

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FABIANA TOLENTINO DE ALMEIDA MARQUES

AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE PACIENTES PORTADORES
DE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAL E DE SEUS FAMILIARES

BRASÍLIA - DF

2010

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FABIANA TOLENTINO DE ALMEIDA MARQUES

**AValiação DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE PACIENTES PORTADORES
DE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAL E DE SEUS FAMILIARES**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra
Co-orientadora: Profa Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe

BRASÍLIA - DF

2010

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família. Aos meus pais e irmãos pelo apoio e motivação; meu marido Cristiano Luiz Marques pelo amor incondicional, incentivo, compreensão e paciência; minha filhinha Luísa Tolentino Marques pelo sorriso sempre presente e por me fazer entender o sentido da vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus por conduzir a minha vida;

À Prof^a. Dr^a. Eliete Neves da Silva Guerra, pela dedicação na orientação do trabalho, por todos os conhecimentos transmitidos e pelo exemplo no atendimento aos pacientes. Obrigada pelo carinho que recebi em todos os momentos.

À Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Acevedo Poppe, pelas importantes considerações na co-orientação do trabalho e pelo carinho, apoio e disponibilidade;

Ao médico Prof. Dr. João Batista de Sousa, por ter aberto as portas do Serviço de Proctologia do HUB e pela disponibilidade e empenho no esclarecimento da história médica das famílias;

Ao médico Prof. Dr. Rômulo Medeiros Almeida pelo auxílio na seleção dos pacientes;

À Prof^a. Dr^a. Maria Alves Garcia Santos Silva, pela minha formação acadêmica e por ter me apresentado à Radiologia Odontológica e ao Diagnóstico Bucal. Obrigada por ter me ajudado a escolher o melhor caminho;

Às Prof^{as} Dr^a Nilce Santos Melo e Dr^a Heliana Dantas Mestrinho pelos conhecimentos transmitidos na Clínica de Estomatologia;

Ao Dr. Rogério Ribeiro de Paiva, professor, amigo e colega de profissão, pelo constante incentivo e pela contribuição com meu crescimento profissional;

Aos colegas André Ferreira Leite e Paulo Tadeu Figueiredo, pela disponibilidade e dedicação. Obrigada pelo auxílio na parte radiográfica da pesquisa;

À colega Raquel Ribeiro Gomes, pelo auxílio na confecção dos heredogramas;

Aos pacientes pela disponibilidade, paciência e constante luta pela vida. Obrigada pelo exemplo de perseverança e superação e por me motivarem a buscar respostas durante a realização do trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DE LITERATURA	4
CÂNCER COLORRETAL	4
POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAL	7
Aspectos moleculares da FAP	10
Variantes fenotípicas da FAP	14
Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)	14
Síndrome de Gardner	15
Características clínicas da FAP	18
Trato gastrointestinal alto e baixo	18
Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina	19
Tumores Desmóides	20
Outros tipos de neoplasias malignas associadas	20
Manifestações bucais	21
OBJETIVOS	26
OBJETIVO GERAL	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
METODOLOGIA	27
Pacientes	27
Critérios para estudo	28
Critérios de Inclusão	28
Critérios de Exclusão	28
Exame Clínico	28
Exames Complementares	29

Dental Panoramic Radiograph Score, preconizado por Thakker <i>et al.</i> , 1995	30
Análise das anomalias dentárias	32
RESULTADOS	36
FAMÍLIA I	39
FAMÍLIA II	46
FAMÍLIA III	53
DISCUSSÃO	60
CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*	70
(Anexo I)	77
(Anexo II)	78
(Anexo III)	79
(Anexo IV)	83

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Papel do gene APC na via Wnt/beta-catenina.....	12
FIGURA 2 - Heredograma da família I.....	42
FIGURA 3 – Heredograma da família II.....	49
FIGURA 4 – Heredograma da família III.....	56
PRANCHA I – Radiografia panorâmica da face e CBCT do caso-índice da família I.....	43
PRANCHA II – Radiografia panorâmica da face e CBCT do indivíduo III:1 da família I.....	44
PRANCHA III – Radiografias panorâmicas da face de indivíduos da família I.....	45
PRANCHA IV – Características clínicas e radiográficas do caso-índice (I:1) da família II.....	50
PRANCHA V – Características clínicas e radiográficas de indivíduos da família II.....	51
PRANCHA VI – Características clínicas e radiográficas de indivíduos da família II.....	52
PRANCHA VII – Características clínicas e radiográficas do caso-índice (II:3) da família III.....	57
PRANCHA VIII – CBCT da maxila do caso índice (II:3) da família III.....	58
PRANCHA IX – CBCT da mandíbula do caso-índice (II:3) da família III.....	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características gerais da FAP e suas variantes fenotípicas.....	17
TABELA 2 - Critério DPRS (Dental panoramic radiograph score) preconizado por Thakker <i>et al.</i> , (1995).....	34
TABELA 3 - Interpretação do DPRS (Dental panoramic radiograph score), Thakker <i>et al.</i> , 1995.....	35
TABELA 4 - Resumo das famílias FAP examinadas no HUB.....	36
TABELA 5 - Características gerais, modo de herança da FAP, alterações dento-ósseas e anomalias dentárias observadas.....	37
TABELA 6 - Frequência das alterações dento-ósseas encontradas.....	38
TABELA 7 - Alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família I.	41
TABELA 8 – Alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família II.....	48
TABELA 9 - Alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família III.....	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFAP = Attenuated Familial Adenomatous Polyposis

APC = Adenomatous polyposis coli

AXIN2 = Axis inhibition protein 2

CBCT = Cone beam computed tomography

CHRPE = Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium

CI = caso-índice

CRC = Colorectal cancer

DPRS = Dental panoramic radiograph score

ED = esclerose difusa

FAP = Familial Adenomatous Polyposis

GS = Gardner Syndrome

GSK3beta = glycogen synthase kinase 3beta

HNPCC = Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer

HUB = Hospital Universitário de Brasília

INCA = Instituto Nacional do Câncer

KDa = Kilodalton

MYH = Human homolog of mutY

MMR = mismatch repair

MSI = microsatellite instability

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man

PTT = Protein truncation testing

TCF = transcription factor

Wnt = Wg (wingless) + Int

RESUMO

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma síndrome autossômica dominante predisponente ao câncer colorretal (CRC). A doença é causada pela mutação do gene APC (adenomatous polyposis coli) localizado no cromossomo 5q21. As características da FAP incluem o desenvolvimento de pólipos adenomatosos colorretais por volta da segunda década de vida com alto potencial de transformação maligna se não forem tratados. Além dos pólipos colorretais, a FAP apresenta manifestações extra-cólon como hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, alterações em pele e anomalias no complexo maxilomandibular como osteomas, esclerose óssea difusa, dentes retidos, odontomas e dentes supranumerários. A avaliação da saúde geral e das características odontológicas clínicas e radiográficas dos pacientes com FAP é necessária para o diagnóstico dos problemas dento-ósseos associados. O objetivo desse estudo foi descrever as manifestações bucais de pacientes portadores de Polipose Adenomatosa Familiar e de seus familiares. Foram avaliados 29 pacientes de três famílias com FAP do Serviço de Coloproctologia do HUB. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico e exames complementares (fotografias, radiografia panorâmica da face e Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico (CBCT) quando indicados). Além disso, foi construído heredograma das famílias para determinar o modo de herança da FAP. As radiografias panorâmicas da face foram avaliadas segundo o método DPRS (Dental Panoramic Radiograph Score), proposto por Thakker *et al.*, 1995 com objetivo de auxiliar no diagnóstico dos pacientes com FAP. Alterações significantes (score ≥ 7) foram encontradas em 27,5% do total da amostra e em 75% dos pacientes com FAP confirmada. As alterações ósseas foram mais frequentes (58%) que as alterações dentárias (42%) na amostra estudada. A CBCT mostrou alterações não visualizadas pela radiografia panorâmica da face. Foi possível sugerir o modo de herança autossômico dominante da FAP em apenas uma família. Em duas famílias não foi possível determinar o modo de herança. A avaliação das alterações dento-ósseas e o acompanhamento contínuo dos pacientes das famílias com FAP pelo cirurgião-dentista é de extrema importância, uma vez que as manifestações bucais geralmente precedem os sintomas gastrointestinais. Estudos futuros serão necessários para esclarecer os aspectos moleculares da FAP e sua relação com as alterações dento-ósseas.

ABSTRACT

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a dominant autosomal syndrome which predisposes to Colorectal Cancer (CRC). It is caused by mutation of the APC gene (adenomatous polyposis coli) located at the 5q21 chromosome. FAP is characterized by colorectal adenomatous polyps emerging around twenty years of age, with a high risk of malignant transformation if left untreated. Besides the colorectal polyps, FAP presents other extracolonic manifestations, such as congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, changes in skin and dento-osseous symptoms including osteomas, diffuse bone sclerosis, impacted teeth, odontomas and supernumerary teeth. Overall assessment of radiographic and clinical teeth characteristics as well as general health condition is necessary to diagnose the dento-osseous changes arising from FAP. The aim of the present study was to describe the dento-osseous manifestations in FAP patients as well as their relatives. Twenty-nine patients from three families referred by the Coloproctology Division of the University of Brasilia's hospital (HUB) were assessed. The patients underwent clinical exams as well as imaging procedures such as simple photography, cone beam computed tomography (CBCT) and panoramic radiography. Moreover, a genealogical family tree was generated to determine FAP type of hereditary transmission. To assist FAP diagnosis, panoramic radiographs were evaluated through the Dental Panoramic Radiograph Score (DPRS), as proposed by Thakker et al., 1995. Significant changes (score ≥ 7) were found in 27,5% of the total sample and in 75% of the FAP patients. Bone changes were more frequently found (58%) than teeth changes (42%). CBCT revealed changes not perceived by panoramic radiographs. It was only possible to indicate autosomal heredity in one of the families evaluated here. Assessment of the dento-osseous changes and the continuous follow-up of FAP patients by a dental surgeon is extremely important since dento-osseous changes precede gastrointestinal symptoms. Further studies are necessary to clarify molecular aspects of FAP in connection to dento-osseous changes.

INTRODUÇÃO

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante em que ocorre mutação do gene APC localizado no cromossomo 5q21. A doença é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon e no reto a partir da segunda década de vida com alto potencial de transformação maligna geralmente na terceira e quarta décadas de vida. A FAP é a segunda síndrome mais comum predisponente ao câncer colorretal (CRC) familiar. Em adição aos pólipos colorretais, os indivíduos afetados apresentam manifestações extra-cólon que incluem cistos epidermóides, tumores desmóides, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina e alterações dento-ósseas como osteomas, escleroses ósseas, odontomas, dentes supranumerários e dentes retidos (Strate, Syngal, 2005; Galiatsatos, Foulkes, 2006). A FAP apresenta algumas variantes fenotípicas como a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP) e a Síndrome de Gardner (GS) (Strate e Syngal, 2005).

A GS foi primeiramente descrita em 1951 por Gardner através de estudo numa extensa família de Utah. A doença foi relatada como autossômica dominante de penetrância completa e expressividade variável (Gardner, 1951). Estudos posteriores de Gardner e colaboradores descreveram as alterações extra-cólon que incluíam fibromas, tumores desmóides e alterações dento-ósseas na maxila e mandíbula como osteomas, dentes supranumerários, dentes retidos, odontomas e ilhas irregulares de condensação óssea (Gardner e Richards, 1953; Gardner, 1962). A GS foi primeiramente descrita como uma doença distinta da FAP. Em 1991, a localização e identificação do gene APC demonstrou que a mutação era a mesma em ambas as doenças e assim, foram consideradas uma mesma condição e classificadas em um mesmo número OMIM (OMIM#175100) (Grodén *et al.*, 1991; Kinzler *et al.*, 1991).

O diagnóstico precoce dos indivíduos afetados com FAP e a intervenção cirúrgica profilática são essenciais para prevenção do desenvolvimento do CRC. Além disso, o diagnóstico pré-sintomático é fundamental, uma vez que dois terços dos pacientes com sintoma apresentam CRC desenvolvido e conseqüentemente prognóstico ruim (Lynch, de la Chapelle, 2003).

A identificação de mutações patogênicas do gene APC nas famílias com FAP é um método excelente para o diagnóstico dos indivíduos afetados, porém ainda existe dificuldade na disponibilização dos testes genéticos para avaliação molecular. Por isso, em situações em que a análise das mutações não é possível, o diagnóstico clínico é o método de eleição na identificação dos afetados. Estudos relatam que as manifestações extra-cólon estão presentes entre 58% a 100% dos pacientes com FAP podendo ser usadas para auxiliar no diagnóstico da doença e estimar fatores de risco (Utsunomyia, Nakamura, 1975; Chapman *et al.*, 1989; Giardiello *et al.*, 1991). Thakker e colaboradores (1995) descreveram um método diagnóstico (DPRS = Dental Panoramic Radiograph Score) para avaliação das alterações dento-ósseas de pacientes com risco para FAP. O DPRS se baseou na avaliação da natureza, extensão e localização das alterações dento-ósseas por meio de radiografias panorâmicas da face. Em 2003, Agarwall e colaboradores descreveram a eficiência do teste que apresentou especificidade de 97% e sensibilidade de 62%.

As manifestações no complexo maxilomandibular associadas à FAP podem favorecer a investigação médica das alterações gastrointestinais, bem como auxiliar no diagnóstico precoce, uma vez que os achados das alterações dento-ósseas podem preceder as manifestações intestinais. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi descrever as manifestações bucais dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e

de seus familiares em acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

REVISÃO DE LITERATURA

CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal (CRC) é o terceiro tipo mais comum de neoplasia maligna no mundo e o segundo em países industrializados (De La Chapelle, 2004; Arnold *et al.*, 2005). Nos Estados Unidos, cerca de 140.000 novos casos são diagnosticados anualmente com índice de 50.000 óbitos (Jang, Chung, 2010; Jemal *et al.*, 2008).

No Brasil, o CRC está entre as cinco neoplasias malignas mais frequentes e é o terceiro em mortalidade em ambos os sexos. Em torno de 9,4% dos novos casos de câncer são de cólon e reto, sendo o número estimado na população brasileira para 2010 de 14 casos novos para cada 100.000 homens e 15 casos novos para cada 100.000 mulheres. O prognóstico dos pacientes com CRC é considerado bom, desde que o diagnóstico seja realizado precocemente. A sobrevida média global em cinco anos se encontra em torno de 55% para países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento (INCA, 2010).

O CRC está dividido em câncer colorretal hereditário e esporádico. Em torno de 90% dos casos de câncer colorretal são esporádicos. O CRC esporádico apresenta-se como resultado de mutações somáticas e fatores ambientais, envolve indivíduos isolados na família e se manifesta em idade mais avançada. O CRC hereditário apresenta mutação das células da linhagem germinativa, padrão de herança autossômico dominante, com envolvimento de vários membros da família e desenvolvimento do câncer em idade mais precoce (Coura *et al.*, 2005). Aproximadamente 6% dos pacientes com CRC estão classificados no grupo hereditário, pois estão associados a síndromes predisponentes ao câncer colorretal como a Síndrome de Lynch também conhecida

como Câncer Colorretal Não Polipomatoso Hereditário (HNPCC) (OMIM#120435) e a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) (OMIM#175100) (Jasperson *et al.*, 2010).

O HNPCC (OMIM120435) é a síndrome mais comum predisponente ao desenvolvimento do câncer colorretal, sendo que cerca de 1 a 5% de todos os casos de CRC estão associados à essa síndrome (Aaltonen *et al.*, 1998). A doença apresenta padrão de herança autossômico dominante com mutação dos genes “mismatch repair” (MMR), que são proteínas capazes de reparar as regiões de microsátélites (regiões em que ocorre repetição na sequência do DNA ou de um simples nucleotídeo) que acontecem no genoma humano. A mutação MMR, também é encontrada em 20% dos casos de CRC esporádico. Essa mutação leva à instabilidade de microsátélites (MSI) no DNA do tumor devido à inserção ou deleção de um nucleotídeo acarretando uma alteração que resulta na perda da estabilidade genômica e transformação das células do epitélio colônico normal em adenocarcinoma (Lynch e De la Chapelle, 2003; Aaltonen *et al.*, 1993). Os tumores associados ao HNPCC estão frequentemente localizados no cólon proximal, apresentam-se mais displásicos e agressivos que os esporádicos mostrando um acelerado processo de carcinogênese. O HNPCC é caracterizado pelo desenvolvimento do câncer colorretal em idade precoce (média de diagnóstico aos 45 anos) e associação com outras neoplasias extra-cólon como endométrio e ovário. O paciente afetado pode apresentar pólipos intestinais, mas geralmente não excedem o número de 50 (Arnold *et al.*, 2005; Coura *et al.*, 2005; Strate e Syngal, 2005; Lynch, De la Chapelle, 2003). O diagnóstico clínico da doença é realizado seguindo os critérios de Amsterdam em que a família deve apresentar: pelo menos três casos de CRC em que dois dos afetados sejam parentes em primeiro grau; CRC em duas gerações consecutivas

e ao menos um caso de CRC diagnosticado antes dos 50 anos (Rodriguez-Bigas *et al.*, 1997).

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é responsável por aproximadamente 1% dos casos de CRC. Observa-se mutação do gene APC (adenomatous polyposis coli), desenvolvimento de pólipos adenomatosos no cólon e reto com potencial de transformação maligna em torno de 100%, se não houver intervenção cirúrgica profilática (Galiatsatos e Foulkes, 2006; Cruz-Correa e Giardiello, 2003).

Pesquisas sugerem que o risco de CRC familiar está intimamente relacionado à idade de diagnóstico do paciente e ao número de indivíduos afetados numa mesma família (Johns, Houlston, 2001). O estudo do CRC hereditário e conhecimento dos aspectos genéticos envolvidos são de extrema importância para compreender a patogênese do câncer, identificar indivíduos com alto risco, estabelecer estratégias de prevenção e acompanhamento, bem como propiciar diagnóstico precoce e avanços nas formas terapêuticas (Jasperson *et al.*, 2010).

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAL

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) (OMIM#175100) é uma síndrome predisponente ao câncer colorretal que apresenta padrão de herança autossômica dominante e penetrância completa. A FAP foi a primeira síndrome polipomatosa reconhecida e a melhor caracterizada atualmente (Strate, Syngal, 2005). Em 1950, Gardner e Stephens observaram a ocorrência de nove casos de carcinoma do trato gastrointestinal baixo em membros de uma mesma família que apresentavam pólipos intestinais. As evidências indicavam características herdadas e os pesquisadores sugeriram a ocorrência de uma doença intestinal polipomatosa com traço autossômico dominante e predisposição ao câncer colorretal (Gardner, Sthephens, 1950).

