

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS,
DOENÇAS GENÉTICAS E ALTERAÇÕES DISMÓRFICAS EM
CRIANÇAS COM CÂNCER**

BENJAMIN HECK

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciência**

Àrea de concentração: Oncologia

Orientadora: Prof. Dra. Beatriz de Camargo

**São Paulo
2007**

Fundação Antônio Prudente
Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari
Coordenadora Pós-Graduação



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Heck, Benjamin

Avaliação da prevalência de defeitos congênitos, doenças genéticas e alterações dismórficas em crianças com câncer /

Benjamin Heck -- São Paulo, 2007.

118p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Beatriz de Camargo

Descritores: 1. DEFEITOS CONGÊNITOS. 2. DOENÇAS CONGÊNITAS, HEREDITÁRIAS E NEONATAIS E ANOMALIAS. 3. ONCOLOGIA/criança. 4. GENÉTICA MÉDICA. 5. FENÓTIPO.

"I have intensely interested in the fetus as it develops in the uterus and in the infant as it adapts, (...) to a new type of existence. This interest has included the normal variations in growth and development, (...) as well as the more extreme variations that are generally considered pathologic".

Edith L. Potter, *Pathology of the fetus and the newborn* (1952).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marina e Carlos, por me ouvirem. Lembro-me, neste momento, das difíceis decisões do vestibular para Medicina e das palavras de suporte... de nossa primeira ida a Sorocaba... de vibrarem comigo pelo meu entusiasmo no início de minha especialização em Genética Clínica... por terem paciência durante minha segunda formação em Anatomia-patológica... por apoiarem meu treinamento em Patologia Fetal... e sonharem comigo nos empreendimentos atuais. Obrigado por me darem coragem... devo a ambos minha plena realização em Medicina.

Aos meus irmãos, Joaquim, Mariana e Samuel, parte integrante de minha formação humana.

À Thais Helena, ao Fabio e à Vanessa, sempre interessados em minhas conversas “médiquéis”.

Ao jovem Francisco..., “o futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos”.

À Alessandra Paola..., com amor, por ouvir minhas “filosofia-médico-embriológico-genético-patológicas” com paciência e de nossas longas conversas entre “um tango, um risotto de funghi e um antepasto de berinjela regado a um bom vinho tinto”. Por propiciar um novo ritmo em minha vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. Dra. Beatriz de Camargo (Bia):

- por acreditar em mim, oferecendo apoio em todos os momentos deste estudo e em outros muitos de minha vida profissional;
- por acreditar na íntima fronteira existente entre a oncologia pediátrica e a dismorfologia, permitindo, assim, conciliar minha formação de dismorfologia e morfologia pura neste estudo, que foi um grande prazer realizar;
- por mostrar-me uma face da medicina e da pediatria que desconhecia... dos pacientes portadores de câncer... suas angústias, alegrias e sofrimentos, junto aos quais sempre buscamos forças para continuar melhorando nossa assistência como jovem médico;
- pelo seu otimismo inesgotável, que me deu suporte em momentos de desânimo, quando as tarefas não caminhavam da forma esperada;
- por ensinar-me o significado da palavra “dedicação”.

Obrigado, Bia, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus mestres da Faculdade de Medicina de Sorocaba, que contribuíram de maneira ampla na minha formação como médico: Dra. Diana Tannos, Dr. Júlio Boschini Filho e Dra. Marta Wey, trilhando minhas escolhas como especialistas.

Aos médicos e colegas de residência médica do Serviço de Genética Clínica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial aos meus preceptores Dr. João Monteiro de Pina Neto e Dra. Ester Silveira Ramos, que me apresentaram a um “mundo novo”... o da Genética Clínica, mundo fascinante e desafiador.

Aos médicos e colegas residentes do Serviço de Anatomia-patológica da Santa Casa de São Paulo, em especial ao Dr. João Donato de Próspero, que sempre acreditou em mim.

Aos patologistas pediátricos, Dra. Maria Ophelia de Araújo Galvão, Dr. Luís César Peres e Dr. Gordan Vujanic, amigos e mestres que acreditam nesta especialidade “em extinção”, merecedora de nosso esforço e total dedicação.

À Dra. Karina Braga Ribeiro, pelo apoio, cujo bom humor sempre contagia a todos.

Aos colegas de consultório, Dra. Viviane Sonaglio, Dra. Raquel Honjo, Dr. Marcelo Mori e Dra. Tatiana Brakha por acreditar na assistência integral às famílias e aos pacientes portadores de doenças genéticas.

