma das alterações, 7,14% das lesões. Foram encontrados, ainda dois casos de esclerose no grupo de CRC esporádico e um caso no grupo controle. No grupo do HNPCC não foram observados alterações radiográficas.

Thakker e colaboradores encontraram uma freqüência maior de osteomas (54,1%), as ilhas de condensação óssea representaram 42,4%, seguido das escleroses (32,9%), dentes supranumerários (27,1%), dentes não irrompidos (14,1%) e odontomas (9,4%).

Diante do exposto foi possível observar que alterações dento-ósseas estão associadas à FAP e sugerimos que seja rotina o encaminhamento do paciente portador dessa síndrome e de seus familiares para controle radiográfico, pois esse exame poderá auxiliar no diagnóstico dessa doença. Porém este é um estudo preliminar e sugerimos o acompanhamento dos pacientes e seus descendentes para maior número de casos que comprove esses achados.

Referências bibliográficas

Coura RS, Ashton-Prolla P, Prolla JC. Hereditary non-polipomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. *Arq Gastroenterol* .2005; 42(2) : 99-106.

La Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(10): 769-780.

Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer* 2005;104 (10) 2035-2047.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?cmd=entry&id=120435>.

Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal syndromes. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 201-213.

Felice C, Parrini S, Chitano G, Gentile M, Dipaola L, Lantini G. Fordyce granules and hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gut* 2005; 54 : 1279-1282.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=175100>.

Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):385-98.

Aggarwal VR, Sloan P, Horner K, Macfarlane TV, Clancy T, Evans G, Thakker N. Dento-osseous changes as diagnostic markers in familial adenomatous polyposis families. *Oral Dis* 2003; 9 : 29-33.

Antoniades K, Eleftheriades I, Karakasis D. The Gardner syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987; 16 : 480-483.

Watne AL. Colon polyps. *J Surg Oncol* 1997; 66 : 207-214.

Thakker N, Davies R, Horner K, Armstrong J, Clancy T, Guy S, Harris R, Sloan P, Evans G. The dental phenotype in familial adenomatous polyposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. *J Med Genet* 1995; 32: 458-464.

Reichart, PA: Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 390-8.

Daley T. Pathology of intraoral sebaceous glands. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(6):241-245.

Baker SJ, Markowitz S, Fearon EJ, Willson JK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild type p53. *Science* 1990; 249 (4971): 912-915.

Jho EH, Zang T, Damon C, Joo CK, Freund JN, Constantini F. Wnt/ β -catenin/cf signaling induces the transcription of Axin 2, a negative regulator of signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 1172-1183.

Lami L. Mutations in Axin 2 cause familiar tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1043-1050.

Alonso A, Moreno S, Valiene A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos Arroyo MA. Mecanismos genéticos em la preisposición hereditária al câncer colorrectal. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29 (1): 59-76.

Roy HK, Lynch HT. Diagnosing Lynch syndrome: is the answer in the mouth? *Commentaries. Gut* 2003;52: 1665-1667.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa de incidência de câncer no Brasil: Brasil 2008. (acesso em 11 out 2008). Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=mapa.asp&ID=6>