A incidência da FAP tem sido estimada em aproximadamente 1/ 10.000 sendo esse índice de 1/8.000 em países desenvolvidos como o Reino Unido e a Suécia (Bisgaard *et al.*, 1994). Farinella *et al.* (2009) realizaram um estudo em um grande Centro de Registro de Polipose com 233 famílias e os dados obtidos mostraram que o gênero não influencia na transmissão da doença, sendo assim, homens e mulheres são igualmente afetados.

Nas formas clássicas da FAP, centenas a milhares de pólipos adenomatosos se desenvolvem no intestino por volta da segunda década de vida, apresentando aproximadamente 100% de transformação maligna em torno das terceira e quarta décadas de vida, se não for realizada intervenção cirúrgica profilática. Outra medida para prevenção do CRC e redução da morbidade e mortalidade nesses pacientes é o estabelecimento de programas rígidos de acompanhamento com avaliação de todos os familiares e aconselhamento genético das famílias (Jasperson *et al.*, 2010; Half *et al.*, 2009; De la Chapelle, 2004; Lynch, De la Chapelle, 2003). No registro de polipose da

Suécia, os casos-índice diagnosticados com CRC tinham em média 42 anos, os casos-índice com polipose e sem CRC apresentavam em média 32 anos, e nos familiares acompanhados, a polipose foi diagnosticada aos 22 anos (Björk *et al.*, 1999).

Além dos pólipos intestinais, a doença apresenta manifestações extra-intestinais como pólipos gástricos, pólipos duodenais, tumores desmóides, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), lesões cutâneas e alterações dento-ósseas como osteomas e dentes supranumerários. Outros tipos de neoplasias malignas pouco observadas nos pacientes com FAP incluem as de tireóide, cérebro e hepatoblastoma (Galiatsatos, Foulkes, 2006).

O diagnóstico precoce da FAP e acompanhamento dos indivíduos de risco que apresentam forte história familiar são essenciais na prevenção do câncer colorretal. O diagnóstico é realizado quando no mínimo 100 adenomas colônicos são identificados por sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia, embora em indivíduos jovens com poucos pólipos a FAP também seja considerada. Se forem visualizados < 100 adenomas, o diagnóstico é de AFAP (Jasperson *et al.*, 2010).

O diagnóstico e acompanhamento dos indivíduos afetados e familiares têm reduzido em 55% a ocorrência do CRC (Galiatsatos e Foulkes, 2006). Estudo realizado na Dinamarca por Bullock (2003) mostrou redução de 67% para 27% na prevalência do câncer colorretal. Observou-se prognóstico mais favorável após o estabelecimento do registro de polipose, o qual proporciona diagnóstico precoce e acompanhamento aos membros das famílias com FAP.

Para diagnóstico clínico da doença, a Associação Americana de Gastroenterologia recomenda sigmoidoscopia anual em pacientes a partir de 10 a 12 anos de idade com diagnóstico genético de FAP ou familiares de risco que não foram

submetidos a testes genéticos. (www.cancer.org, American Cancer Society download em 31/10/2010). Quando adenomas são visualizados pela sigmoidoscopia, a colonoscopia anual se torna o exame indicado até o planejamento e realização da proctocolectomia profilática. Outro exame que auxilia no diagnóstico clínico da FAP é a pesquisa de sangue oculto nas fezes. É um exame de baixo custo, não invasivo, mas pouco específico. Em caso positivo, a colonoscopia é indicada para verificar presença de pólipos, câncer ou alguma outra alteração inflamatória. (Vasen *et al.*, 2008).

A colectomia profilática é recomendada para todos os pacientes com FAP para reduzir o risco de câncer colorretal. As opções cirúrgicas indicadas para remoção do intestino são colectomia subtotal e proctocolectomia com anastomose íleo-anal. Geralmente o procedimento pode ser realizado desde a adolescência, mas a decisão sobre o tipo de tratamento e o momento da realização da cirurgia vai depender da severidade da doença. Além disso, os pacientes submetidos à colectomia profilática são acompanhados por endoscopia a cada 6 a 12 meses (Vasen *et al.*, 2008).

O tratamento farmacológico da FAP é relatado na literatura com uso de anti-inflamatórios não-esteróides inibidores da cicloxigenase (COX-2) que reduzem o tamanho dos pólipos por apoptose. No entanto, a regressão tem se mostrado incompleta e as drogas usadas têm causado problemas cardiovasculares e efeitos trombóticos (Vasen *et al.*, 2008; Cruz-Correa, Giardiello, 2003).

Algumas variantes da FAP são consideradas na literatura como a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP) e a Síndrome de Gardner (GS) (Jasperson *et al.*, 2010; Strate, Syngal, 2005). As características específicas para cada condição estão descritas na Tabela 1.

Aspectos moleculares da FAP

A FAP e suas variantes são causadas por mutação do gene APC (adenomatous polyposis coli gene) (Kinzler *et al.*, 1991; Nishisho *et al.*, 1991; Groden *et al.*, 1991). Em 1986, Herrera e colaboradores encontraram uma deleção cromossômica do 5q em uma paciente com múltiplas anomalias congênitas, pólipos intestinais e carcinoma no reto não observados em outros membros da família (Herrera *et al.*, 1986). Essa observação estimulou pesquisas subsequentes e em 1991, grupos diferentes de pesquisadores identificaram o gene APC localizado no cromossomo 5q21 (Kinzler *et al.*, 1991; Nishisho *et al.*, 1991; Groden *et al.*, 1991).

O gene APC é uma proteína composta por 15 éxons de massa molecular de aproximadamente 310kDa, que está expresso em uma série de tecidos, incluindo o epitélio colorretal. Desempenha funções que englobam adesão e migração celular, bem como participa na supressão tumoral uma vez que está presente em processos fisiológicos desde o crescimento celular a apoptose. Essa designação de gene de supressão tumoral foi confirmada por sua habilidade em inibir o crescimento de células tumorais e pela sua inativação mutacional em tumores colorretais familiares e esporádicos. Em geral, o carcinoma colorretal resulta do efeito cumulativo de múltiplas alterações genéticas sequenciadas. A inativação do APC e seus produtos constituem o passo inicial para o desenvolvimento do CRC nos pacientes com FAP. Mutações no gene APC são encontradas em 80 a 90% dos pacientes com FAP e a maioria delas resulta na mudança de estrutura (“frameshift mutation”) e formação de proteína truncada devido à inserção ou deleção nos pares de bases (Goss, Groden 2000).

Os testes genéticos para verificar mutação no gene APC podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico de FAP, uma vez que apresentam sensibilidade em torno

de 80%. Atualmente, vários tipos de testes estão disponíveis, dentre eles o sequenciamento gênico direto e teste para diagnóstico de proteína truncada (PTT), sendo o primeiro o mais indicado por detectar aproximadamente 95% das mutações (Rustgi, 2007; Grady, 2003; Petersen *et al.*, 1999). Além disso, existem relatos na literatura da realização de testes genéticos pré-natais em pacientes com FAP com alto risco de câncer colorretal detectado pela aminiocentese e diagnóstico de preimplantação genética (Kastrinos *et al.*, 2007). A identificação da mutação é também importante para correlacionar genótipo e fenótipo dos pacientes. Vários trabalhos mostram que as características fenotípicas dos pacientes FAP estão associadas à região do APC que se encontra mutada (Bisgaard, Büllow, 2006; Bertario *et al.*, 2003; Goss, Groden, 2000). Mutações entre os códons 1249 e 1330 estão associadas a fenótipos mais severos e desenvolvimento do CRC em idade precoce, enquanto mutações entre os códons 78 e 163 resultam em uma forma mais branda da doença (Goss, Groden, 2000). As mutações entre os códons 767 e 1513 estão associadas à presença de osteomas e a CHRPE está associada com mutações entre os códons 543 e 1309 (Bisgaard, Büllow, 2006; Bertario *et al.*, 2003). Uma alta frequência de alterações no gene APC encontra-se no exon 15, entre os códons 1000 e 1600 (Goss, Groden, 2000; Nishisho *et al.*, 1991).

O APC é parte de uma proteína complexa que funcionalmente modula a cascata da via oncogênica Wnt e seus efeitos nos níveis celulares de beta-catenina. A via Wnt/beta-catenina tem sido associada com a regulação de diversos eventos do desenvolvimento e também com a homeostasia de células que podem levar ao câncer, uma vez que regula os níveis intracelulares de beta-catenina. A beta-catenina é uma proteína que faz parte de um complexo de adesão intercelular e em altas concentrações, ativa o programa de proliferação celular, pois se liga a fatores de crescimento tumoral

(Arnold, 2005; Goss, Groden 2000). Na presença do APC e ausência da via Wnt, a beta-catenina é degradada, pois sofre fosforilação pela GSK3beta (glycogen sintase kinase 3) num complexo que contém APC, membros da família Axin e beta-catenina. Quando o APC está mutado, a presença da via Wnt promove a inativação da GSK3beta, com isso, a degradação da beta-catenina é interrompida e sua concentração no citoplasma e no núcleo se eleva. Assim, a beta-catenina se associa a membros da família Tcf (transcription factor) resultando na expressão de genes alvo para proliferação celular e formação do adenoma intestinal (figura1) (Piters *et al.*, 2008; Goss, Groden, 2000).

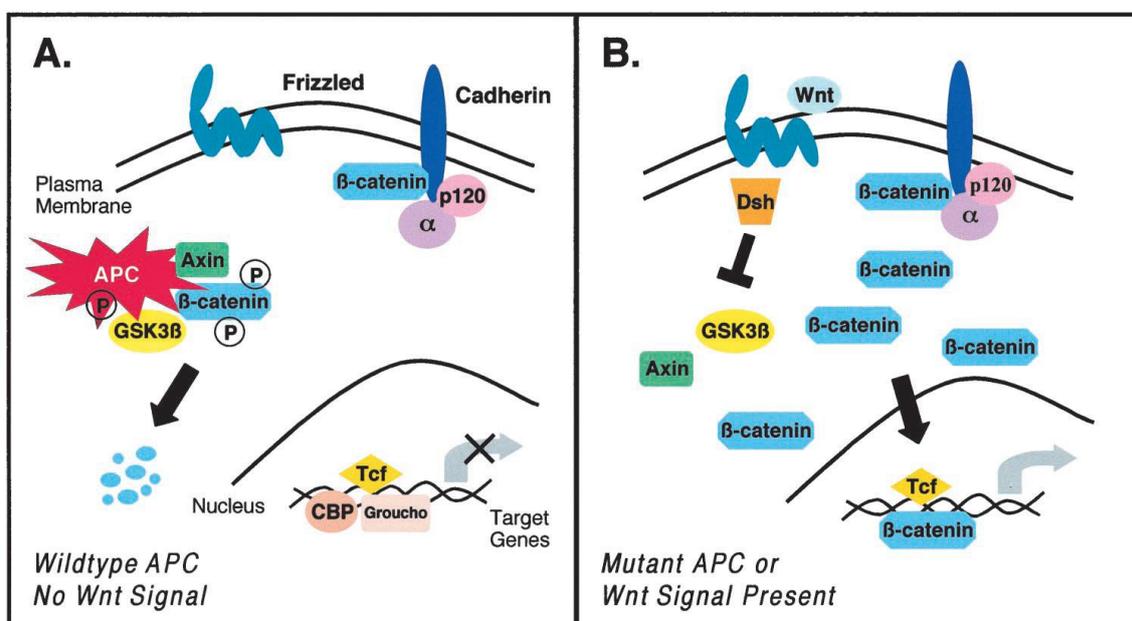


Figura 1: Papel do gene APC na via Wnt/beta-catenina. (A) Na presença do APC e ausência da via Wnt, a beta-catenina está localizada nas junções aderentes associadas à E-caderina, alfa-catenina e p120. A GSK3beta fosforila a beta-catenina num complexo formado por APC, beta-catenina e membros da família Axin. (B) Quando o APC está mutado, a beta-catenina se acumula no citoplasma e no núcleo devido à inativação da GSK3beta pela presença da via Wnt. A beta-catenina se associa a membros da família Tcf levando à proliferação celular e formação de adenomas.

Fonte: Goss HK, Groden J. Biology of the Adenomatous Polyposis Coli Tumor Suppressor. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(9):1967-79.

Recentemente, um segundo gene, MUTYH – gene MYH (OMIM#608456), tem sido identificado. O gene MYH localiza-se no cromossomo 1p34-1p32, apresenta traço autossômico recessivo e está associado a uma forma mais branda da doença do que na FAP clássica, em que os pacientes apresentam poucas manifestações extra-cólon. Estudos mostram que mutações no gene MYH são responsáveis por aproximadamente 7,5% dos casos de FAP sem mutação identificada no gene APC (Sieber *et al.*, 2003; Sampson *et al.*, 2003; Al Tassan *et al.*, 2002). Sieber *et al.* 2003 relataram mutação no gene MYH em pacientes com múltiplos adenomas e polipose adenomatosa sem mutação no gene APC. Segundo os autores, a mutação do MYH e a história familiar são compatíveis com padrão de herança recessivo. Consequentemente, mutação no MYH pode ser uma explicação para os pacientes com diagnóstico clínico de FAP ou AFAP sem mutação no APC e com análise das famílias mostrando padrão de herança autossômico recessivo. Sampson *et al.*, 2003, analisaram o DNA de 111 membros de famílias do registro de polipose do Reino Unido em que os indivíduos apresentavam manifestações fenotípicas brandas, não tinham mutação do APC e a doença não apresentava transmissão vertical. A análise genética mostrou que 25 indivíduos (23% da amostra) apresentavam mutação do gene MYH. Os autores concluíram que a análise do MYH deve ser realizada em pacientes FAP ou AFAP sem mutação do APC e manifestações fenotípicas amenas. Al-Tassan *et al.*, 2002, estudaram uma família britânica em que três irmãos apresentavam pólipos intestinais e CRC sem alteração do gene APC. A análise do gene MYH mostrou mutação pontual em onze tumores presentes nos irmãos.

Variantes fenotípicas da FAP

Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)

A Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP) (OMIM#175100) é caracterizada pelo desenvolvimento de poucos adenomas colorretais (< 100) localizados em sua maioria no cólon proximal. As manifestações extracólon são pouco relatadas, mas lesões no trato gastrointestinal alto como pólipos gástricos e adenomas duodenais são frequentemente encontrados. Os adenomas colorretais aparecem um pouco mais tarde que na FAP e o CRC é diagnosticado por volta de 51 a 58 anos (aproximadamente 15 anos mais tarde que a FAP) com risco de 69% aos 80 anos, menor que na FAP clássica (Lynch *et al.*, 1995).

A doença está associada com mutação em regiões específicas do gene APC. Foram encontradas mutações nos extremos proximal e distal do gene, nos éxons 3, 5 e 9. Os mecanismos moleculares da AFAP são pouco conhecidos e uma variedade de possibilidades tem sido propostas. Em muitos casos, a AFAP pode ser resultado de uma deleção no APC como ocorre na FAP clássica. No entanto, mutações somáticas e perda da heterozigosidade também têm sido observadas no gene APC alelo presente nos tumores AFAP, sugerindo que o mesmo apresenta funções que protegem contra a progressão do câncer (Neklason *et al.*, 2008; Soravia *et al.*, 1998).

O diagnóstico clínico da AFAP é um desafio devido à sua variabilidade fenotípica. Em alguns pacientes, pode ser confundida com HNPCC ou pólipos esporádicos na ausência de testes genéticos. Dados do estudo de Neklason e colaboradores (2008) mostram que 36,6% dos indivíduos com mutação positiva do gene APC apresentavam menos de 10 pólipos adenomatosos. A história familiar de pólipos

ou câncer colorretal associados à presença de pólipos adenomatosos colorretais pode ser a chave para o diagnóstico diferencial. Os testes genéticos devem ser indicados para os pacientes com história familiar e 10 ou mais adenomas (Neklason et al., 2008).

Um guia elaborado por Vasen e colaboradores (2008) sobre o manejo clínico da Polipose Adenomatosa Familiar indica o exame de colonoscopia a partir dos 18-20 anos para os pacientes com risco familiar para AFAP.

Síndrome de Gardner

A Síndrome de Gardner (GS) (OMIM#175100) foi primeiramente descrita em 1951, em um estudo realizado por Gardner, da cidade de Salt Lake, capital do estado norte-americano de Utah. Foi relatada como uma doença autossômica dominante de penetrância completa e expressividade variável em que os familiares afetados apresentavam pólipos intestinais, predisposição ao câncer colorretal e alterações do desenvolvimento incluindo fibromas, osteomas e cistos sebáceos (Gardner, 1951). Estudos posteriores de Gardner e colaboradores encontraram alterações extra-cólon que incluíam tumores desmóides e alterações dento-ósseas na maxila e mandíbula como dentes supranumerários, dentes retidos, odontomas, cisto dentífero e ilhas irregulares de condensação óssea (Gardner, Richards, 1953; Gardner, 1962).

Atualmente, a caracterização fenotípica da GS está bem descrita na literatura. As manifestações cutâneas incluem lipomas, fibromas e cistos epidermóides. Os cistos epidermóides são a manifestação em pele mais comum e se desenvolvem geralmente em idade precoce e em diferentes regiões como a face, couro cabeludo e extremidades. Os osteomas ocorrem em sua maioria na mandíbula podendo estar presentes em outros ossos do crânio e nos ossos longos. Outras anomalias dentárias como dentes retidos e

supranumerários são vistos em aproximadamente 30% dos pacientes (Butler *et al.*, 2005; Fotiadis *et al.*, 2005). Butler e colaboradores (2005) relataram o caso de um paciente em acompanhamento no Departamento de Medicinal Oral do Hospital de Dublin com 37 anos de idade, gênero masculino e diagnóstico de GS aos 29 anos. O mesmo apresentava alterações na pele, pólipos gástricos, tumores desmóides, dois osteomas na mandíbula, condensações ósseas próximas ao ramo da mandíbula e canino inferior retido com alteração na morfologia radicular.