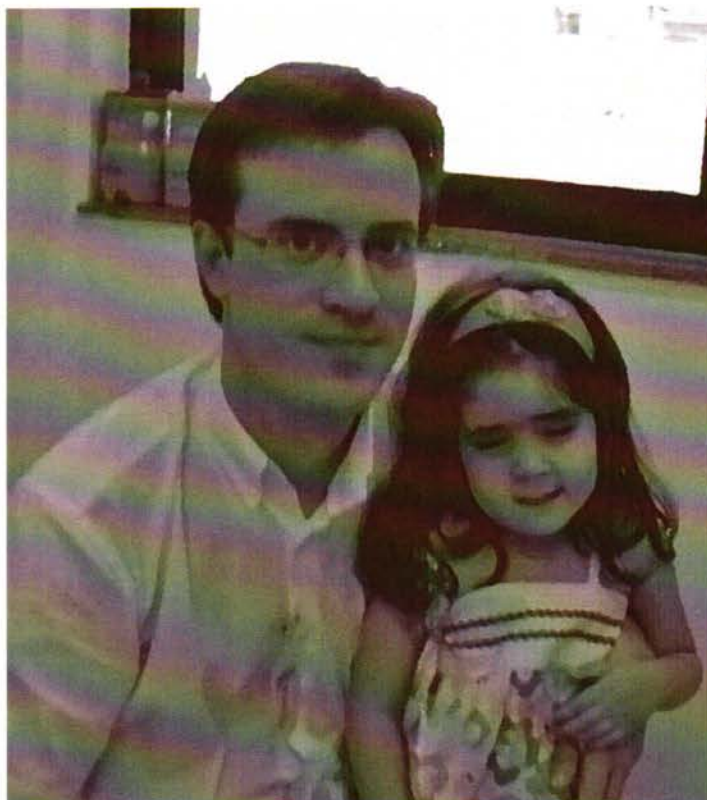
À Srta. Gilmara Coelho da Silva, pela sua eficiência e profissionalismo íntegro que permitiu dedicar-me a este estudo.

Ao Departamento de Pediatria, agradeço a total colaboração para a viabilidade deste estudo.

À equipe de Pós-graduação, pelo suporte e paciência no desenvolvimento deste trabalho.

À equipe da Biblioteca do Hospital do Câncer, pelo apoio integral imprescindível ao andamento deste estudo.

Ao SAME, pela eficiência e organização do atendimento.



Aos pacientes, agradeço a colaboração e compreensão sem as quais este estudo não teria sido possível.

"E a meu ver, só há a compaixão - ou seja, padecer, sofrer, saber sofrer junto - para dar sentido à nossa religião".

Edgar Morin, *Ninguém sabe o dia que nascerá* (1921).

Fundação Antonio Prudente
Phyllis C. W. G. O.
Ana Maria Rodrigues Alves Kuninani
Coordenadora Pós-Graduação

RESUMO

Heck B. **Avaliação da prevalência de defeitos congênitos, doenças genéticas e alterações dismórficas em crianças com câncer.** São Paulo; 2007. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

As características específicas das neoplasias da criança têm sugerido que uma grande parte pode ser atribuída a mutações genéticas ou a predisposições genéticas. Estudos mostram a presença de associações entre defeitos congênitos e neoplasia na infância, postulando que alterações em vias moleculares do desenvolvimento estariam também, de maneira análoga, envolvidas na tumorigênese em crianças. As anomalias menores parecem ser indicadores importantes, pois estudos mostram uma prevalência aumentada destes nas crianças portadores de câncer. Esses achados dismorfológicos são identificáveis ao exame físico externo, constituindo informações clínicas valiosas e potencialmente úteis em possível rastreamento de neoplasia nas crianças. Este estudo visa a determinar a prevalência de variações comuns, anomalias menores e defeitos congênitos em crianças portadoras de câncer e descrever associações entre estes achados dismórficos e grupos específicos de neoplasias. O estudo é transversal com casuística constituída por crianças portadoras de câncer atendidas em regime ambulatorial do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer A.C. Camargo. O exame clínico foi realizado por médico geneticista que preencheu um protocolo padronizado constituído por lista integral de achados físicos. O atendimento genético-clínico consistiu na obtenção por anamnese dos antecedentes obstétricos e perinatais do paciente, da história familiar com realização de heredograma e de exame físico dismorfológico externo. As variáveis estudadas consistem em dados clínico-epidemiológicos, antecedentes materno-obstétricos e perinatais, dados do tumor (tipo histológico e tratamento) além de uma lista de achados dismorfológico constituídos por anomalias maiores e menores. Os dados coletados, a partir do protocolo clínico, foram tabulados em planilha do programa SPSS, versão 11.0. Foram examinados 122 crianças portadoras de câncer. Todos os pacientes apresentaram variações fenotípicas. As prevalências de anomalias menores e defeitos congênitos corresponderam respectivamente a 76,2% e 20,5%. As síndromes genéticas encontradas consistiam em um caso de síndrome de Down, um caso de hemihipertrofia isolada e três casos de neurofibromatose do tipo 1. Não houve prevalência aumentada significativa de anomalias menores e maiores em um determinado tipo de neoplasia. O grupo dos tumores embrionários mostrou prevalência significativamente maior de anomalias menores, comparado com os demais grupos de tumores. Há uma alta prevalência de anomalias menores e defeitos congênitos na população estudada de crianças com câncer. Portanto, a investigação de achados dismórficos em criança com câncer infantil pode prover importantes indícios referentes à heterogeneidade clínica e biológica da doença e sugerir localização de genes que podem ter um papel importante no desenvolvimento neoplásico.

SUMMARY

HECK B. [**Determination of prevalence of birth defects, genetic disease and dismorphic features in childhood malignancy**]. São Paulo; 2007. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Presence of pattern of phenotypic abnormalities in children with cancer suggest that constitutional gene defects may be involved in paediatric oncogenesis. A large number of studies have shown birth defects of various origin associated with childhood cancer. Minor anomalies are harmless and easily recognizable morphological abnormalities which may be detected during physical examination. In a well-organized surveillance system, minor anomalies may be considered as potential clues for useful detection of yet unidentified malignancy. This study concerns the relationship between minor anomalies and birth defects in infants with cancer. We aim to describe the frequency of minor anomalies / birth defects and the association between dismorphic features and specific group of malignancy. This transversal study enrolled children with cancer followed in outpatient unit of the Pediatric Department of the Hospital do Câncer A.C. Camargo. We examined by a careful non-invasive physical examination directed at 683 well-defined phenotypic features in 122 children. Clinical and epidemiological datas, family history and pregnancy history were obtained. All patients present common variants. Prevalence of minor anomalies and birth defects were 76,2 % and 20,5 %, respectively. Genetic syndrome detected were Down syndrome (1), isolated hemihypertrophy (1) and neurofibromatosis type 1 (3). No significant differences were observed between prevalence of minor anomalies and a specific malignancy. The prevalence or more than three minor anomalies were significantly higher in the embryonal tumor group ($p < 0.009$). Higher prevalence of minor anomalies and birth defects were determined in childhood malignancy. Minor anomalies remain essential to early recognition of several serious malformation syndromes and may be an important predictive value in identification of childhood cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Quadro esquemático da classificação dos achados dismórficos.	15
Figura 2 – Exemplos de variantes comuns encontradas com prevalência superior a 8%.	61
Figura 3 – Exemplos de anomalias menores encontradas com prevalência superior a 4%.	63
Figura 4 – Exemplos de defeitos congênitos encontrados.	66
Figura 5 – Síndromes genéticas identificadas.	68
Figura 6 – Gráfico da correlação entre as anomalias menores e defeitos congênitos.	69
Figura 7 – Gráfico da correlação entre idade ao diagnóstico (em anos) e número de anomalias menores.	70
Figura 8 – Distribuição das principais anomalias menores e defeitos congênitos nos diferentes tipos de tumores.	73
Figura 9 – Gráfico da frequência relativa das anomalias menores nos grupos de tumores embrionários e neoplasia hematológica.	74
Figura 10 – Quadro esquemático da divisão dos achados dismórficos.	99

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Lista dos achados físicos avaliados: defeitos congênitos (DC), anomalias menores (AM) e variações comuns (VC). 44
- Tabela 2** – Frequência absoluta e relativa de pacientes, segundo variáveis sociodemográficas..... 53
- Tabela 3** – Frequência absoluta e relativa dos tipos de neoplasias presentes nas crianças examinadas. 54
- Tabela 4** – Frequência absoluta e relativa dos tipos de modalidades terapêuticas oncológicas. 55
- Tabela 5** – Frequência absoluta e relativa dos achados físicos determinados por medidas antropométricas. 58
- Tabela 6** – Frequência absoluta e relativa das variantes comuns com prevalência acima de 8%. 60
- Tabela 7** – Frequência absoluta e relativa das anomalias menores com prevalência acima de 4%. 62
- Tabela 8** – Frequência absoluta e relativa dos defeitos congênitos encontrados..... 64
-

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	2
1.1	Implicações na prática clínica	3
1.2	Implicações na pesquisa	4
1.3	Achados dismórficos como indicadores clínicos	4
2	OBJETIVOS	6
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1	Defeitos congênitos: definições e classificação	9
3.1.1	Malformação	9
3.1.2	Deformação	10
3.1.3	Disrupção.....	10
3.1.4	Displasia	11
3.1.5	Variantes menores.....	11
3.1.6	Mecanismos patogénéticos	16
3.1.7	Associações entre achados dismórficos.....	18
3.1.8	Associações com câncer	21
3.2	Defeitos congênitos e doenças genéticas em diferentes tipos de câncer	28
3.2.1	Tumores do sistema nervoso central (snc).....	28
3.2.2	Tumores ósseos (sarcoma de ewing/osteossarcoma).....	28
3.2.3	Hepatoblastoma.....	29
3.2.4	Leucemia	30
3.2.5	Sarcoma de partes moles	31
3.2.6	Tumor de Wilms (nefroblastoma).....	33
3.2.7	Neuroblastoma	34
3.2.8	Retinoblastoma.....	35
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	37
4.1	Casuística	37
4.1.1	Crterios de elegibilidade e exclusão dos pacientes	37
4.2	Métodos	38
4.2.1	Tipo de estudo	38