A FAP e a GS foram originalmente descritas como doenças distintas sendo que os pacientes com Gardner se diferiam dos pacientes FAP por apresentar cistos sebáceos e osteomas, formando a tríade adenomas colorretais, tumores ósseos e tumores em tecido mole (Gardner e Richards, 1953). A localização e identificação do gene APC (Grodin *et al.*, 1991; Kinzler *et al.*, 1991) demonstrou que a mutação era a mesma em ambas as doenças e assim, foram consideradas uma mesma condição e classificadas em um mesmo número OMIM (OMIM#175100). Atualmente, a GS é descrita como uma variante fenotípica da FAP (Bisgaard e Büllow, 2006; Galiatsatos e Foulkes, 2006; Strate e Syngal, 2005; Cruz-Correa e Giardiello, 2003). Embora a maioria dos pacientes FAP possa ter algumas alterações da GS, o termo Síndrome de Gardner é geralmente usado por profissionais para se referir a pacientes e famílias que apresentam Polipose Adenomatosa Familiar associadas a manifestações extraintestinais proeminentes (Galiatsatos e Foulkes, 2006).

A conduta para acompanhamento e tratamento da síndrome são as mesmas para a Polipose Adenomatosa Familiar e incluem sigmoidoscopia anual a partir de 10 a 12 anos de idade, proctocolectomia profilática quando necessário, acompanhamento e aconselhamento genético dos familiares (Vasen *et al.*, 2008)

Tabela 1: Características gerais da FAP e suas variantes fenotípicas

Doença/ Padrão herança	Gene	Risco CRC	Idade de manifestação	Manifestações gastrointestinais	Manifestações extraintestinais
FAP/ AD	APC	100%	-Pólipos: 10- 20 anos - CRC: 20-40 anos	> 100 pólipos colorretais (100 - 5000), pólipos gástricos, câncer	Hepatoblastoma, tumores cerebrais, CHRPE, tumores desmóides,
AFAP/ AD	APC	Alto mas abaixo 100%	-Pólipos: 20-30 anos - CRC: 30-50 anos	< 100 pólipos geralmente no cólon proximal; pólipos gastrointestinais freqüentes	Raras na AFAP
GS/ AD	APC	100%	Igual FAP	Igual FAP	Hepatoblastoma, CHRPE, tumores desmóides, tumores em tecido mole, osteomas, alterações dentárias

AD = autossômico dominante

Fonte: Coleta de dados dos trabalhos de Jasperson *et al.*, 2010; Strate, Syngal, 2005;

Características clínicas da FAP

Trato gastrointestinal alto e baixo

O marcador clínico da FAP é o desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos na região colorretal com inevitável progressão para o carcinoma colorretal por volta dos 35-40 anos, significativamente mais cedo que os cânceres colorretais esporádicos (Jasperson *et al.*, 2010; Half *et al.*, 2009; Galiatsatos, Foulkes, 2006; De la Chapelle, 2004). O número e tamanho dos pólipos aumentam com o tempo, variando em quantidade de 100 a 5000. Em torno de 70 a 80% dos tumores ocorrem do lado esquerdo do cólon (Bjork *et al.*, 1999) e os pacientes podem apresentar sintomas como diarreia, dores abdominais e hemorragia gastrointestinal (Strate, Syngal, 2005).

Pólipos no trato gastrointestinal alto estão presentes em aproximadamente 90% dos pacientes com FAP na idade de 70 anos, com a média de diagnóstico por volta dos 38 anos, segundo estudo do registro de polipose da Dinamarca. Pólipos gástricos estão presentes em 26-61% dos pacientes com FAP e geralmente estão localizados no corpo e fundo do estômago. São mais numerosos e se manifestam em idade mais precoce que na população em geral (Bullock *et al.*, 2004). Apresentam baixo potencial de transformação maligna, mas casos de carcinoma gástrico em pacientes com FAP têm sido relatados na literatura (Lynch *et al.*, 2010).

Adenomatose duodenal é encontrada na maioria dos pacientes com FAP e pode levar ao desenvolvimento do carcinoma de duodeno. Atualmente, a colectomia profilática precoce tem diminuído os casos de câncer colorretal nos pacientes com FAP e aumentado a sobrevida. Com isso, o câncer de duodeno se tornou responsável por vários casos de morte (Cruz-Correa e Giardiello, 2003). Estudo prospectivo mostrou índice de

incidência cumulativa do câncer duodenal de 4,5% na idade de 57 anos (Bullock *et al.*, 2004). Pesquisa prospectiva de 10 anos realizado num grande centro de registro de polipose de Londres encontrou risco de 36% dos pacientes com FAP em desenvolver adenocarcinoma de duodeno (Groves *et al.*, 2002).

Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina

A hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE) se refere à presença de lesão pigmentar assintomática sem potencial de transformação maligna, que ocorre no fundo ocular em aproximadamente 70-80% dos pacientes com FAP ou GS. Essa alteração geralmente está presente ao nascimento precedendo o desenvolvimento dos pólipos intestinais e por isso é importante no diagnóstico precoce da doença (Giardiello *et al.*, 1991; Galiatsatos e Foulkes, 2006).

Chapman *et al.* (1989) pesquisaram hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE) em 40 pacientes de 25 famílias com FAP e identificaram de duas a quarenta lesões, enquanto nos pacientes controles não encontraram mais que duas lesões. A presença de lesões bilaterais múltiplas está entre os marcadores da FAP e tem sido associada a um fenótipo mais severo da doença, uma vez que as manifestações fenotípicas estão relacionadas com a localização da mutação (Galiatsatos e Foulkes, 2006; Goss e Groden, 2000). A CHRPE ocorre geralmente em pacientes FAP com mutações entre os éxons 3 e 9.

Tumores Desmóides

Tumores desmóides são lesões benignas caracterizadas por massas fibrosas consistindo de fibroblastos altamente diferenciados. Apresentam crescimento lento e embora não apresentem características metastáticas, podem se tornar localmente invasivos por comprimir vísceras resultando em dor, ou obstruir estruturas importantes como intestino, ureter ou estruturas vasculares. Por isso, representam a segunda causa de morte nos pacientes com FAP (Galiatsatos, Foulkes, 2006; Cruz-Correa, Giardiello, 2003).

A maioria dos tumores é intra-abdominal envolvendo a parede do abdome. Embora a causa não seja completamente elucidada na literatura, alguns fatores como o trauma abdominal cirúrgico podem estar relacionados. Estudo retrospectivo do Canadá observou presença de tumores desmóides em 12,4% da amostra, sendo que 80% desses tumores se desenvolveram em média 4,6 anos após a cirurgia de proctocolectomia profilática (Soravia *et al.*, 2000).

Outros tipos de neoplasias malignas associadas

Outras neoplasias malignas menos frequentes podem aparecer nos pacientes FAP, como o câncer de tireóide, os hepatoblastomas e o câncer de cérebro. O câncer de tireóide tem uma incidência estimada em 1-2% dos pacientes com FAP com diagnóstico por volta dos 25 a 33 anos (Truta *et al.*, 2006).

O hepatoblastoma é um tumor maligno raro que afeta crianças antes de 2,5 anos e a literatura relata associação com história de Polipose Adenomatosa Familiar. Segundo Hughes *et al.* (2002) a incidência em crianças FAP é de 1/235 comparado com 1/10.000 na população em geral.

A ocorrência de tumores cerebrais em associação aos pólipos intestinais foi relatada pela primeira vez na literatura por Turcot e colaboradores em 1959 (Turcot, 1959). Desde então, essa associação é denominada Síndrome de Turcot. Hamilton *et al.* (1995) estudaram 14 famílias com Síndrome de Turcot e identificaram meduloblastoma em 79% da amostra, o que significa um risco relativo desse tipo de câncer cerebral 92 vezes maior que na população em geral. A avaliação neurológica detalhada tem sido recomendada para todos os familiares FAP com casos de tumores do sistema nervoso central na família (Hamilton *et al.*, 1995).

Manifestações bucais

Osteomas, odontomas e dentes supranumerários são algumas alterações dento-ósseas que podem se manifestar na FAP antes do aparecimento dos pólipos intestinais (Wjin *et al.*, 2007). Em 1962, estudo de Gardner e colaboradores em uma extensa família com FAP relatou a ocorrência de “tumores ósseos” com diagnóstico de osteoma, dentes supranumerários com alteração de forma, ilhas irregulares de condensação óssea, dentes retidos em posição invertida de erupção, odontomas e presença de cisto dentífero associado aos dentes retidos removidos. Recentemente, diversos casos têm sido relatados na literatura em que o paciente apresenta diagnóstico de FAP e alterações dento-ósseas na maxila e mandíbula semelhantes às descritas anteriormente por Gardner *et al.*, 1962 (De Oliveira Ribas *et al.*, 2009; Butler *et al.*, 2005, Chimenos-Küster *et al.*, 2005; Payne *et al.*, 2002). De Oliveira Ribas e colaboradores (2009) descreveram dois casos de pacientes com FAP na mesma família. O primeiro paciente relatado era do gênero masculino, 27 anos, apresentava esclerose óssea generalizada na maxila e mandíbula e presença de osteomas. O paciente foi submetido à Tomografia

Computadorizada Multislice para verificar a extensão das lesões ósseas. O relato do segundo paciente mostrou tratar-se de uma paciente de 12 anos do gênero feminino que apresentava osteoma na região do ângulo do lado esquerdo da mandíbula, dentes retidos e múltiplas áreas de esclerose óssea (De Oliveira Ribas *et al.*, 2009).

Os osteomas são lesões benignas geralmente assintomáticas, nas quais ocorre a deposição de osso com formação de uma massa tumoral. Desenvolvem-se normalmente durante a puberdade e precedem o desenvolvimento dos pólipos intestinais. Radiograficamente, os osteomas apresentam-se como áreas de radiodensidade aumentada que podem variar de uma leve condensação à uma massa extensa. Quando os osteomas ocorrem na região da cabeça da mandíbula podem limitar a abertura bucal. Os mesmos podem ser enostoses ou exostoses ósseas e podem se desenvolver em ambos os arcos dentários mostrando alta predileção pela mandíbula (Utsunomiya e Nakamura, 1975; Ida *et al.*, 1981; Kaplan *et al.*, 2008; Wjin *et al.*, 2007). Estudos mostram que essa lesão pode ser de 4 a 20 vezes mais frequente em pacientes com FAP que em indivíduos saudáveis. Outras alterações ósseas como esclerose óssea difusa e ilhas de condensação óssea também são descritas na literatura em associação à Polipose Adenomatosa Familiar (Gardner *et al.*, 1962; De Oliveira Ribas *et al.*, 2009; Wjin *et al.*, 2007; Thakker *et al.*, 1995). Thakker *et al.* (1995) encontraram ilhas de condensação óssea e esclerose óssea difusa em 42,4% e 32,9% dos pacientes com FAP respectivamente. Além das alterações ósseas, a literatura tem mostrado que a frequência de dentes supranumerários e dentes retidos em pacientes com FAP é aproximadamente 10 vezes maior que na população em geral (Utsunomyia e Nakamura, 1975; Ida *et al.*, 1981; Thakker *et al.*, 1995).

A literatura atual relata a participação da via Wnt/beta-catenina durante a formação de estruturas ectomesenquimais como estruturas ósseas e dentárias. Esses resultados podem explicar a ocorrência das alterações ósseas e dentárias nos pacientes com mutação do gene APC. Piters *et al.* (2008) relatam a participação da via Wnt em diferentes estágios da osteogênese sendo a Wnt de extrema importância no controle da remodelação óssea. Miclea e colaboradores (2010) observaram aumento da densidade mineral óssea em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e sugeriram que o resultado encontrado estivesse ligado à inativação do APC e ativação secundária da beta-catenina. Liu *et al.*, (2008) estudaram a participação da via Wnt nos diferentes estágios do desenvolvimento dentário e encontraram níveis elevados de beta-catenina em dentes com alteração de forma. Com isso, os pesquisadores sugeriram que a via Wnt/beta-catenina pode ser a chave da sinalização morfogênica nos múltiplos estágios do desenvolvimento dentário. O trabalho de Wang *et al.*, (2009) mostrou a formação de dentes supranumerários no epitélio oral de ratos a partir da inibição do gene APC e ativação da via Wnt/beta-catenina, e concluiu que esses estudos podem explicar a presença de dentes supranumerários em doenças que apresentam inativação do APC como a Síndrome de Gardner.

A agenesia dentária é uma anomalia dentária que apresenta ausência da formação do germe dos dentes decíduos e/ou permanentes em decorrência de distúrbios no processo de odontogênese. A oligodontia é uma forma de expressão da agenesia dentária em que ocorre a ausência de mais de seis dentes permanentes, excluindo-se os terceiros molares (Vastardis, 2000). Essa anomalia foi descrita na literatura em associação à predisposição ao câncer colorretal e ao gene Axin2. Lammi *et al.*, (2004) descreveram quatro gerações de uma família em que a oligodontia segregou com padrão

autossômico dominante. A neoplasia colorretal foi encontrada em 6 membros da família com oligodontia, enquanto nenhum membro com dentição normal apresentou câncer colorretal. O estudo molecular dos pacientes com CRC excluiu alterações no gene APC e encontrou mutações no gene Axin2. O Axin2 foi analisado por estar envolvido na via de sinalização Wnt juntamente com o APC.

O diagnóstico das manifestações bucais nos pacientes com FAP é fundamental, uma vez que as alterações dento-ósseas precedem o desenvolvimento dos adenomas intestinais (Wjin et al. 2007; Butler et al., 2005; Payne et al., 2002). Em 1995, Thakker e colaboradores desenvolveram um teste de diagnóstico denominado “Dental Panoramic Radiographs Score” (DPRS) para avaliar alterações dento-ósseas em radiografias panorâmicas de pacientes com FAP do registro de polipose do Hospital St. Mary’s em Manchester- UK. Um total de 154 pacientes de 37 famílias foram submetidos à radiografia panorâmica da face. As alterações dento-ósseas foram avaliadas e escores foram atribuídos de acordo com o número e tamanho das lesões. Quatro possibilidades de resultado foram consideradas de acordo com o escore atribuído sendo 0-2 normal, 3-4 alterações mínimas, 5-6 alterações ambíguas e ≥ 7 alterações significantes. As alterações ósseas foram visualizadas em 81% dos pacientes afetados pela FAP e 37% desses pacientes apresentaram alterações dentárias como dentes retidos, dentes supranumerários e odontomas. A especificidade obtida no teste foi de 100% e a sensibilidade 60%, com 68% dos indivíduos afetados apresentando alterações significantes. Em 2003, Agarwall e colaboradores avaliaram a validade do teste diagnóstico e tiveram como resultado uma especificidade de 97% e sensibilidade de 62%. Os pesquisadores de ambos os estudos sugerem que o DPRS é um teste de diagnóstico viável para os pacientes com alto risco para FAP.

A Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico (CBCT) é um método de diagnóstico por imagem muito utilizado na odontologia nos últimos anos. Devido à sua emissão de radiação em forma de cone, expõe o paciente à baixas doses de radiação se comparada com a Tomografia Computadorizada Multislice. A CBCT fornece imagens de alta qualidade em três dimensões da região radiografada proporcionando excelente visualização das estruturas ósseas (White, Pharoah, 2008). Kamel *et al.* (2009) descreveram casos clínicos em que quatro irmãs com Síndrome de Gardner foram submetidas à CBCT para avaliação da extensão das alterações ósseas e sua relação com estruturas vizinhas. Nesse trabalho, a CBCT se mostrou importante no diagnóstico preciso e acompanhamento das alterações dento-ósseas dos pacientes com Síndrome de Gardner.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever as manifestações bucais de pacientes portadores de Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e de seus familiares em acompanhamento na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as alterações ósseas e dentárias da maxila e mandíbula dos pacientes portadores de Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares;

- Avaliar a frequência de anomalias dentárias nos pacientes com FAP e seus familiares;

- Realizar heredograma com a finalidade de tentar determinar o modo de herança da Polipose Adenomatosa Familiar nas famílias estudadas;

METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, no dia 12 de agosto de 2008, sob o número 099/2008 (Anexo I).

Pacientes

Foram avaliados pacientes encaminhados pelo serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília com diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar confirmado pela colonoscopia, e seus familiares que voluntariamente aceitaram participar desse estudo. Foi utilizada uma amostra de conveniência sem seguir uma ordem cronológica para seleção dos pacientes.

Foi considerado caso-índice, o primeiro paciente de cada família com diagnóstico de FAP confirmado pela colonoscopia.

Todos os pacientes, após assinarem o termo de consentimento informado livre e esclarecido (Anexo II), foram submetidos a exame clínico e exames complementares (fotografias extra e intrabucais, radiografia panorâmica da face e CBCT quando indicado). Os indivíduos que participaram do estudo e necessitaram de tratamento odontológico, foram atendidos na Clínica de Atendimento a Pacientes Portadores de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília, dentro dos tratamentos ofertados pelo hospital.

Critérios para estudo

Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os gêneros;
- Ter o diagnóstico ou história familiar de FAP;
- Estar de acordo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão

- Mulheres grávidas que se recusaram a realizar radiografia panorâmica;
- Portador de HNPCC e câncer colorretal esporádico sem história familiar;
- Pacientes portadores de Displasia Ectodérmica ou Disostose Cleidocraniana ou outras síndromes que afetam o desenvolvimento dentário.

Exame Clínico

Os pacientes foram submetidos ao exame clínico, constituído de anamnese, exame físico extrabucal e intrabucal. As informações obtidas do exame clínico foram registradas em uma ficha clínica própria (Anexo III).

Na anamnese, foi questionada a história médica e odontológica atual e pregressa do paciente e de seus antecedentes familiares, incluindo investigação sobre existência de câncer colorretal e tumores extracolônicos na família, consanguinidade entre cônjuges, presença de síndromes, alterações sistêmicas e neoplasias malignas. Os pacientes foram questionados sobre a existência de casos de anomalias dentárias ou outras alterações no desenvolvimento dentário na família.

Ao exame físico extrabucal, foram avaliados por palpação e inspeção visual, as Articulações Temporomandibulares, os linfonodos da região de cabeça e pescoço, a pele, glândulas salivares e simetria facial.

O exame físico intrabucal foi realizado sob luz artificial, com auxílio de luvas de látex, espátulas de madeira, gaze e espelho clínico. Foram examinados os tecidos moles bucais para verificar presença de ulcerações e/ou tumefações. No exame dentário foi investigada a presença de anomalias dentárias de forma, número e posição.

Com a finalidade de determinar o modo de herança da Polipose Adenomatosa Familiar nas famílias estudadas, foi construído um heredograma de cada família, com base nos dados obtidos pelo exame clínico e exames complementares. Para isso, foi utilizado o programa Cyrillic versão 2.1 para Windows. A existência de consanguinidade na família foi questionada. Os familiares que não residiam em Brasília e por isso não puderam participar do estudo, tiveram seus dados pessoais e condições de saúde geral descritas pelos seus familiares e foram incluídos no heredograma.