4.2.2	Dinâmica da anamnese e exame físico externo	38
4.2.3	Coleta dos dados	39
4.2.4	Variáveis estudadas	39
4.2.5	Estratégia de processamento e análise dos dados	49
4.2.6	Rigor e ética.....	50
5	RESULTADOS	52
5.1	Caracterização dos pacientes.....	52
5.1.1	Dados sociodemográficos	52
5.1.2	Tipo de neoplasias e modalidades de tratamento oncológico	53
5.2	Antecedentes familiares	56
5.3	Antecedentes maternos	56
5.4	Doença materna e teratógenos na gestação	57
5.5	Antecedentes perinatais	57
5.6	Dados antropométricos.....	58
5.7	Achados clínicos e avaliação dismorfológica.....	59
5.7.1	Variantes comuns	59
5.7.2	Anomalias menores	62
5.7.3	Defeitos congênitos	64
5.7.4	Síndromes genéticas	67
5.7.5	Associações.....	69
6	DISCUSSÃO	77
7	CONCLUSÕES	103
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

ANEXOS

Anexo 1 - Consentimento Pós-Informado

Anexo 2 - Protocolo Clínico

Anexo 3 - Comitê de Ética

Anexo 4 - Frequência absoluta e relativa de todos os achados físicos encontrados com suas respectivas categorias

Anexo 5 - Pacientes com Rabdomyossarcoma

"According to Theodosius Dobzansky, "Nothing in biology makes any sense except in the light of evolution;" likewise, I have maintained for decades that nothing can occur in development (ontogeny) whether normal or abnormal, that evolution has not made possible".

John M. Opitz, *Am J Med Genet.* (2006).

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As características específicas das neoplasias em criança têm sugerido que uma grande parte pode ser atribuída a mutações genéticas ou a predisposições genéticas. Neste sentido, os defeitos congênitos, quando associados, podem prover informações essenciais para identificar lesões preditivas de câncer. Diversas evidências sugerem que as síndromes com predisposição a tumores são mais freqüentes do que as atualmente relatadas. Estudos demonstram uma associação entre o câncer na infância e a presença de anomalias maiores e menores (MEHES et al. 1985; WINDHAM et al. 1985; MILI et al. 1993a e b; NAROD et al. 1997; ALTMANN et al. 1998). O estudo dessas associações tem levado à procura e à identificação de genes envolvidos em ambos os processos: tumorigênese e morfogênese. A identificação de fatores de risco genéticos somáticos e constitutivos em criança com câncer pode ter importância na compreensão dos mecanismos moleculares de tumores específicos. Na prática da oncologia pediátrica, a problemática de predisposição hereditária apresenta importante impacto nas seguintes áreas: (1) na associação do câncer pediátrico com defeitos congênitos, síndromes malformativas e outras doenças genéticas, e (2) nas síndromes de cânceres familiares. Em ambos grupos, as crianças estariam sob risco aumentado de desenvolver neoplasias.

MEHES et al. (1985) descreveram uma prevalência de anomalias menores significativamente maior em pacientes com câncer e na irmandade destes quando comparado com grupo-controle.

Recentemente, uma população grande de crianças com câncer foi submetida a um exame físico dismorfológico demonstrando que estas apresentam uma alta prevalência de alterações fenotípicas, tais como mamilos supranumerários, manchas nevicas múltiplas, alterações dos dermatóglifos e assimetria de membro. Alguns defeitos esqueléticos também têm sido demonstrados em associações com neoplasias, permitindo indícios para a relação entre desenvolvimento neoplásico e defeitos constitucionais (MERKS et al. 2004).

1.1 IMPLICAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA

Toda criança portadora de câncer deveria ser investigada para possível defeito congênito, podendo auxiliar em melhor assistência médica. Assim, seria possível identificar crianças sob risco de câncer com a finalidade de diagnosticar precocemente a partir da associação de determinado defeito congênito e variações fenotípicas, podendo diminuir a morbidade e mortalidade do câncer infantil e recomendar um rastreamento apropriado. Ademais, o diagnóstico de uma doença genética contribui para ampliar a investigação clínica em outros membros da família, além de permitir aconselhamento genético-familiar adequado.

1.2 IMPLICAÇÕES NA PESQUISA

A associação de defeitos congênitos com câncer infantil pode prover importantes indícios referentes à heterogeneidade clínica e biológica da doença e sugerir localização de genes que podem ter um papel importante no desenvolvimento neoplásico. Dessa forma, permitiria investigar os mecanismos básicos para a tumorigênese e seu desenvolvimento.

1.3 ACHADOS DISMÓRFICOS COMO INDICADORES CLÍNICOS

MEHES et al. (1985) ressaltam a importância da investigação de achados dismórficos por serem, de modo geral, evidências de alterações da organogênese. Além de serem indicadores de alterações no desenvolvimento, estes também são essenciais no diagnóstico de síndromes genéticas. As anomalias menores devem alertar o pediatra para a presença de outros defeitos congênitos. Os achados dismórficos constituem valiosos indicadores - "sentinelas" dentro de um sistema de vigilância e rastreamento, orientando a investigação clínica. Portanto, o estudo destes achados dismórficos devem ser ampliados em outras doenças como o câncer infantil.

“Compreender é eminentemente tranquilizador”

Hubert Reeves, *O artesão do oitavo dia* (2002).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos principais do estudo visam a:

1. descrever a prevalência de anomalias maiores, anomalias menores e variantes fenotípicas em crianças portadoras de câncer;
 2. correlacionar estes achados físicos com os dados clínico-sociodemográficos e os tipos de neoplasias;
 3. descrever doenças genéticas nestas crianças.
-

“Les vivants que nous sommes sont l’effet des lois mêmes de la multiplication de la vie, les malades que nous sommes l’effet de la panmixie, de l’amour et du hasard.”

Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique* (1966).

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

Como bem colocou o médico Paulo Becker em seu livro de patologia geral: “Lamentavelmente, os livros atualmente existentes não oferecem ao estudante uma exposição didática das múltiplas e aparentemente complexas alterações anátomo-patológicas, dificultando a memorização de sua terminologia, definições, conceitos, classificação, causas, mecanismos e suas conseqüências” (BECKER 1997). Assim, de maneira análoga definições claras na área da dismorfologia e sindromologia também carecem de uma sistematização adequada, corroborando para freqüentes inconsistências e, por vezes, o uso incorreto de termos descritivos, propiciando incongruências entres os diferentes autores. Portanto, inicialmente, é oportuno definir claramente os conceitos utilizados na área clínica-dismorfológica, padronizando conceitos importantes envolvidos neste estudo.

A seguir, estudos científicos para cada grupo de neoplasia e suas associações com diversos achados dismórficos serão relatados, buscando revisar o conhecimento atual nesta área.

3.1 DEFEITOS CONGÊNITOS: DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO

A Dismorfologia consiste no estudo das anormalidades morfológicas, sua etiologia e patogênese. Para facilitar a abordagem e compreensão dos defeitos congênitos humanos, definimos inicialmente estes defeitos, segundo o tipo de erro da morfogênese, agrupando-os em três categorias: malformação, deformação e disrupção; em seguida, avalia-se a inter-relação entre esses achados, estabelecendo padrões de defeitos morfológicos, baseados na fisiopatogênese desses mecanismos, enquadrando, assim, esses achados em quatro principais categorias: síndrome, seqüência, associação e defeito de campo de desenvolvimento. Finalmente, define-se a etiologia dos quadros clínicos descritos, baseados nos conceitos acima citados: distúrbios monogênicos, cromossômicos, multifatorial, ambiental e desconhecidos.

A definição dos defeitos congênitos, conforme o tipo de erro de morfogênese, tem razões práticas imprescindíveis, pois as implicações clínicas de cada categoria são distintas. As definições destas categorias, apresentadas a seguir, são recomendadas pelo *International Working Group* (SPRANGER et al. 1982; MARTÍNEZ-FRÍAS et al. 1998).

3.1.1 Malformação

A malformação é em defeito estrutural morfológico resultante de erro no desenvolvimento intrínseco, isto é, durante a blastogênese, organogênese ou fenogênese. Aproximadamente 2-3% dos recém-nascidos

são portadores de, pelo menos, uma malformação primária maior. Os principais mecanismos envolvidos são a morfogênese incompleta, mais comum, constituída por ausência do desenvolvimento (agenesia), hipoplasia, fechamento incompleto, separação e septação incompletas de estruturas embrionárias, migração e rotação incompletas; seguidos pela morfogênese redundante, menos comum, caracterizada por presença de estruturas supranumerárias e, finalmente, a morfogênese aberrante, rara, constituída principalmente por coristoma e estruturas hamartomatosas. As malformações podem ser subdivididas em malformações maiores e menores. As malformações maiores teriam implicações cirúrgicas, clínicas e estéticas, diferentemente das menores.

3.1.2 Deformação

A deformação corresponde à alteração da forma ou da posição de estruturas normalmente desenvolvidas, devido a ação de forças biomecânicas anormais. A origem dessas forças anormais pode ser extrínseca, em geral relacionada à constrição intra-uterina, conseqüente de patologias uterinas ou de fetos múltiplos. As deformações de origem intrínseca são derivadas de um defeito no feto.

3.1.3 Disrupção

A disrupção ou disruptura (palavra adotada do inglês de maneira inadequada, mas amplamente aceita no campo da dismorfologia) consiste na interrupção do desenvolvimento normal de uma determinada estrutura

por destruição tecidual, em geral decorrente de fenômenos hipóxico-isquêmicos, seja por fatores vasculares oclusivos, seja por ação de forças compressivas.

3.1.4 Displasia

As displasias consistem num processo intrínseco caracterizado pela desorganização das células dentro de um tecido. Este conceito se aplica a todas as alterações da histiogênese. Para evitar confusão com lesões de potencial neoplásico, o termo dishistiogênese foi proposto.