Exames Complementares

Fotografias extra e intrabucais dos pacientes foram realizadas com câmera digital Canon EOS REBEL 300D e auxílio de afastadores e espelhos bucais. Foram realizadas quatro fotografias extrabucais nas posições frontal e perfil e cinco fotografias intrabucais nas posições frontal, lateral direita, lateral esquerda e oclusais superior e inferior. A documentação fotográfica foi utilizada para auxiliar no diagnóstico de algumas anomalias dentárias estudadas e acompanhamento futuro dos pacientes.

O exame radiográfico consistiu de uma radiografia panorâmica da face, realizada em aparelho Rotograph Plus – Villa Medical System – Itália, da Central de Radiologia da Divisão de Odontologia do HUB. Nesse exame, foram investigadas alterações ósseas e dentárias na maxila e mandíbula, e presença de anomalias dentárias. Os pacientes que apresentaram alterações ósseas ou dentárias que necessitavam de diagnóstico complementar foram submetidos à Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico em aparelho I-CAT Platinum (Imaging Sciences International) com os seguintes parâmetros técnicos: 120 kV, 5 mA, 18.54 mAs, tamanho do voxel de 0,2 e campo de 6cm para maxila e mandíbula.

Dental Panoramic Radiograph Score, preconizado por Thakker *et al.*, 1995

Para avaliação das alterações dento-ósseas, as radiografias panorâmicas foram interpretadas por três especialistas em Radiologia Odontológica após calibração, em ambiente adequado com auxílio de negatoscópio 25x30cm e lupa Intex com aumento de duas a cinco vezes. Estas radiografias foram analisadas seguindo o critério DPRS (“dental panoramic radiograph score”) preconizado por Thakker *et al.*, (1995), que considera o número e tamanho das alterações e atribui um escore para cada alteração (Tabela 2).

Os especialistas receberam as radiografias com uma ficha de avaliação (Anexo IV) anexada sem qualquer informação que pudesse identificar o paciente. Entre as radiografias avaliadas, foram colocadas radiografias de pacientes controles (n=13) de um estudo anterior, em que os pacientes não tinham história de CRC ou apresentavam CRC não associado à Polipose Adenomatosa Familiar.

As alterações ósseas foram avaliadas seguindo as definições do trabalho de Thakker *et al.*, (1995), da seguinte forma:

- Osteomas: áreas radiopacas bem definidas intra ou extraósseas com margens regulares;
- Ilhas de condensação óssea: áreas radiopacas bem definidas com margens irregulares;
- Esclerose difusa: áreas radiopacas indefinidas e difusas;

Os três profissionais mensuraram as alterações ósseas com auxílio de uma régua milimetrada, e, através de um consenso, atribuíram escores individuais para cada alteração e um escore geral e anotaram na ficha correspondente. Outros achados também foram considerados a partir do trabalho de Thakker *et al.*, 1995, tais como, odontomas, dentes supranumerários e dentes retidos. Os terceiros molares não irrompidos foram desconsiderados.

Quatro possibilidades de resultado foram consideradas a partir da soma dos escores individuais de cada alteração, chegando a um escore final: ausência de alteração (escore 0-2), alterações mínimas (escore 3-4), alterações ambíguas (escore 5-6), alterações significantes (escore ≥ 7) (Tabela3).

O DPRS final foi determinado pela soma dos escores individuais. Por exemplo, se considerarmos a presença de três osteomas com tamanhos de 0,5cm, 1cm e 4cm, o escore para o número de osteomas é nove e os escores para os tamanhos são: 0, 3 e 6, resultando em um escore final de 18 (9+0+3+6). Na avaliação final, esse caso é considerado alteração significativa.

A avaliação das imagens de CBCT foi realizada pelos mesmos especialistas e as alterações encontradas foram anotadas. Essa avaliação não interferiu no resultado do DPRS de Thakker *et al.*, 1995.

Análise das anomalias dentárias

O diagnóstico de anomalias dentárias foi realizado por meio dos dados obtidos no exame clínico somando-se à análise da radiografia panorâmica e das fotografias intrabuciais. As anomalias dentárias foram avaliadas por um especialista em Radiologia Odontológica em ambiente adequado, auxílio de negatoscópio 25x30cm e lupas Intex, seguindo os seguintes critérios de diagnóstico:

- Alterações de número:

Agensia dentária: os dentes decíduos e/ou permanentes foram considerados congenitamente ausentes quando não estavam presentes na avaliação clínica ou radiográfica, excluída história de perda por trauma ou extração.

Dente Supranumerário: foi considerado supranumerário o dente excedente ao número normal da dentição.

- Alterações de forma:

Dente conóide: foi considerado conóide o dente com a largura mesio-distal incisal da coroa menor que a cervical, observado ao exame clínico e/ou fotografias intrabuciais.

-Alterações de posição:

Erupção ectópica: o dente foi considerado sob esta condição quando ao ser avaliado pelo exame clínico e/ou fotografias intrabucais, observou-se erupção em posição ou orientação anormal (giroversão, vestibulo-versão, palato-versão, linguo-versão).

Transposição dentária: essa condição foi considerada quando o dente se apresentava desenvolvido e irrompido na posição de outro dente.

Tabela 2: Critério DPRS (Dental panoramic radiograph score) preconizado por Thakker *et al.*, (1995).

Anormalidade DPR	Número	Critério de Score		
		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	-	-
Esclerose difusa não associada a raízes dentárias	1	2	≤ 1.0	0
Esclerose difusa generalizada	-	12	-	-
Odontomas	0	0	-	-
	1	7		
	2	9		
	(+1)	(+2)		
Dente supranumerário (não-irrompido ou erupcionado)	0	0	-	-
	mesiodens	3	-	-
	1	6		
	2	9		
	(+1)	(+2)		
Dente retido	0	0		
	1	3		
	2	5		
	3	7		
	(+1)	(+2)		

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

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

RESULTADOS

Foram avaliadas 3 famílias com diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar do Serviço de Coloproctologia do HUB, num total de 29 pacientes, sendo 15 do gênero masculino e 14 do gênero feminino com idades compreendidas entre 3 e 60 anos. As famílias foram identificadas em família I, II e III e resumidas na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo das famílias FAP examinadas no HUB

	Gerações descritas	Famíliares com FAP	Famíliares sem FAP	Total de famíliares examinados
Família I	4	5	9	14
Família II	3	2	8	10
Família III	3	1	4	5

Do total da amostra, 08 pacientes com idade entre 12 e 56 anos apresentavam diagnóstico de FAP confirmado pela colonoscopia representando 27,58%. O CRC foi diagnosticado em 02 (25%) pacientes com FAP, significando 6,89% do total da amostra, na proporção homem: mulher de 1:1.

A Tabela 5 resume as características gerais das famílias estudadas e o modo de herança da Polipose Adenomatosa Familiar em cada uma delas.

Tabela 5: Características gerais, modo de herança da FAP, alterações dento-ósseas e anomalias dentárias observadas

Famílias	I	II	III
1) Características gerais			
Câncer Colorretal	X	--	--
Modo de herança da PAF	AD	?	NM
2) Alterações dento-ósseas segundo Thakker et al., 1995			
Osteomas	X	X	--
Ilhas de condensação óssea	X	X	--
Esclerose óssea difusa	X	X	X
Odontomas	X	X	X
Dentes supranumerários	--	X	X
Dentes retidos	X	X	X
3) Outras anomalias dentárias			
Agenesia	X	--	--
Dentes conóides	--	--	--
Erupção ectópica	--	X	X
Transposição dentária	--	--	--

X= Característica presente na família; -- = Característica ausente na família; AD = Autossômico dominante; ? = modo de herança não esclarecido; NM = nova mutação

A avaliação radiográfica das alterações dento-ósseas foi realizada baseando-se na análise das radiografias panorâmicas de acordo com método proposto por Thakker e colaboradores (1995) descrito na metodologia. Foram encontradas alterações significativas (DPRS final ≥ 7) em 8 pacientes representando 27,5% do total da amostra.

Dos pacientes com alterações significativas, dois não tinham diagnóstico confirmado de FAP e seis (75% dos pacientes com FAP) tinham FAP confirmada pela colonoscopia. Dois pacientes com FAP tiveram DPRS = 0 (normal). Na análise das radiografias dos 13 pacientes controle, 11 pacientes tiveram DPRS= 0 (normal) e 2 pacientes tiveram DPRS = 4 (alterações mínimas).

No total, as alterações encontradas pelo DPRS dos pacientes das três famílias FAP foram: três osteomas (8,57%), seis odontomas (17,14%), três dentes supranumerários (8,57%), seis dentes retidos (17,14%), cinco ilhas de condensação óssea (14,28%) e doze escleroses ósseas difusas (34,28%) (Tabela 6).

O resultado DPRS e as alterações encontradas em cada paciente estão apresentados por família nas Tabelas 7, 8 e 9.

Tabela 6: Frequência das alterações dento-ósseas encontradas

Alterações dento-ósseas	Frequência
Osteomas	3 (8,57%)
Odontomas	6 (17,14%)
Dentes supranumerários	3 (8,57%)
Dentes retidos	6 (17,14%)
Ilhas de condensação óssea	5 (14,28%)
Escleroses ósseas difusas	12 (34,28%)

Os dados obtidos na anamnese, exame clínico e exames radiográficos de cada família serão descritos a seguir.

FAMÍLIA I

O heredograma da família I (figura 2) sugeriu padrão de herança autossômico dominante da Polipose Adenomatosa Familiar uma vez que foram encontrados afetados de ambos os sexos nas quatro gerações estudadas mostrando uma transmissão vertical da doença.

O caso-índice (CI) (III:6, figura 2) do gênero feminino iniciou acompanhamento na Clínica de atendimento a pacientes portadores de Anomalias dentárias no ano de 2006 quando foi encaminhada pelo Serviço de Coloproctologia do HUB e inserida em uma pesquisa prévia (Abrantes, 2009). A história de antecedentes familiares revelou falecimento por CRC decorrente de FAP da mãe e avô materno na idade de 46 e 42 anos respectivamente. O CI relatou na história médica diagnóstico de FAP associado à CRC no ano de 2003 e realização de procedimento cirúrgico para remoção do intestino. Foram observadas algumas ausências dentárias no exame intrabucal com relato de múltiplas extrações. A avaliação da radiografia panorâmica da face mostrou presença de osteoma próximo ao ângulo da mandíbula do lado direito e presença de odontoma entre os dentes incisivo lateral e canino inferiores do lado esquerdo (dentes 32/33) (prancha I, figura A) com resultado do DPRS = 17 (alteração significativa). A tomografia por feixe cônico possibilitou melhor visualização do osteoma e mostrou presença de microdente supranumerário por lingual ao dente 33 (prancha I, figuras B, C, D e E).

Foram examinados quatorze pacientes de duas gerações. Dois irmãos (III:1, III:11, figura 2) e dois filhos do CI (IV:4, IV:6, figura 2) apresentavam diagnóstico de FAP, sendo que um dos irmãos apresentava CRC associado (III:1, figura 2). A radiografia panorâmica da face do paciente III:1 (irmão do CI com FAP e CRC)

mostrou presença de osteomas próximo ao ângulo da mandíbula do lado direito e no ramo próximo à incisura da mandíbula do lado esquerdo, além de áreas de esclerose difusa e ilhas de condensação óssea com DPRS = 35 (alteração significativa) (prancha II, figura A). Esse paciente foi submetido à Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico que possibilitou a visualização da extensão dos osteomas e sua relação com estruturas adjacentes (prancha II, figuras B, C, D, E, F, G e H). Foi observada presença de odontoma entre os dentes primeiro pré-molar e canino inferiores do lado esquerdo (dentes 33/34) durante avaliação radiográfica do paciente IV:6 (figura 2) com DPRS = 7 (alteração significativa) (Prancha III, figura B).

Agenesia dentária do incisivo lateral esquerdo foi observada no paciente III:8 (irmã do CI) que não tinha diagnóstico de FAP (prancha III, figura C).

Não houve relatos de casamentos consanguíneos na família.

Não foram observadas alterações em tecidos moles como tumefações ou ulcerações nos membros da família.

As alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família I estão apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família I

Paciente no heredograma	III:1	III:4	III:6	III:8	III:11	IV:1	IV:2	IV:3	IV:4	IV:5	IV:6	IV:7	IV:8	IV:9
Osteoma	X	--	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Ilha de condensação óssea	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
ED associada à raiz de um dente	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
ED associada à raiz de múltiplos dentes	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	X	--
ED não associada à raiz dentária	X	--	--	X	--	--	X	--	--	--	--	--	--	--
ED generalizada	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Odontoma	--	--	X	--	--	--	--	--	--	--	X	--	--	--
Dente supranumerário	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dente retido (não supra)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	X	--	--	--	--
DPRS	35	0	17	2	0	0	2	0	0	3	7	0	4	0
Agnesia	--	--	--	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dente conóide	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Erupção ectópica	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Transposição dentária	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ED = esclerose difusa; X = alteração presente; -- = alteração ausente;

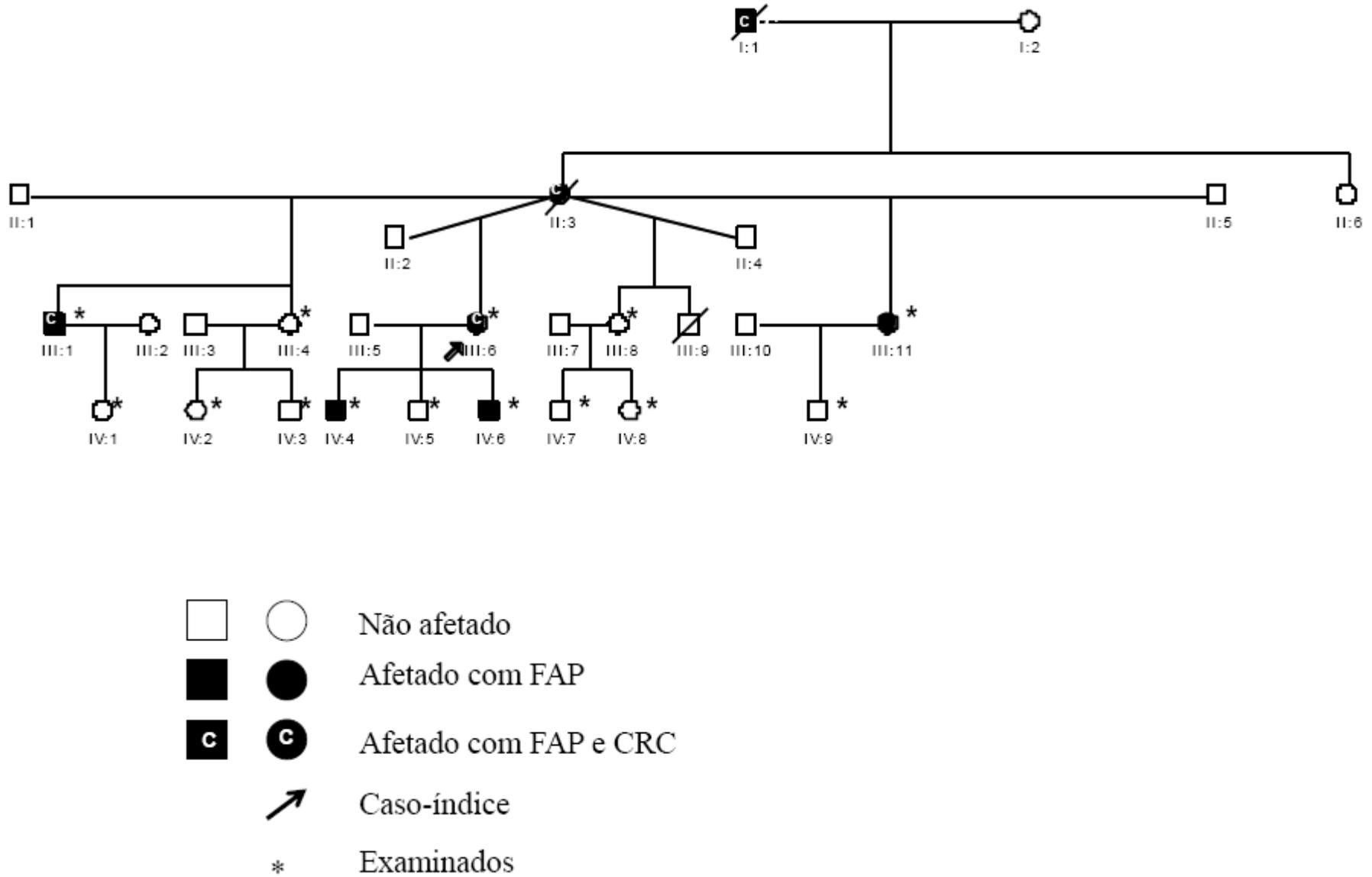
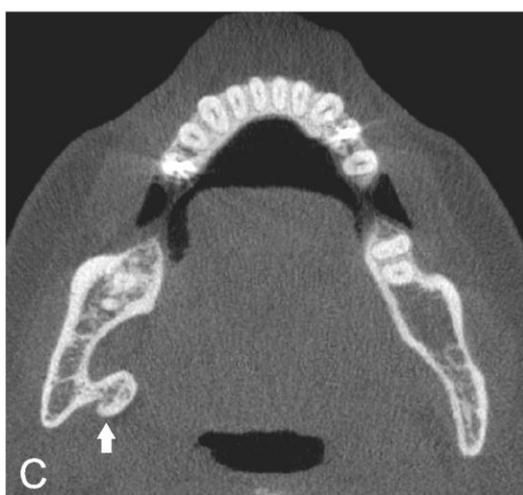
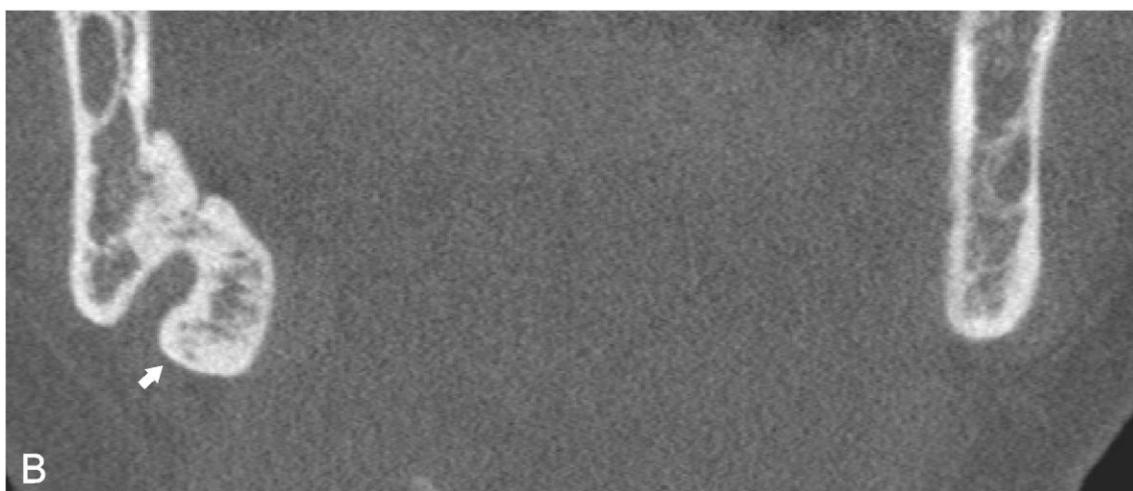
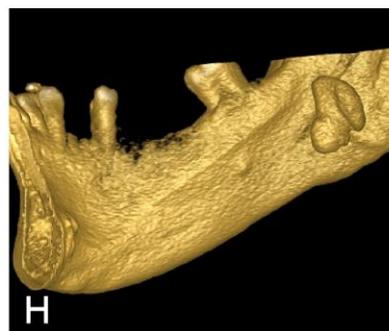
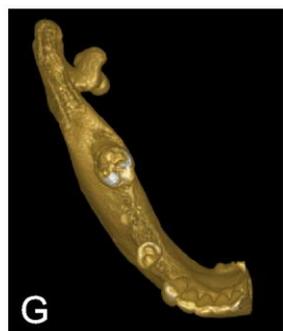
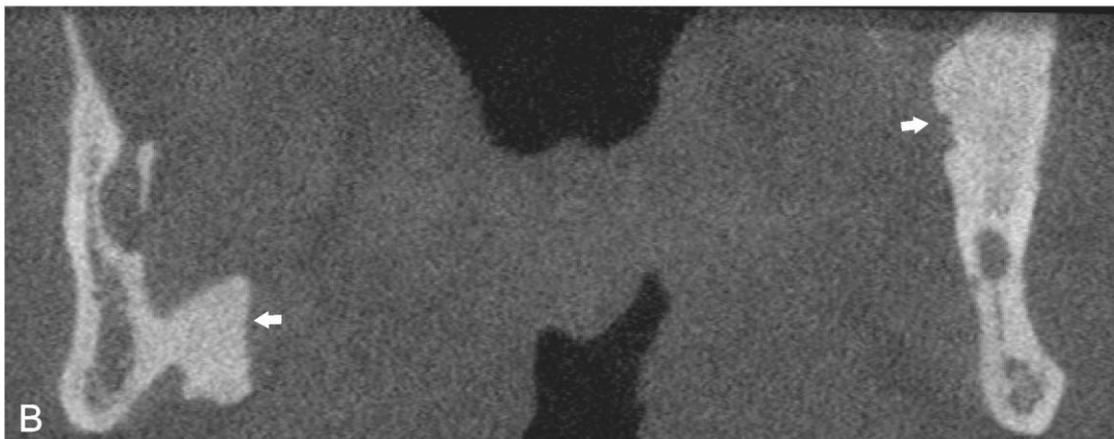