3.1.5 Variantes Menores

Segundo MERLOB (1994), o estudo das anomalias menores é “considerado um dos assuntos mais controversos da dismorfologia”. Portanto, a seguir, discute-se a evolução das diversas definições deste conceito em diferentes estudos. Para OPITZ (2000), se as malformações são definidas como alterações qualitativas da morfogênese decorrentes de erro durante a embriogênese, as anomalias menores são definidas como alterações quantitativas do desenvolvimento fetal provenientes de erros durante a fenogênese. FRÍAS e CAREY (1996) realizaram excelente revisão do assunto, ressaltando os principais estudos sobre este tema. A importância das anomalias menores foi reconhecida a partir do estudo clássico de MARDEN et al. (1964). Este foi o primeiro estudo analítico das anomalias menores estruturais em recém-nascidos, demonstrando que 14,7% delas apresentam pelo menos uma anomalia menor no exame físico

externo. Além do mais, duas ou três anomalias menores, em um mesmo indivíduo, é raro, exceto em crianças com malformação maior. Outro estudo em recém-nascidos verificou que pelo menos uma anomalia menor pode ocorrer em 14,1% até 22,3% dos recém-nascidos, sendo 10 a 20 vezes mais freqüentes que as malformações maiores (MEHES et al. 1973). Malformações maiores foram detectadas em 19,6% até 26% nas crianças com mais de três anomalias menores (LEPPIG et al. 1987; MEHES et al. 1973). Estes três estudos concordam que de 14,2% a 39,9% dos recém-nascidos apresentam uma ou mais anomalias menores sem associação com malformações. Ademais, crianças com uma malformação maior seria, possivelmente, portadora de pelo menos uma anomalia menor (43,3% a 62,3%), quando comparadas com crianças sem malformações. Os recém-nascidos com três ou mais anomalias menores devem ser investigados no que tange a malformação, pois existe um risco aumentado (MARDEN et al. 1964; MEHES et al. 1973; LEPPIG et al. 1987).

Seguem considerações importantes acerca de como definir as anomalias menores, pois termos distintos foram utilizados em diversos estudos com o mesmo conceito e, por outro lado, termos semelhantes foram empregados com conceitos diferentes (Figura 1). FRÍAS e CAREY (1996), na tentativa de classificar de maneira didática achados dismórficos, independentemente da prevalência, mas com base no impacto clínico para o paciente, determinaram um grupo de achados dismórficos sob o título de “erros menores de morfogênese”, computando, neste tópico, todos os termos já divulgados na literatura: “malformações menores”, “variantes

menores”, “distúrbios do desenvolvimento transitório”, “defeitos congênitos menores”, “variantes morfogenéticas informativas” e “anomalia menor”.

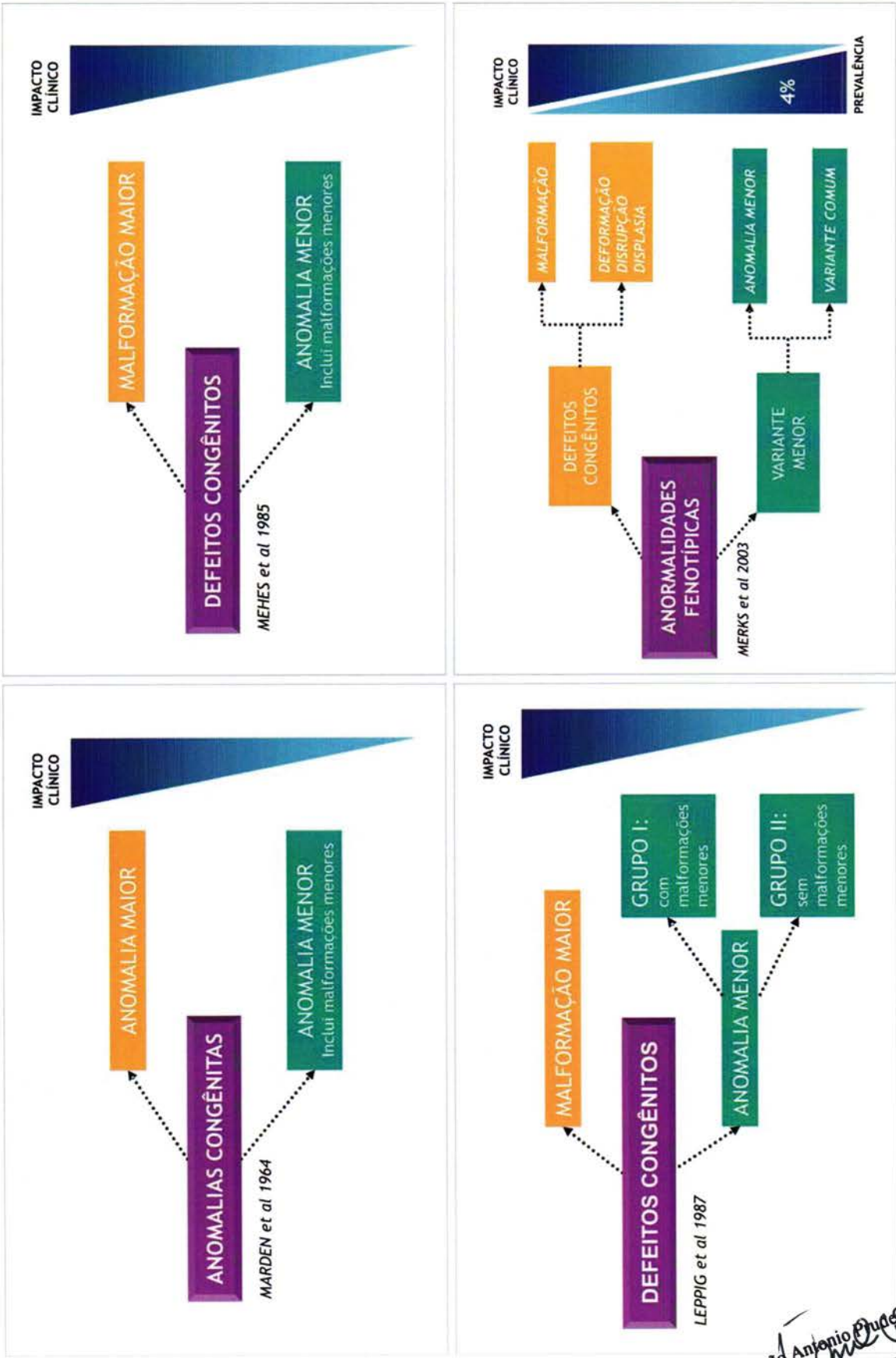
MARDEN et al. (1964) definiram os defeitos congênitos como “anormalidades estruturais que se desenvolvem durante o processo de diferenciação embrionária”. Ressaltamos que a divisão realizada por MARDEN et al. (1964) entre anomalia menor e “anomalia maior” não distingue se as malformações são menores ou maiores. Sua divisão se baseou em critérios arbitrários: determinada anomalia seria considerada “maior” caso implicasse em problemas médicos e estéticos; caso contrário, seria considerada “menor”. Se uma anomalia fosse encontrada com prevalência acima de 4%, seria considerada uma variante fenotípica normal devido a características familiares, distinguindo-as das anomalias menores que poderiam ter algum significado clínico.

Entretanto, por haver distinções claras quanto à sua origem e com base na embriologia e ontogenia, os “erros menores de morfogênese” são subdivididos em duas categorias: uma oriunda de alterações no desenvolvimento embrionário (organogênese), considerada malformações menores; outra, de vários mecanismos disruptivos ou dishistiogênicos. Os erros que ocorrem na vida fetal ou posnatal, isto é, durante a fenogênese são definidos como deformações menores, anomalias menores e variantes fenotípicas. MEHES et al. (1998) fazem uso da seguinte terminologia: “erros de morfogênese menores tipo malformativo” para aquele primeiro grupo e “erros de morfogênese menores tipo variante” para o segundo grupo.

MERKS et al. (2003) definiram os achados dismórficos baseados nos seguintes critérios: prevalência e impacto (MARDEN et al. 1964; LEPPIG et al. 1987; AASE 1990). Assim, as anomalias menores apresentam prevalência menor ou igual a 4%, enquanto as variantes fenotípicas teriam prevalência superior a 4%.

Portanto, existem inicialmente duas divisões claras dos achados dismórficos, denominados por MERKS et al. (2003) “anormalidades fenotípicas”: os defeitos congênitos e as variantes menores. Os defeitos congênitos, por sua vez, são divididos em malformações (erros de embriogênese) e outros defeitos constituídos por deformação, disrupção e displasia. As variantes menores oriundas de erros de fenogênese são divididas em anomalias menores (prevalência menor ou igual a 4%) e variantes comuns (prevalência maior 4%).

Poucos estudos foram realizados na avaliação da prevalência de variantes menores na população geral, sendo na maioria em recém-nascidos (MARDEN et al. 1964; LEPPIG et al. 1987). Recente estudo de MERKS et al. (2006) procurou estabelecer estes dados, examinando uma série de 1007 escolares na população holandesa, na tentativa de padronizar esses valores na população infantil.



Fonte: Baseado em MARDEN et al. (1964), MEHES et al. (1985), LEPPIG et al. (1987) e MERKS et al. (2003)

Figura 1 - Quadro esquemático da Classificação dos achados dismórficos.

Fundação Antonio Pudentino
Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari
Coordenadora Pós-Graduação

3.1.6 Mecanismos Patogenéticos

Como visto acima, para a melhor compreensão das anomalias múltiplas, sejam elas de origem malformativa, deformativa ou disruptiva, deve-se procurar estabelecer padrões, correlacionando-as conforme o mecanismo patogenético envolvido. Definem-se como principais padrões: a síndrome, a seqüência, a associação e o defeito de campo de desenvolvimento (COHEN 1997).