Figura 2: Heredograma da família I



PRANCHA I: Radiografia panorâmica da face e CBCT do caso-índice (III:6) da família I. A – Radiografia panorâmica da face. Observa-se presença de osteoma na região do ângulo da mandíbula do lado direito (seta branca) e odontoma entre os dentes 33/32 (seta preta). B, C e D – Imagens coronal (B), axial (C) e reconstrução em 3D vista superior (D) mostrando osteoma aderido ao ramo da mandíbula do lado direito. E – corte transversal mostrando presença de microdente supranumerário retido por lingual em relação ao dente 33.



PRANCHA II: Radiografia panorâmica da face e CBCT do indivíduo III:1 da família I. A- Radiografia panorâmica da face. Observa-se presença de osteomas na região do ângulo da mandíbula do lado direito e incisura da mandíbula do lado esquerdo (seta branca). B, C e D – Imagens coronal (B), axial (C) e reconstrução em 3D vista interna (D) mostrando osteoma aderido ao ramo da mandíbula do lado esquerdo próxima à incisura da mandíbula. E, F, G e H – Imagens axiais (E,F) e reconstruções em 3D vista superior (G) e vista interna (H) em que se observa presença de osteoma na mandíbula próximo ao ângulo mandibular.



PRANCHA III: Radiografias panorâmicas da face de indivíduos da família I. A e B—Radiografia panorâmica da face do indivíduo IV:6. B —Presença de odontoma entre os dentes 33/34 (seta branca) não visualizado na radiografia panorâmica da face realizada dois anos antes (A). C — Radiografia panorâmica da face do indivíduo III:8. Observa-se agenesia do dente 22 (asterisco).

FAMÍLIA II

O CI (I:1 figura 3), gênero masculino, foi encaminhado para a Clínica de atendimento a pacientes portadores de Anomalias Dentárias em 2007 pelo Serviço de Coloproctologia do HUB após diagnóstico de FAP e inserido em uma pesquisa prévia (Abrantes DM, 2009). Durante a anamnese o paciente relatou história de CRC em uma sobrinha e uma prima da família materna. Ao exame físico extrabucal, observou-se presença de manchas avermelhadas na face que segundo o paciente, estão presentes desde o nascimento e apresentam diagnóstico de hemangioma (prancha IV, figuras A, B e C). O exame odontológico indicou ausência de alguns dentes pós-extrações múltiplas. A radiografia panorâmica da face evidenciou esclerose óssea difusa (prancha IV fig. D) com resultado do DPRS = 8 (alteração significativa). Não foram observadas outras alterações ósseas e/ou dentárias.

Foram avaliados dez indivíduos de três gerações. O paciente II:1 (figura 3) , filho do CI, apresenta diagnóstico de FAP, e durante a anamnese relata ter se submetido à cirurgia odontológica para remoção de “pequenos dentes” na região do primeiro molar inferior esquerdo. A radiografia panorâmica da face mostrou presença de ilhas de condensação óssea, esclerose óssea difusa associada à raiz dentária e dente supranumerário (prancha V, figura D) com resultado DPRS = 20 (alteração significativa). Paciente III:1 (figura 3) de 14 anos, sem diagnóstico de FAP devido à não realização de colonoscopia, apresentou durante avaliação radiográfica presença de imagem radiopaca na região do seio maxilar direito sugestiva de osteoma além de áreas de esclerose ósseas difusas (prancha VI, figura C) com DPRS = 15 (alteração significativa). Paciente III:2 (figura 3) de 10 anos, sem diagnóstico de FAP devido à não realização de colonoscopia, apresentou dente supranumerário e odontoma associados ao

canino inferior do lado direito (dente 43) retido e áreas de esclerose óssea difusa (prancha VI, figura D) durante avaliação radiográfica com DPRS = 16 (alteração significativa). Foi observada ainda retenção do canino superior esquerdo (dente 23) no paciente II:6 (prancha V, figura C). Erupção ectópica foi observada nos pacientes II:6 (prancha V, figuras A e B), III:1 e III:3 (prancha VI, figuras A e B)

Não foram observadas alterações em tecidos moles como tumefações ou ulcerações nos membros das famílias.

Não foi possível determinar o modo de herança da FAP nessa família, pois apenas um filho, além do caso-índice, apresentava diagnóstico da doença. Nenhum dos membros da geração III tinha se submetido à colonoscopia no momento da avaliação da pesquisa.

As alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família II estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família II

Paciente no heredograma	I:1	II:1	II:3	II:6	II:7	III:1	III:2	III:3	III:4	III:5
Osteoma	--	--	--	--	--	X	--	--	--	--
Ilha de condensação óssea	--	X	--	--	--	--	--	--	--	--
ED associada à raiz de um dente	X	--	--	--	--	X	--	--	--	--
ED associada à raiz de múltiplos dentes	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
ED não associada à raiz dentária	X	X	X	--	--	X	X	--	--	--
ED generalizada	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Odontoma	--	--	--	--	--	--	X	--	--	--
Dente supranumerário (irrompido ou não)	--	X	--	--	--	--	X	--	--	--
Dente retido (não supra)	--	--	--	X	--	--	X	--	--	--
DPRS	8	20	2	3	0	15	16	0	0	0
Agenesia	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dente conóide	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Erupção ectópica	--	--	X	X	--	X	--	X	--	--
Transposição dentária	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ED = esclerose difusa; X = alteração presente; -- = alteração ausente;

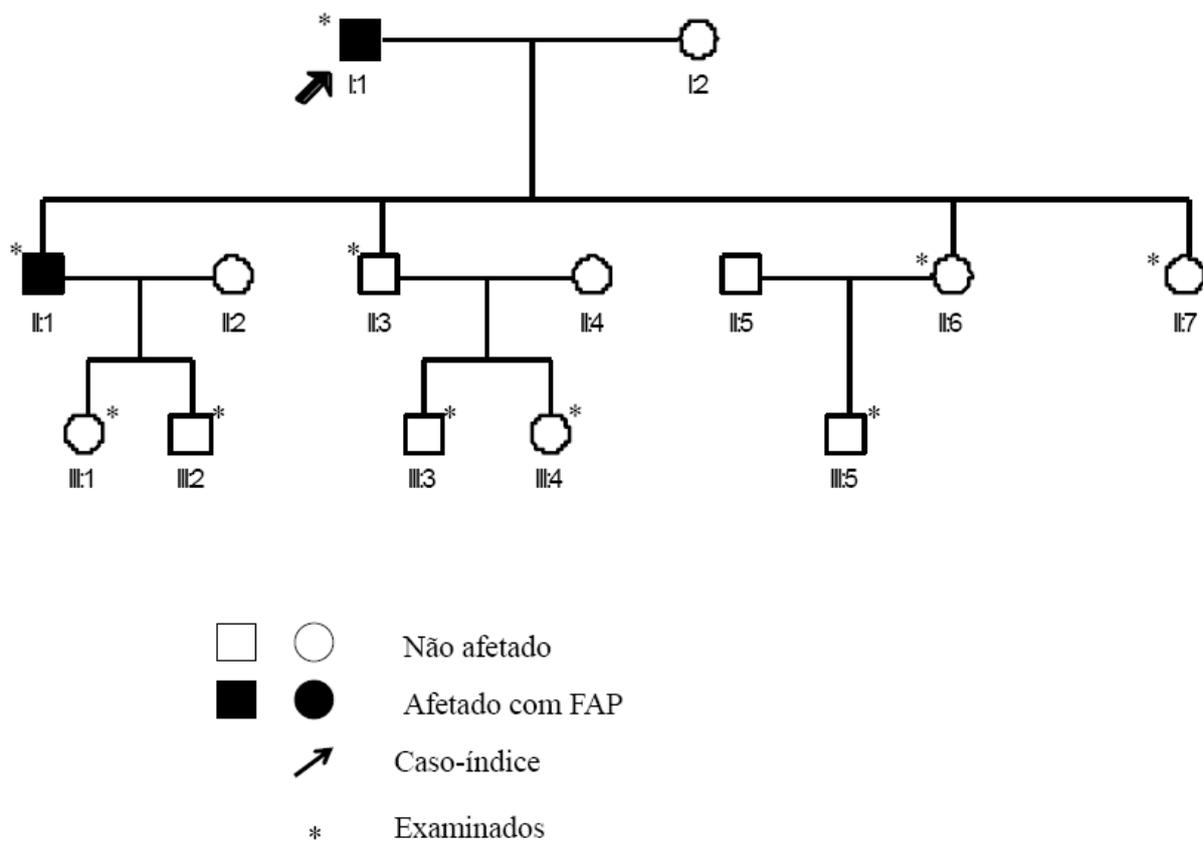
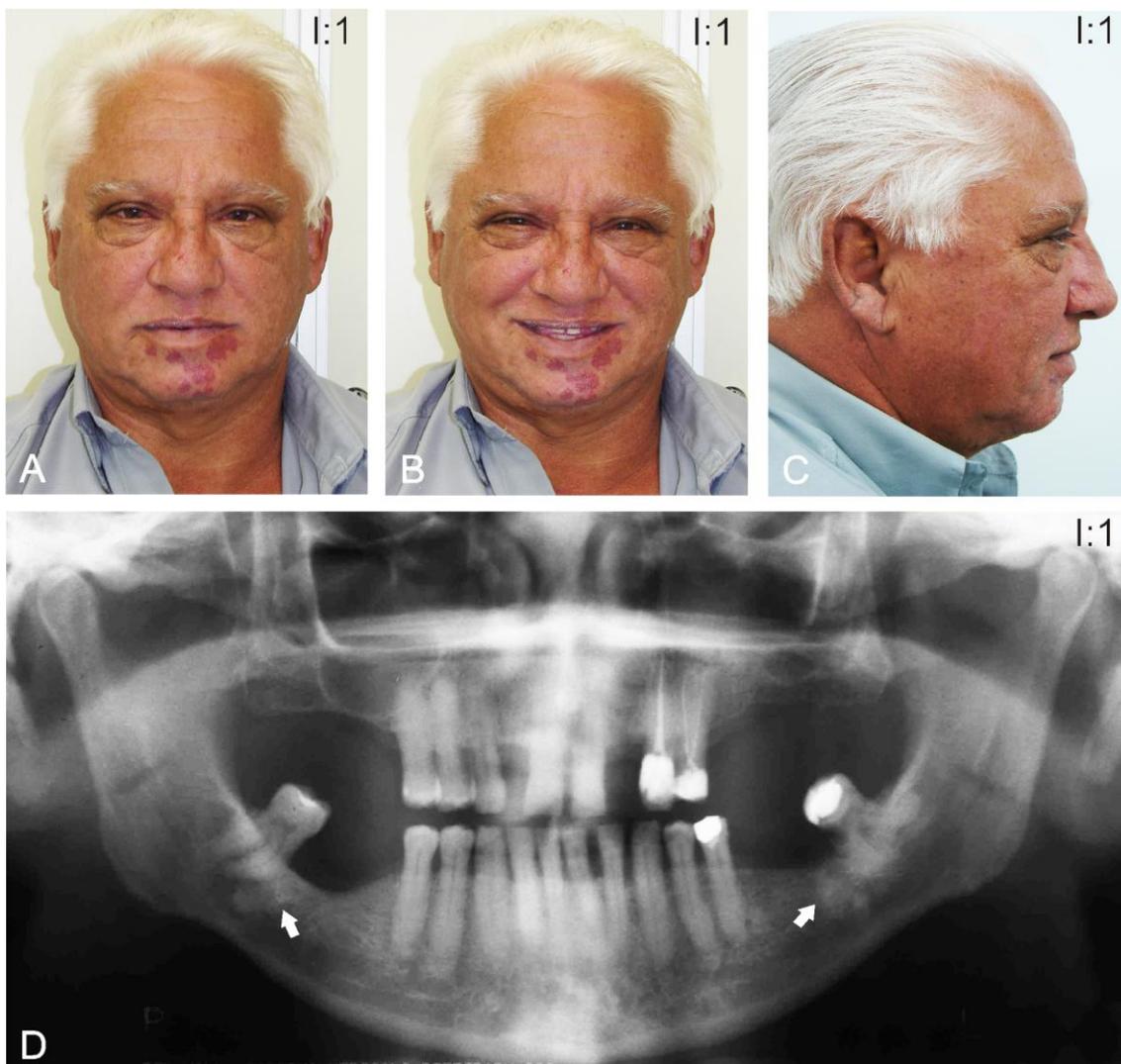
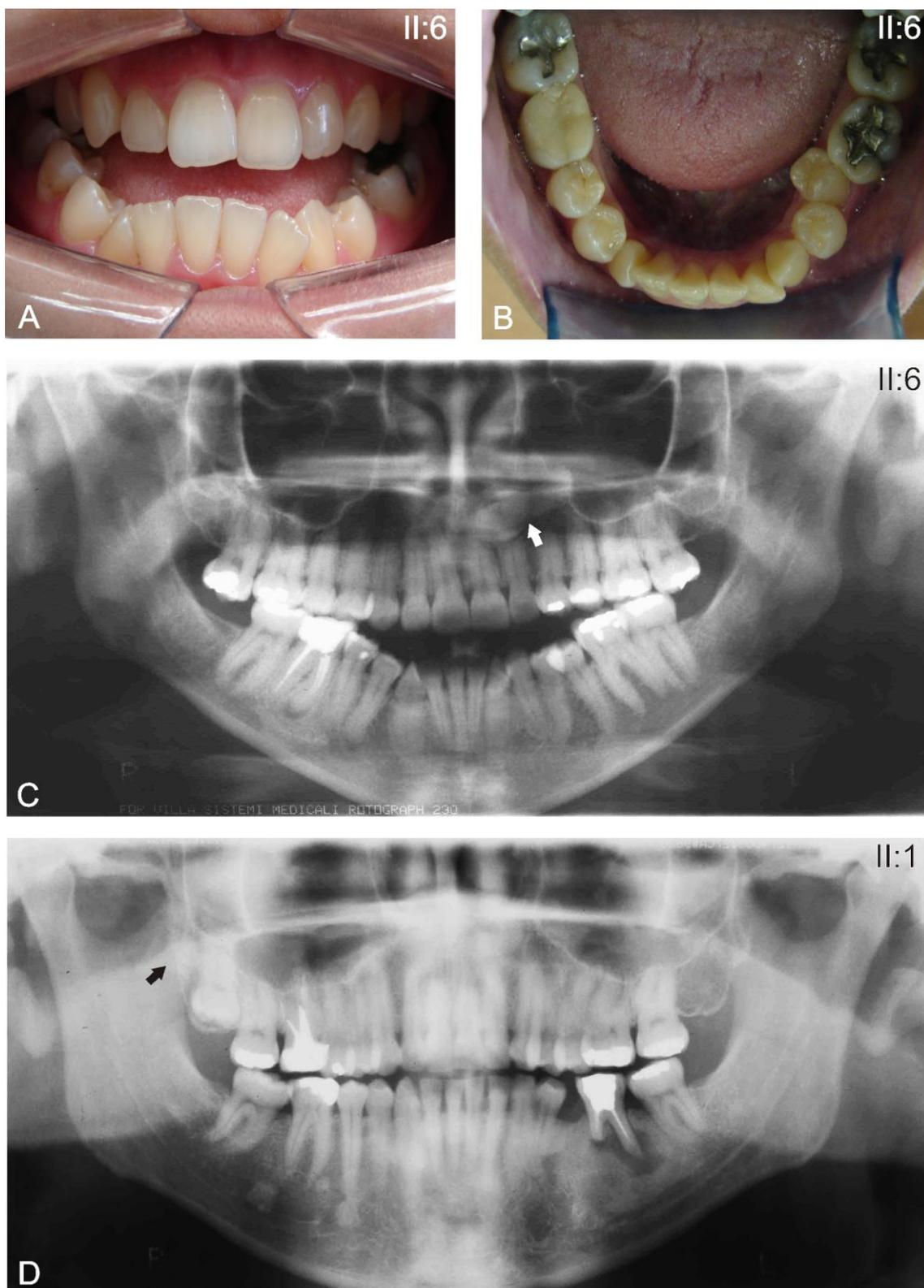


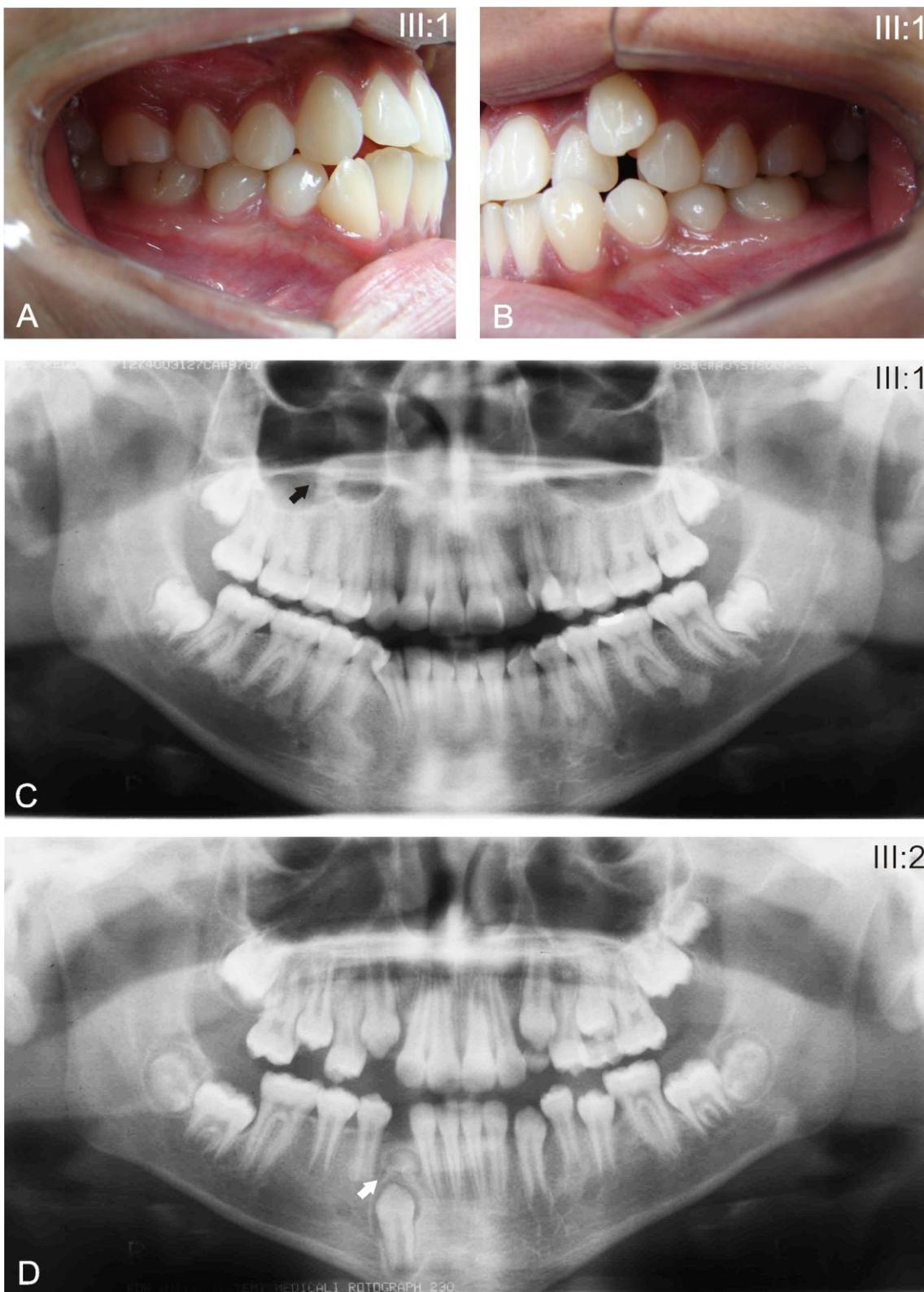
Figura 3: Heredograma da família II



PRANCHA IV: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (I:1) da família II. A, B e C – Fotografias extrabucais com evidência de hemangioma na região do mento. D – Radiografia panorâmica da face mostrando a presença de esclerose óssea difusa na região posterior da mandíbula (seta branca).



PRANCHA V: Características clínicas e radiográficas de indivíduos da família II. A e B- Fotografias intrabucais de filha do caso-índice (II:6). Observa-se erupção ectópica em alguns dentes inferiores. C- Radiografia panorâmica do indivíduo II:6 mostrando dente 23 retido (seta branca). D – Radiografia panorâmica da face de filho do caso-índice (II:1). Observa-se presença de imagem radiopaca sugestiva de dente supranumerário (seta preta) e alterações ósseas na mandíbula como ilhas de condensação óssea e esclerose óssea difusa associada à raízes dentárias.



PRANCHA VI: Características clínicas e radiográficas de indivíduos da família II. A e B - Fotografias intrabucais de neta do caso-índice (III:1) mostrando erupção ectópica dos dentes 23/33/43. C- Radiografia panorâmica da face do indivíduo III:1 mostrando áreas de esclerose óssea difusa na mandíbula e imagem radiopaca de limites definidos no seio maxilar direito sugestiva de osteoma (seta preta). E- Radiografia panorâmica da face de neto do caso-índice (III:2). Observa-se dente 43 retido associado à odontoma e dente supranumerário (seta branca) além de áreas de esclerose óssea difusa na região dos dentes 14/34.

FAMÍLIA III

O caso-índice (CI) (II:3, figura 4) do gênero feminino, portadora de aparelho ortodôntico fixo, procurou a Divisão de Odontologia relatando diagnóstico prévio de displasia cemento-óssea florida. Durante a anamnese a paciente relatou dores frequentes no estômago, desconforto intestinal e diagnóstico de pólipos gastrointestinais. Os exames gastrointestinais de endoscopia e colonoscopia apresentados mostravam presença de pólipos no estômago e intestino. A paciente foi encaminhada para o Serviço de Coloproctologia do HUB, onde se submeteu a nova avaliação médica e colonoscopia com diagnóstico de FAP. Com isso, a paciente e seus familiares foram inseridos na pesquisa. No exame intrabucal do CI, observou-se a presença de microdente parcialmente irrompido por lingual entre os dentes 34/35 (prancha VII, figura B) e ausência do canino superior do lado esquerdo (dente 23) (prancha VII, figura A). Foi realizada radiografia panorâmica da face que mostrou permanência prolongada do canino inferior decíduo do lado esquerdo (dente 73), presença de esclerose óssea difusa generalizada, dentes supranumerários, dentes retidos e odontomas (prancha VII, figura C) com resultado do DPRS = 35. Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico (CBCT) foi realizada para melhor avaliação das condições ósseas e relação dos dentes retidos com estruturas adjacentes. A CBCT da maxila mostrou a localização dos dentes retidos e sua relação com estruturas adjacentes além da presença de dente supranumerário classificado como odontoma na avaliação feita pela radiografia panorâmica da face (prancha VIII, figuras A, B, C, D e E). Além disso, a CBCT da maxila mostrou presença de dente supranumerário na região posterior da maxila do lado esquerdo associado a provável cisto dentífero (prancha VIII, figuras F, G e H) não visualizado pela radiografia panorâmica da face. A CBCT da mandíbula mostrou a

localização do canino inferior do lado esquerdo (dente 33) retido e dos dentes supranumerários e sua relação com as estruturas adjacentes (prancha IX, figuras A, B, C, D, E, F, G, H, I e J) . O trabeculado ósseo alterado da maxila e mandíbula foi visualizado nas imagens de CBCT (pranchas VIII e IX).

A paciente CI foi também submetida a exame de fundo de olho no Serviço de Oftalmologia do HUB e não foi observada hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina.

Na família, foram examinados cinco indivíduos de três gerações. Nenhum dos familiares avaliados apresentava diagnóstico de FAP e não foram observadas alterações ósseas e dentárias. Erupção ectópica do dente primeiro pré-molar superior direito foi observada em uma irmã do CI (II:2, figura 4). O heredograma da família sugere tratar-se de uma mutação nova (“de novo mutation”) ou uma forma recessiva da doença

Não foram obtidos relatos de consanguinidade na família durante a anamnese.

Alterações em tecidos moles como tumefações ou ulcerações não foram observadas nos membros da família.

As alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família III estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Alterações dento-ósseas e anomalias dentárias encontradas na família III

Paciente no heredograma	I:2	II:2	II:3	II:4	III:1
Osteoma	--	--	--	--	--
Ilha de condensação óssea	--	--	--	--	--
ED associada à raiz de um dente	--	--	--	--	--
ED associada à raiz de múltiplos dentes	--	--	--	--	--
ED não associada à raiz dentária	--	--	--	--	--
ED generalizada	--	--	X	--	--
Odontoma	--	--	X	--	--
Dente supranumerário (irrompido ou não)	--	--	X	--	--
Dente retido (não supra)	--	--	X	--	--
DPRS	0	0	35	0	0
Agnesia	--	--	--	--	--
Dente conóide	--	--	--	--	--
Erupção ectópica	--	X	--	--	--
Transposição dentária	--	--	--	--	--

ED = esclerose difusa; X = alteração presente; -- = alteração ausente;

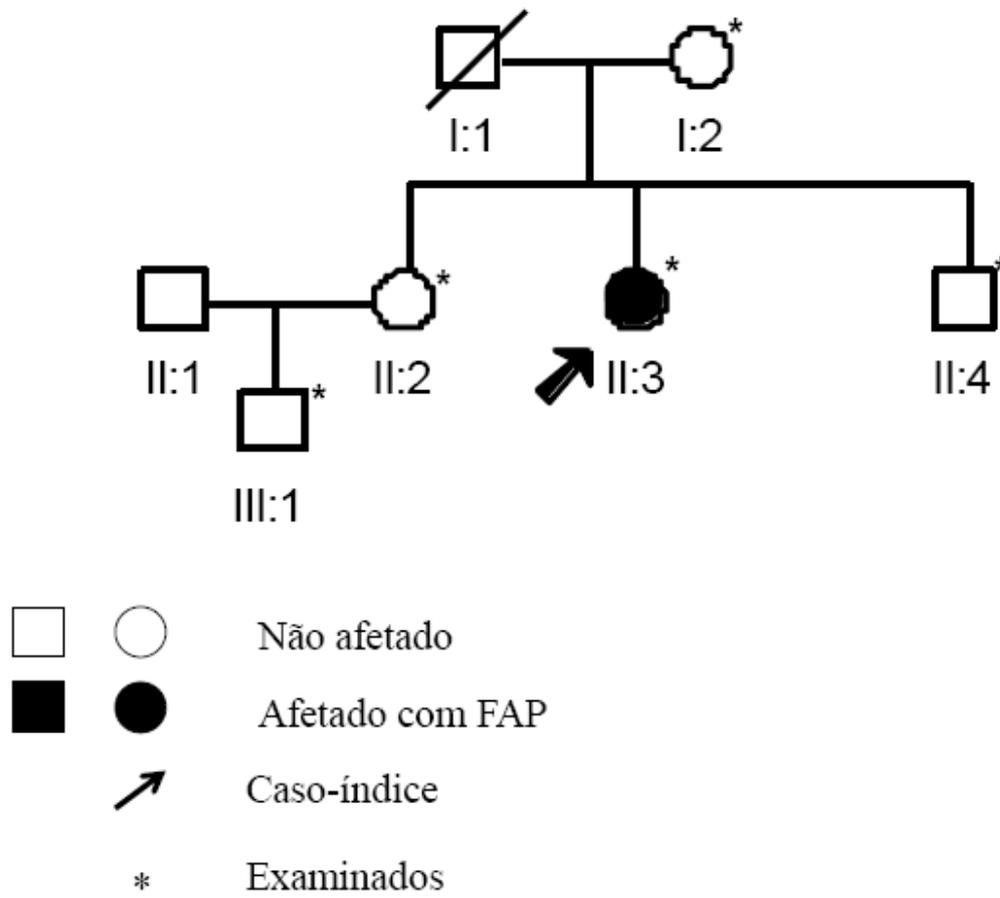
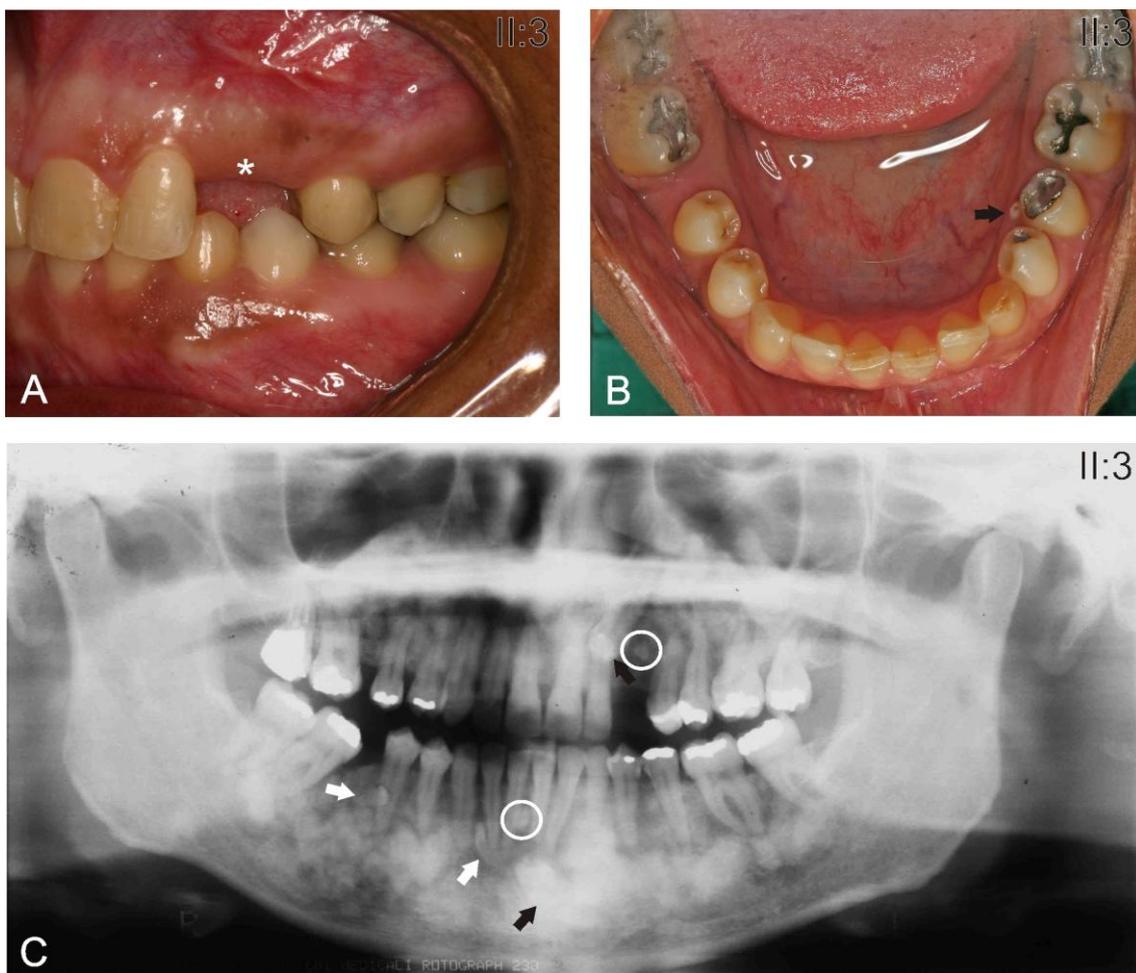
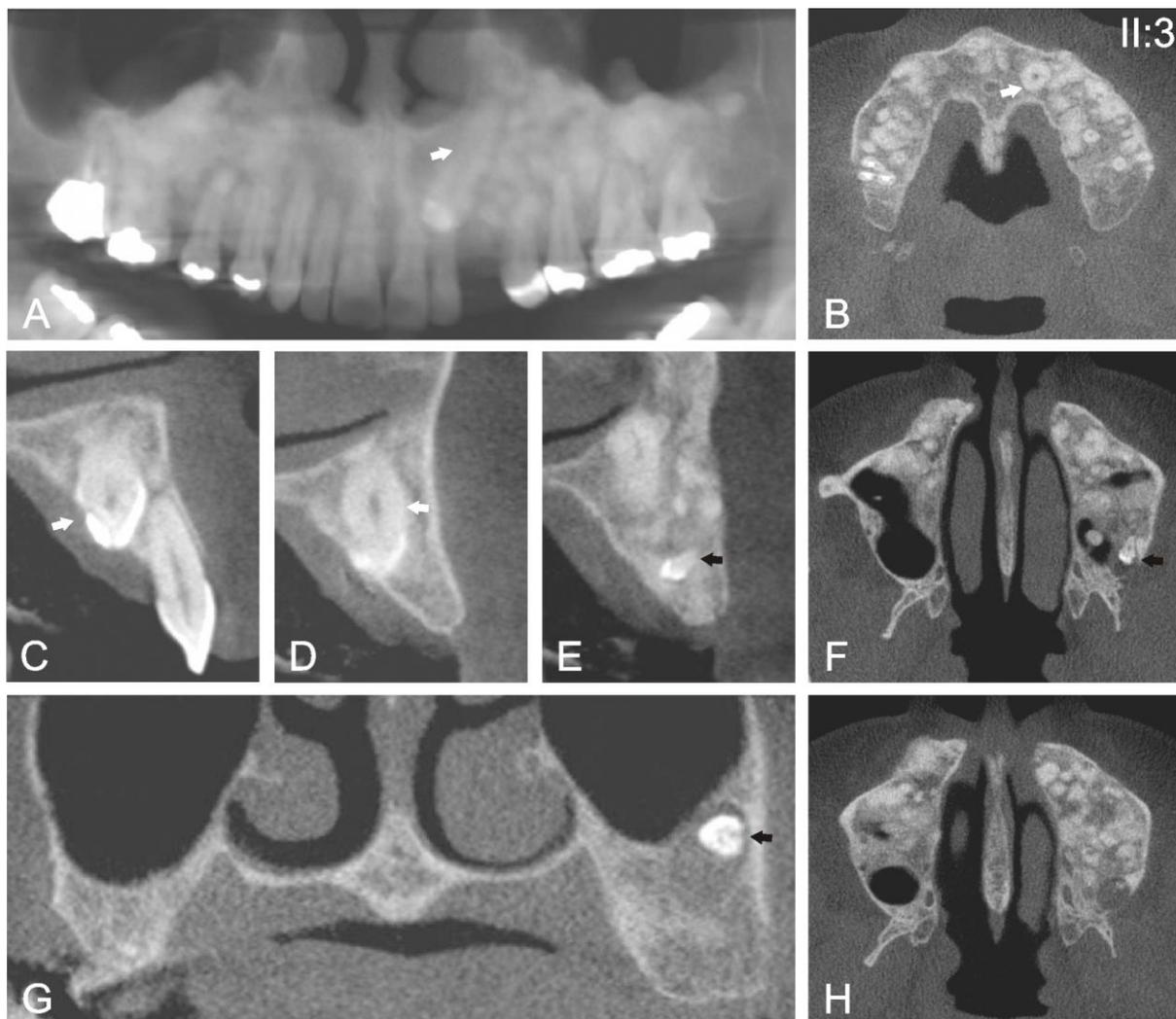


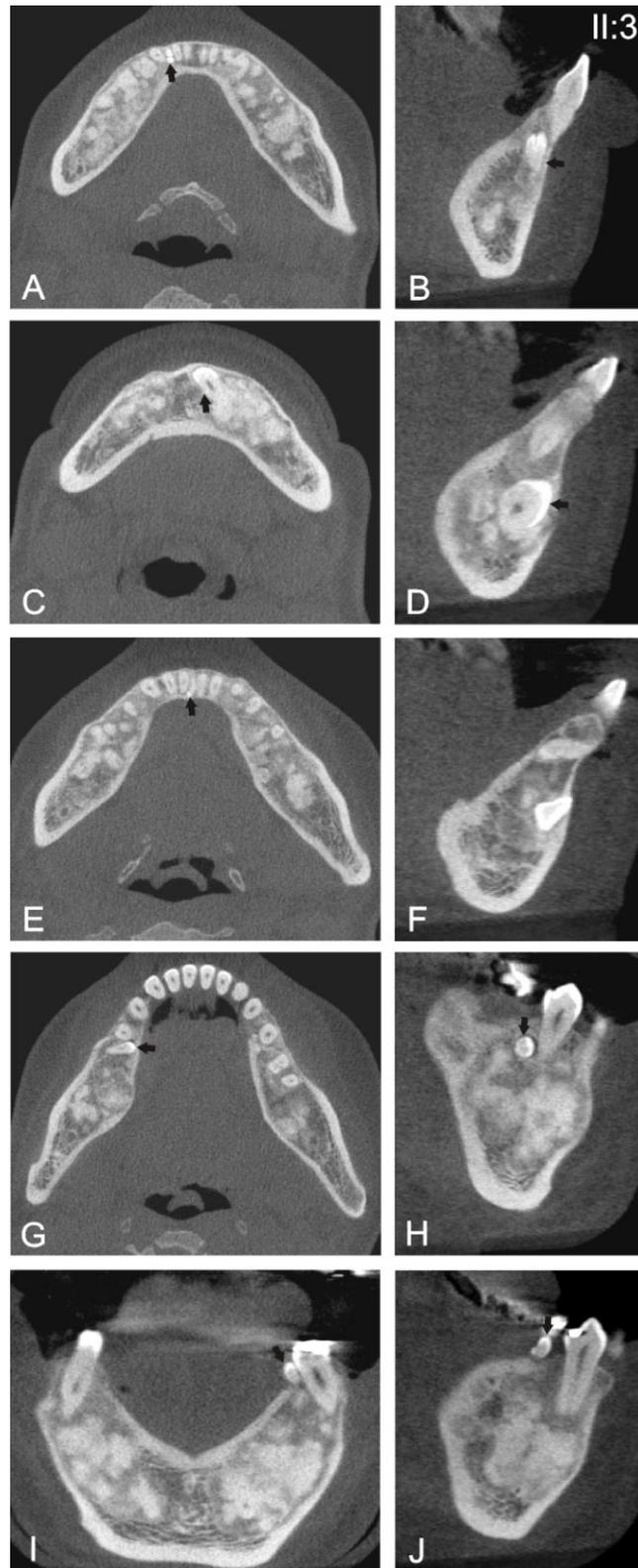
Figura 4: Heredograma da família III



PRANCHA VII: Características clínicas e radiográficas do caso-índice (II:3) da família III. A e B – Fotografias intrabucais mostrando ausência do dente 23 (asterisco), permanência prolongada do dente 73 e presença de dente supranumerário irrompido por lingual aos dentes 34/35 (seta preta). C- Radiografia panorâmica da face em que se observa esclerose óssea difusa generalizada, dentes 23 e 33 retidos (seta preta), presença de dentes supranumerários (seta branca) e odontomas (círculo branco).



PRANCHA VIII: CBCT da maxila do caso índice (II:3) da família III. A, B, C e D – Imagens panorâmica (A), axial (B) e transversal (C e D) mostrando a presença de canino superior esquerdo retido (seta branca). Nas imagens transversais (C e D), observa-se posição palatina do canino retido em relação ao dente incisivo lateral superior esquerdo. E – Imagem transversal em que se observa a presença de microdente supranumerário retido, localizado próximo ao canino superior esquerdo retido (seta preta). F, G e H – Imagens axial (F e H) e coronal (G) mostrando a presença de dente supranumerário retido na região posterior da maxila do lado esquerdo, com coroa voltada para a parede posterior do seio maxilar, associado à provável cisto dentífero (seta preta).



PRANCHA IX: CBCT da mandíbula do caso-índice (II:3) da família III. A, C, E e G – cortes axiais. B, D, F, H e J – cortes transversais, I – corte coronal. A e B –Dente supranumerário (seta preta) entre os dentes 42/43. C e D – Retenção do dente 33 com coroa voltada para a cortical óssea vestibular (seta preta). E e F –Dente supranumerário (seta preta) entre os dentes 31/41 com coroa voltada para a cortical óssea lingual. G e H –Dente supranumerário (seta preta) na região dos dentes 44/45 com coroa direcionada para cortical óssea lingual. I e J – Microdente supranumerário localizado por lingual ao dente 35.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliadas as manifestações bucais da FAP em vinte e nove indivíduos de três famílias com FAP do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília. A investigação das condições sistêmicas e características odontológicas clínicas e radiográficas é necessária para a avaliação das alterações dento-ósseas associadas a FAP, descrição fenotípica detalhada das famílias com FAP estudadas e para auxiliar futuras pesquisas que abordem a correlação entre fenótipo e genótipo nessa amostra. Tem sido relatada na literatura a associação das manifestações clínicas da doença com a região do gene APC que se encontra mutada. Bertário e colaboradores (2003) encontraram mutações entre os códons 1249 e 1330 associadas a fenótipos mais graves e desenvolvimento do CRC em idade precoce. Além disso, uma alta frequência de manifestações extra-cólon foram encontradas pelos autores em mutações entre os códons 976 e 1067. Os osteomas foram identificados em pacientes com FAP por Bulow e colaboradores (2006) em mutações entre os códons 767 e 1513 do gene APC, uma área do gene em que também foi observada CHRPE.

A principal dificuldade no estudo foi o diagnóstico clínico da FAP em todos os membros das famílias. Houve resistência de alguns pacientes em procurar o Serviço de Coloproctologia para a realização do exame de colonoscopia e rastreamento da doença. Além disso, alguns pacientes jovens não realizaram o exame devido à falta de consentimento do responsável. Vasen e colaboradores (2008) recomendam o exame de sigmoidoscopia flexível a cada dois anos, a partir de 10-12 anos nos pacientes das famílias com FAP e colonoscopia anual a partir da detecção de adenomas colorretais.

O modo de herança autossômico dominante com expressividade variável foi sugerido para a família I. Esse achado está de acordo com outros estudos que também

verificaram a FAP como uma doença autossômica dominante de expressividade variável (Gardner 1951; Gardner 1962, Bisgaard *et al.*, 1994). Na família II não foi possível determinar o modo de herança da FAP. Nessa família, encontramos dois indivíduos afetados de gerações consecutivas e do mesmo gênero, além disso, por se tratar de uma família com predomínio de jovens, muitos pacientes não haviam se submetido ao exame de colonoscopia no momento da avaliação. Para a família III foi sugerida uma nova mutação do gene APC por existir apenas o caso-índice afetado nas três gerações examinadas, porém como é uma família de poucos membros, essa avaliação tornou-se difícil. Embora a FAP seja causada por mutação do gene APC (Kinzler *et al.*, 1991; Nishisho *et al.*, 1991), recentemente um segundo gene, o MYH, tem sido associado à doença. A literatura relata que o MYH apresenta traço autossômico recessivo associado a uma manifestação fenotípica mais branda da doença com alterações extra-cólon esporádicas (Al-Tassan *et al.*, 2002; Sampson *et al.*, 2003; Sieber *et al.*, 2003). A mutação MYH não foi considerada para a paciente da família III por se tratar de um caso com manifestações fenotípicas exacerbadas de FAP clássica. Entretanto, estudos moleculares futuros serão necessários para verificar se as alterações observadas são resultado de variações nos genes APC ou MYH.

Há um consenso na literatura que os pólipos colorretais nos pacientes com FAP apresentam em torno de 100% de transformação maligna por volta das terceira e quarta décadas de vida se não for realizado acompanhamento e intervenção cirúrgica profilática (Gardner 1951; Aaltonen *et al.*, 1993; Johns *et al.*, 2001; Lynch *et al.*, 2003; De la Chapelle 2004; Arnold *et al.*, 2005). Nesse estudo, 25% dos pacientes com FAP nas famílias acompanhadas apresentaram diagnóstico de CRC. Estudos mostram redução na prevalência de CRC e melhor prognóstico após o estabelecimento de centros

de registro e acompanhamento para as famílias com FAP, que oferecem diagnóstico precoce e aconselhamento genético (Björk *et al.*, 1999; Bullock 2003; Lynch *et al.*, 2010).

Um caso de hemangioma na face foi observado no caso-índice da família II. O hemangioma se localizava na região do mento e está presente desde o nascimento segundo relatos do paciente. Até o presente, não há relatos na literatura de hemangioma de face associado à FAP. Entretanto, em 1990 Schusterman relatou um caso de um paciente com Síndrome de Gardner e presença de hemangioma na mão. Além disso, dois casos de hemangioma pulmonar esclerosante foram relatados em associação a FAP (Koning *et al.*, 2007; Hosaka *et al.*, 2004). Koning e colaboradores (2007) observaram uma alteração na expressão da beta-catenina no citoplasma e núcleo durante a análise imuno-histoquímica realizada no hemangioma pulmonar de paciente com FAP. Diante disso, os autores sugeriram que a FAP e o hemangioma podem ter a mesma fisiopatologia. O caso isolado encontrado no presente estudo não indica a associação da FAP com a presença de hemangioma, mas com base na descrição da literatura, evidencia a necessidade de estudos moleculares futuros para comprovar a hipótese.

Todos os pacientes das três famílias avaliadas nesse estudo foram submetidos a radiografia panorâmica da face com a finalidade de observar as alterações dento-ósseas e outras anomalias dentárias que pudessem estar associadas à FAP. A relação entre alterações dento-ósseas e FAP está bem descrita na literatura. Essas alterações incluem osteomas, ilhas de condensação óssea, esclerose óssea difusa, odontomas e dentes supranumerários e podem servir como marcadores da doença, propiciando um diagnóstico precoce (Gardner 1962; Utsunomuya, Nakamura, 1975; Thakker *et al.*, 1995; Wjin *et al.*, 2007). O método DPRS de avaliação das radiografias panorâmicas

dos pacientes do presente estudo foi proposto por Thakker e colaboradores (1995) como auxiliar no diagnóstico dos pacientes com FAP. No presente estudo, dos pacientes com diagnóstico confirmado para FAP, 75% apresentaram DPRS ≥ 7 (alteração significativa). Esse dado se aproxima do obtido por Thakker e colaboradores (1995) que observaram DPRS ≥ 7 em 68,2% do grupo FAP e confirma o já descrito na literatura, que as alterações ósseas e dentárias são bem mais frequentes nos pacientes com FAP que na população em geral (Utsunomiya, Nakamura, 1975; Jarvinen *et al.*, 1982; Thakker *et al.*, 1995).

Dos pacientes avaliados nessa amostra, dois jovens de 10 e 14 anos apresentaram DPRS ≥ 7 . Esses pacientes não tinham se submetido ao exame de colonoscopia para diagnóstico de FAP até o momento da avaliação odontológica. O resultado encontrado no DPRS desses pacientes nos faz sugerir exame de colonoscopia para os mesmos e avaliação pelo Serviço de Coloproctologia.

Com relação aos tipos de alterações dento-ósseas encontradas, observamos que 58% das alterações estavam relacionadas ao osso (esclerose difusas, ilhas de condensação óssea e osteomas) e 42% relacionadas à odontogênese (odontomas, dentes supranumerários e dentes retidos). Estudos anteriores relatam alterações ósseas em 70 a 96% dos pacientes com FAP e alterações dentárias em torno de 30% (Utsunomuya, Nakamura, 1975; Ida *et al.*, 1981; Thakker *et al.*, 1995) diferindo um pouco dos resultados encontrados nesse estudo. No total, as alterações mais frequentes foram as esclerose ósseas (34,28%) diferente do estudo de Thakker e colaboradores (1995) em que os osteomas foram a alteração mais frequente. Não foram encontrados dados na literatura referente à comparação entre idade e alterações dento-ósseas. Na amostra desse estudo, três pacientes com idade de 10, 12 e 14 anos apresentaram DPRS ≥ 7 ,

sugerindo que as alterações dento-ósseas podem aparecer em idades precoces antes mesmo do diagnóstico da doença. Além disso, foi observada a presença de odontoma em um paciente de 12 anos, não visualizado em uma radiografia panorâmica da face realizada dois anos antes. Esse fato demonstra a necessidade de acompanhamento contínuo dos pacientes das famílias com FAP.

O exame de CBCT foi usado no presente estudo para avaliar a extensão das alterações ósseas e relação das alterações dento-ósseas com as estruturas anatômicas adjacentes. A literatura tem mostrado que a CBCT é um método de diagnóstico indicado para maioria das situações clínicas na Odontologia em que há necessidade de avaliação tridimensional, incluindo visualização detalhada das estruturas ósseas (White, Pharoah, 2008). A CBCT fornece imagens de alta qualidade, incluindo cortes em secção transversal, usando menor dose de radiação (Silva *et al.*, 2008) e menor custo ao paciente que a Tomografia Computadorizada Multislice. Alguns trabalhos relatam que a dose de radiação emitida numa CBCT pode ser de 5 a 10 vezes mais baixa que a Tomografia Computadorizada Multislice (Ludlow *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2008). Outros trabalhos na literatura têm mostrado a importância dos exames de tomografia na avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com FAP (Fonseca *et al.*, 2007; Kamel *et al.*, 2009; De Oliveira Ribas *et al.*, 2009). No presente estudo, três pacientes de duas famílias realizaram CBCT para melhor avaliação das alterações dento-ósseas.

Na CBCT de dois pacientes da família I (indivíduos III:1 e III:6, figura 2) com osteomas, foi possível visualizar a localização, extensão e relação dos osteomas com estruturas anatômicas adjacentes (pranchas I e II), propiciando um diagnóstico mais detalhado e assertivo. A CBCT da paciente da família III (indivíduo II:3, figura 4) mostrou dados não visualizados na radiografia panorâmica da face. Imagens da maxila e

mandíbula mostraram a localização dos dentes retidos em relação aos dentes adjacentes e a presença de dentes supranumerários classificados como odontoma na avaliação feita pela radiografia panorâmica da face (pranchas VIII e IX). Além disso, foi possível visualizar um dente supranumerário na região posterior da maxila do lado esquerdo não observado na radiografia panorâmica da face devido à sobreposição de estruturas na região. Associado a esse dente supranumerário, foi observada lesão radiolúcida associada à coroa, sugestiva de cisto dentígero (prancha VIII, figuras F, G e H). A presença de cisto dentígero em associação a dentes supranumerários de pacientes com FAP foi relatada por Gardner em 1962, mas não está presente nos relatos recentes das alterações dento-ósseas dos pacientes com FAP. Os dados obtidos nos exames de CBCT mostram que esse exame pode ser muito útil no diagnóstico e acompanhamento das lesões dento-ósseas das famílias com FAP. A criação de um sistema diagnóstico semelhante ao DPRS proposto por Thakker e colaboradores (1995) utilizando CBCT para avaliar as alterações dento-ósseas dos pacientes com alto risco para FAP é recomendado, uma vez que pode trazer informações mais precisas e seguras que a radiografia panorâmica da face.

Outras anomalias dentárias como agenesia dentária, dentes conóides e erupção ectópica foram também pesquisadas na amostra do presente estudo para verificar a existência de associação com a FAP ainda não descrita na literatura. Essa hipótese surgiu após o estudo da participação da via Wnt na formação de estruturas dentárias e pelo fato do gene APC estar diretamente ligado com a modulação dessa via. Além disso, a literatura tem sugerido que algumas anomalias dentárias podem ser controladas por mecanismos genéticos semelhantes (Peck *et al.*, 1996; Peck *et al.*, 2002)

Nesse estudo, foi observado um caso de agenesia dentária na família I (indivíduo III:8, figura 2). O paciente apresentava ausência do incisivo lateral superior esquerdo (dente 22). Lammi *et al.* (2004) avaliaram uma família com oligodontia autossômica dominante e câncer colorretal em que o CRC estava presente em seis membros com oligodontia. A mutação do gene Axin2 estava presente em todos os familiares com CRC familiar e oligodontia. Com isso, os autores sugeriram que a agenesia dentária poderia estar associada ao CRC e que o gene Axin2, além de ser essencial para o desenvolvimento da dentição humana, poderia estar associado ao risco de CRC familiar. Esse é um caso raro descrito na literatura que associa CRC com uma má formação dentária hipoplásica. Desde 2004 não foi publicado nenhum outro caso de CRC familiar e/ou síndromes predisponentes ao CRC como a FAP associadas à mutação do gene Axin2 e agenesia dentária. Esse fato nos faz sugerir que o caso de agenesia dentária encontrado na amostra estudada não esteja relacionado com a FAP, embora a análise molecular do gene Axin2 na família seja recomendada.

Duas famílias apresentaram indivíduos com erupção ectópica. Na família II, três indivíduos apresentaram erupção ectópica dos caninos e na família III encontramos um caso de rotação do pré-molar inferior. Alguns estudos têm relacionado a erupção ectópica com outras anomalias dentárias como a agenesia dentária e dentes conóides (Arte *et al.*, 2001; Peck *et al.*, 2002). Não foram encontrados casos relatados na literatura de pacientes com FAP e erupção ectópica. A erupção ectópica encontrada nos caninos da amostra estudada parece estar relacionada à falta de espaço na arcada dentária, já a rotação do pré-molar inferior ocorreu ao lado de uma área edêntula. Mais estudos são necessários para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na

gênese dessas anomalias dentárias para que seja possível estabelecer qualquer relação entre elas e a Polipose Adenomatosa Familiar.

A literatura tem relatado a importância da via Wnt/beta-catenina durante a formação de estruturas ósseas e dentárias (Sarkar, Sharpe, 1999; Jarvinen *et al.*, 2006; Piters *et al.*, 2008; Liu, Millar, 2010). A participação da via Wnt na morfogênese dentária foi observada por Liu e colaboradores (2008) que sugeriram que a via Wnt pode ser determinante em diversos estágios do desenvolvimento dentário. O aumento da densidade mineral óssea foi observado por Miclea e colaboradores (2010) em pacientes com FAP em comparação com grupo controle. Wang e colaboradores (2009) verificaram a formação de dentes supranumerários em ratos a partir da inibição do gene APC e ativação da via Wnt/beta-catenina. No presente estudo, foram encontradas alterações ósseas e/ou dentárias em todas as famílias avaliadas. Considerando que o gene APC tem papel fundamental na sinalização da via Wnt e no controle dos níveis celulares de beta-catenina, pode-se sugerir que o defeito no gene APC pode ser a causa das alterações ósseas e dentárias observadas nesses pacientes. Diante disso, a análise molecular do gene APC na amostra estudada será necessária para verificar a associação das manifestações dento-ósseas e a mutação genética.

Baseado nos dados obtidos no presente estudo foi possível observar que as alterações dento-ósseas estão claramente associadas à FAP e que as mesmas podem surgir antes do diagnóstico da doença. Com isso, pode-se sugerir que seja rotina o encaminhamento desses pacientes ao cirurgião-dentista para avaliação e acompanhamento odontológico.

Uma descrição fenotípica detalhada das manifestações extra-cólon das famílias com FAP é importante, pois pode favorecer pesquisas futuras que correlacionem

fenótipo-genótipo no intuito de compreender melhor a etiopatogenia das alterações. Para isso é necessária uma avaliação e acompanhamento multidisciplinar de todos os membros das famílias com FAP. Deste modo, será possível estabelecer novos protocolos para diagnóstico, tratamento e acompanhamento que possam oferecer às famílias com FAP um atendimento baseado em evidências científicas que proporcione melhor qualidade de vida aos pacientes.

CONCLUSÕES:

- Todas as famílias com FAP avaliadas apresentaram alterações dento-ósseas sendo que as alterações ósseas foram mais frequentes que as alterações dentárias.
- Nas famílias I e II as alterações dento-ósseas foram visualizadas em indivíduos jovens sem diagnóstico de FAP confirmado pela colonoscopia.
- O DPRS é um bom método para diagnóstico das alterações dento-ósseas dos pacientes com alto risco para FAP, porém a CBCT mostrou a presença de alterações dento-ósseas não observadas pela radiografia panorâmica da face. Assim, indicamos a radiografia panorâmica da face para triagem e CBCT para os casos necessários.
- A presença de outras anomalias do desenvolvimento dentário foi observada nas famílias desse estudo (agenesia dentária na família I e erupção ectópica nas famílias II e III), mas pareceu não estar associada à FAP.
- O modo de herança autossômico dominante com expressividade variável foi sugerido para a família I. Nas famílias II e III não foi possível determinar o modo de herança.
- Sugerimos o encaminhamento das famílias com FAP ao cirurgião-dentista para diagnóstico, avaliação e acompanhamento das alterações dento-ósseas, uma vez que as mesmas podem surgir antes das manifestações intestinais favorecendo o diagnóstico precoce da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Aaltonen LA, Peltömaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*. 1993 May 7;260(5109):751-2.

Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomäki P, Chadwick RB, Kääriäinen H, Eskelinen M, Järvinen H, Mecklin JP, de la Chapelle A. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*. 1998 May 21;338(21):1481-7.

Abrantes DM. Avaliação clínica e radiográfica das manifestações bucomaxillofaciais em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar e câncer colo-retal. [Tese] Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília 2009.

Aggarwal VR, Sloan P, Horner K, Mcfarlane TV, Clancy T, Evans G, Thakker N. Dento-osseous changes as diagnostic markers in familial adenomatous polyposis families. *Oral Dis*. 2003 Jan;9(1):29-33.

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. Epub 2002 Jan 30.

American cancer society. Colon/rectum cancer. (acesso em 31 out 2010). Disponível em: <http://www.cancer.org> .

Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: implications for molecular diagnosis. *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2035-47.

Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. [Tese] Institute of Dentistry, University of Helsinki 2001.

Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1698-707.

Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3(2):121-5.

Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*. 2006 Feb 1;140(3):200-4.

* 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.

Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Alm T, Hultcrantz R. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Dec;34(12):1230-5.

Büllow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003 May;52(5):742-6.

Büllow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Vasen HF. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004 Mar;53(3):381-6.

Butler J, Healy C, Toner M, Flint S. Gardner syndrome-review and report of a case. *Oral Oncol EXTRA*. 2005 May;41(5):89-92.

Chapman PD, Church H, Burn J, Gunn A. Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium: a sign of familial adenomatous polyposis. *BMJ*. 1989 Feb 11;298(6670):353-4.

Chimenos-Küster E, Pascual M, Blanco I, Finestres F. Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: contribution of the odontostomatology examination in this diagnosis and a case description. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Nov-Dec(5);10:402-9.

Coura Rdos S, Ashton-Prolla, Prolla JC. Hereditary non-polypomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. *Arq Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun;42(2):99-106. Epub 2005 Aug 24.

Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2003 Dec;58(6):885-94.

de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004 Oct;4(10):769-80.

de Oliveira Ribas M, Martins WD, de Sousa MH, de Aguiar Koubik AC, Avila LF, Zanferrari FL, Martins G. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome): a report of two cases. *J Contemp Dent Pract*. 2009 Jan 1;10(1):82-90.

Farinella E, Soobrah R, Phillips RK, Clark SK. Familial adenomatous polyposis (FAP) and gender. Does gender influence the genetic transmission of FAP? *Fam Cancer*. 2010 Sep;9(3):405-6.

Fonseca LC, Kodama NK, Nunes FC, Maciel PH, Fonseca FA, Roitberg M, de Oliveira JX, Cavalcanti MG. Radiografic assesment of Gardner's syndrome. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007 Feb;36(2):121-4.

Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 14;11(34):5408-11.

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

Gardner EJ. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Genet*. 1962 Dec;14:376-90.

Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*. 1953 Jun;5(2):139-47.

Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet*. 1951 Jun;3(2):167-76.

Gardner EJ, Stephens FE. Cancer of the lower digestive tract in one family group. *Am J Hum Genet*. 1950 Mar;2(1):41-8.

Giardiello FM, Offerhaus GJ, Traboulsi EL, Graybeal JC, Maumenee IH, Krush AJ, Levin LS, Booker SV, Hamilton SR. Value of combined phenotypic markers in identifying inheritance of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1991 Oct;32(10):1170-4.

Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(9):1967-79.

Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*. 2003 May;124(6):1574-94.

Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albersten H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, et al. Identification and characterization on the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991 Aug 9;66(3):589-600.

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Oct 12;4:22.

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002 May;50(5):636-41.

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Oct 12;4:22.

Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Mar 30;332(13):839-47.

Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet*. 1986 Nov;25(3):473-6.

Hosaka N, Sasaki T, Adachi K, Sato T, Tanaka T, Miura Y, Sawai T, Toji J, Hisha H, Okamura A, Takasu K, Ikehara S. Pulmonary sclerosing hemangioma associated with familial adenomatous polyposis. *Hum Pathol*. 2004 Jun;35(6):764-8.

Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet*. 1992 Aug 1;43(6):1023-5.

Ida M, Nakamura T, Utsunomiya J. Osteomatous changes and tooth abnormalities found in the jaw of patients with adenomatosis coli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981 Jul;52(1):2-11.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa de câncer no Brasil: Brasil 2010. (acesso em 06 set 2010). Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>.

Jang E, Chung DC. Hereditary colon cancer: lynch syndrome. *Gut Liver*. 2010 Jun;4(2):151-60. Epub 2010 Jun 16.

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2044-58.

Järvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, Taketo MM, Jernvall J, Thesleff I. Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci*. 2006 Dec 5;103 (49):18627-32.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96. Epub 2008 Feb 20.

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2992-3003.

Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919-32.

Kamel SG, Kau CH, Wong ME, Kennedy JW, English JD. The role of Cone beam CT in the evaluation and management of a family with Gardner's syndrome, *J Craniomaxillofac Surg*. 2009 Dec;37(8):461-8.

Kaplan I, Nicolaou Z, Hatuel D, Calderon S. Solitary central osteoma of the jaws: a diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Sep;106(3):22-9.

Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, Syngal S. Attitudes toward prenatal genetic testing in patients with adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jun;102(6):1284-90.

Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Volgestein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P, McKeichine D, et al. *Science*. 1991 Aug 9;253(5020):661-5.

Koning DB, Drenth JP, Oyen WJ, Wagenaar M, Aliredjo RP, Nagengast FM. Pulmonary sclerosing hemangioma detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography in familial adenomatous polyposis: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov;50(11):1987-91.

Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet*. 2004 May;74(5):1043-50.

Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, Andl T, Yang SH, Lu MM, Piccolo S, Schmidt-Ullrich R, Taketo MM, Morrisey EE, Atit R, Dlugosz AA, Millar SE. Wnt/beta-catenin signaling multiple stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol*. 2008 Jan 1;313(1):210-24. Epub 2007 Oct 23.

Liu F, Millar SE. Wnt/ β -catenin Signaling in Oral Tissue Development and Disease. *J Dent Res*. 2010 Apr;89(4):318-330.

Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: Newtom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofac Radiol*. 2003 Jul; 32(4):229-34.

Lynch HT, Snyder C, Davies JM, Lanspa S, Lynch J, Gatalica Z, Graeve V, Foster J. FAP, gastric cancer, and genetic counseling featuring children and young adults: a family study and review. *Fam Cancer*. 2010 Jun 8.

Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919-32.

Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, Slominski-Castor S, Cayouette MC, Priluck I, Luce MC. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*. 1995 Dec 15;76(12):2427-33.

Miclea RL, Karperien M, Langers AM, Robanus-Maandag EC, van Lierop A, van der Hiel B, Stokkel MP, Ballieux BE, Oostdijk W, Wit JM, Vasen HF, Hamdy NA. APC mutations are associated with increased bone mineral density in patients with familial adenomatous polyposis. *J Bone Miner Res*. 2010 Jun 18.

Neklason DW, Stevens J, Boucher KM, Kerber RA, Matsunami N, Barlow J, Mineau G, Leppert MF, Burt RW. American founder mutation for attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;6(1):46-52. Epub 2007 Dec 11.

Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991 Aug 9;253(5020):665-9.

Payne M, Anderson JA, Cook J. Gardner's syndrome – a case report. *Br Dent J*. 2002 Oct 12;193(7):383-4.

Peck S, Peck L, Kataja M. Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine anomaly. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996 Oct;110(4):441-3.

Peck S, Peck L, Kataja M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: Evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. Dec;122(6):657-60.

Petersen GM, Bresinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2540-50.

Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys*. 2008 May 15;473(2):112-6. Epub 2008 Mar 14.

Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Dec 3;89(23):1758-62.

Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007 Oct 15;21(20):2525-38.

Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, 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*. 2003 Jul 5;362(9377):39-41.

Sarkar L, Sharpe PT. Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mech Dev*. 1999 Jul;85(1-2):197-200.

Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003 Feb 27;348(9):791-9.

Silva MA, Wolf U, Heinicke F, Bumann A, Visser H, Hirsch E. Cone-beam computed tomography for routine orthodontic treatment planning: a radiation dose evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008 May; 133(5):640.

Soravia C, Berk T, McLeod RS, Cohen Z. Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2000 Mar;43(3):363-9.

Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Bapat B. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet.* 1998 Jun;62(6):1290-301.

Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control.* 2005 Apr;16(3):201-13.

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 Jun;32(6):458-64.

Truta B, Allen BA, Conrad PG, Kim YS, Berk T, Gallinger S, Bapat B, Terdiman JP, Sleisenger MH. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer.* 2003;2(2):95-9.

Turcot J, Despres JP, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 1959 Sept-Oct;2:465-8.

Utsunomiya J, Nakamura T. The occult osteomatous change in the mandible in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg.* 1975 Jan;62(1):45-51.

Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Büllow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Moller P, Myrhoi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guideline for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008 May;57(5):704-13. Epub 2008 Jan 14.

Vastardis H. The genetic of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. *Ajodo.* 2000;117:650-55.

Wang XP, O'Connell DJ, Lund JJ, Saadi I, Kuraguchi M, Turbe-Doan A, Cavallesco R, Kim H, Park PJ, Harada H, Kucherlapati R, Maas RL. Apc inhibition of Wnt signaling regulates supernumerary tooth formation during embryogenesis and throughout adulthood. *Development.* 2009 Jun;136(11):1939-49.

White SC, Pharoah MJ. The evolution and application of dental maxillofacial imaging modalities. *Dent Clin North Am.* 2008 Oct;52(4):689-705.

Wjin MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis.* 2007 Jul;13(4):360-5.

(Anexo I)
Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



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: 099/2008

Título do Projeto: Avaliação das manifestações bucais dos pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar e cancer colo-retal não polipomatoso hereditario e de seus familiares.

Pesquisadora Responsável: Fabiana Tolentino de Almeida

Data de entrada: 21/07/2008

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 099/2008 com o título: “Avaliação das manifestações bucais dos pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar e câncer colo-retal não polipomatoso hereditário e de seus familiares”, analisado na 7ª Reunião Ordinária realizada no dia 12 de Agosto de 2008.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada 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, 15 de Outubro de 2008.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB

(Anexo II)

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Avaliação das manifestações bucais dos pacientes portadores de polipomatose adenomatosa familiar e câncer colo-retal não polipomatoso e seus familiares.

Pesquisador: Fabiana Tolentino de Almeida
Endereço: SGAN 605 L2 Norte – Brasília DF
Telefone: (61) 3264-9909/(62) 84099916

O (a) Sr (a) esta sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as alterações bucais que podem ocorrer em pacientes com síndromes (Polipose Adenomatosa Familiar ou Câncer Colo-retal Não-polipomatoso Hereditário) predisponentes a câncer colo-retal e seus familiares. Este estudo é importante, pois fornecerá dados que ajudarão no diagnóstico precoce da doença e aconselhamento das famílias.

Para este estudo o (a) Sr (a) vai passar por um exame da cavidade bucal, 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 sobre sua história médica e odontológica e de seus familiares, realizará uma radiografia que vai permitir observar alterações ósseas e dentárias e, além disso, fará fotografias de sua boca e um modelo de estudo. Todos os exames são simples e não causam desconfortos .

Este é um estudo onde só participarão voluntários e 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 trarão 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 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: _____

DN: _____ Data: _____

2. Anamnese

2.1 Questionário relativo a história médica familiar atual e pregressa

a. casos de doença sistêmica na família _____

b. presença de síndromes na família _____

c. outras alterações familiares não questionada _____

2.2 Questionário relativo a neoplasia maligna

a. Portador de câncer colorretal? _____ Qual tipo?

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 colorretal 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: _____

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 sensibilidade ao frio ou ao calor nos dentes? _____

f. Tem mau hálito? _____

g. Suas gengivas sangram quando escova? _____

h. Tem o hábito de fumar? _____ quantos cigarros por dia? _____
há quanto tempo? _____

i. Tem o hábito de ingerir bebidas alcoólicas? _____ qual? _____
quanto por dia? _____ há quanto tempo? _____

j. Medicamentos na infância: _____

k Ingestão de suplementação vitamínica _____

3. Exame Físico

3.1 Exame físico extra-bucal

ATM
Linfonodos
Simetria facial
Lábios
Glândulas
Pele
Facies

Observações: _____

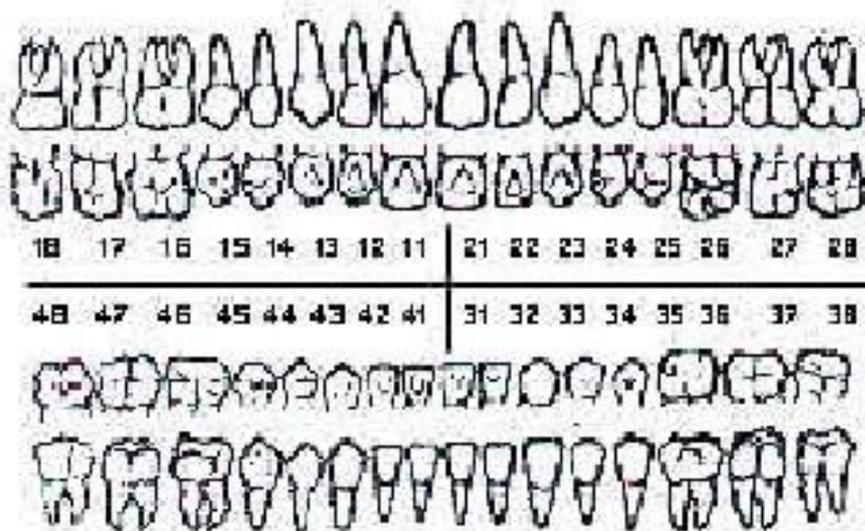
3.2 Exame físico intra-bucal

3.2.1 Exame dos tecidos moles

Mucosa labial
Mucosa jugal
Gengiva
Região retromolar
Língua
Assoalho
Palatos duro e mole

Observações: _____

3.2.2 Exame dos dentes



Observações: _____

4. Exame Radiográfico:

a. presença de osteomas

b. presença de condensações ósseas associadas às raízes dos dentes

c. presença de condensações ósseas não associadas às raízes dos dentes

d. presença de dentes supranumerários

e. presença de agenesia dentária

5. Documentação fotográfica e modelos de estudo:

observações:

(Anexo IV)

Ficha avaliação radiográfica DPRS preconizado por Thakker *et al.*, 1995

	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				
Esclerose difusa generalizada				
Odontomas				
Dente supra- numerário (irrompido ou não)				
Dente retido (não supra- numerário)				