A origem da palavra síndrome deriva do grego que significa literalmente “correr junto”, e define um padrão de anomalias múltiplas primárias não-sequenciais que apresenta relação patogênica única.

Na seqüência, evidencia-se uma anomalia principal única cuja causa pode ter origem malformativa, deformativa ou disruptiva, proporcionando um fenômeno em “cascata” ou “dominó”, ou seja, uma série de anomalias múltiplas secundárias, todas inter-relacionadas de forma causal. Esses eventos sequenciais, por sua vez, são classificados, conforme o tipo de erro morfogênético, também em uma das três categorias previamente definidas. Na maioria das vezes, a seqüência é classificada conforme a origem da anomalia primária, embora alguns textos valorizem o tipo de mecanismo envolvido no fenômeno de “cascata” dos eventos.

A associação consiste na ocorrência não aleatória de duas ou mais anomalias múltiplas principais, as quais não pertencem à síndrome, seqüência ou defeito de campo de desenvolvimento.

OPITZ (1984) introduz, na década de 80, conceito novo de campo de desenvolvimento, baseado nas alterações da organização e indução da

morfogênese. Define-se campo de desenvolvimento como uma parte do embrião na qual os processos de desenvolvimento das estruturas complexas, próprias desta parte, são controladas e coordenadas. Após um estágio inicial de pluripotencialidade dos blastômeros (campos primários), a diferenciação progressiva leva à determinação irreversível da direção do desenvolvimento nas sub-regiões específicas do embrião (campos secundários). Os processos que ocorrem em cada campo têm três atributos importantes: eles são ordenados no espaço, sincronizados no tempo e hierarquizados (OPITZ 1993). Os componentes de um campo ficam, em geral, bem contíguos, formando um campo monotópico. Todavia, em alguns campos, eles podem ficar bem distanciados. Tais campos são conhecidos como campos politópicos. Este mecanismo tem interesse particular, pois nos casos dos tumores embrionários existe a tendência atual na literatura científica em identificar erros durante a morfogênese de um órgão específico com alteração do desenvolvimento embrionário, possibilitando a origem da neoplasia. Por exemplo, o tumor de Wilms (nefroblastoma) teria origem no rim em desenvolvimento, a partir de células pluripotentes mesenquimais. Ademais, genes envolvidos com o desenvolvimento renal embrionário podem estar implicados na patogênese do Tumor de Wilms. MILLER et al. (1964) verificaram o excesso de aniridia em crianças com tumores de Wilms. A partir da identificação desta associação, foi possível descrever um conjunto raro de anormalidades do desenvolvimento, incluindo aniridia, malformações do trato geniturinário e deficiência mental, relacionado a uma alta probabilidade (superior a 30%) de desenvolver tumor de Wilms,

caracterizando a síndrome WAGR. O exame citogenético por análise do cariótipo convencional dessas crianças permitiu identificar deleção do braço curto do cromossomo 11 (del 11p13). Por meio desse dado laboratorial, estudos moleculares, realizados com o intuito de localizar genes envolvidos no desenvolvimento dessa neoplasia, possibilitaram a clonagem do gene *WT1*. (*Wilms tumor gene 1*) (CALL et al. 1990; ROSE et al. 1990).

MARTÍNEZ-FRÍAS et al. (2000) avaliaram uma série extensa de crianças com defeitos congênitos, procurando classificar os diferentes mecanismos patogénéticos envolvidos. Dentre todas as crianças avaliadas, 97,9% apresentaram malformações, sendo 86,2% portadoras de uma malformação isolada ou seqüência malformativa; 0,15% apresentavam associações malformativas; e 11,6% um síndrome malformativa. Verificaram também que 3,92% delas apresentaram deformidades, e 1,65%, eventos disruptivos (MARTÍNEZ-FRÍAS et al. 2000). Estes dados são importantes, pois a adequada caracterização da natureza do defeito congênito é essencial na determinação do prognóstico, assistência destas crianças e aconselhamento genético-familiar.

3.1.7 Associações entre Achados Dismórficos

Mediante a premissa acima, muitos estudos visam a estabelecer condutas de rastreamento de malformações maiores, baseados no tipo específico de malformações menores e/ou anomalias menores encontradas na criança.

Estudos em crianças com tag e/ou pit auriculares mostraram associação entre este achado e o déficit auditivo, as anomalias renais e as anomalias urinárias. O tag pré-auricular ocorre em 5 a 10 por 1000 crianças. Estudo húngaro identificou 0,3% de crianças hospitalizadas portadoras de pit auricular, sendo metade portadoras de malformação maior, tais como: cardiopatia congênita, fibrose cística, microcefalia com deficiência mental entre outras síndromes definidas (MEGGYESSY e MEHES 1982). KANKKUNEN e THIRINGER (1987) identificaram déficit auditivo em 13% das crianças com tag auricular isolado e em 5% das crianças com tag auricular associado a outros defeitos da face. Estudo posterior verificou incidência aumentada de déficit auditivo em crianças com tag ou pit auriculares isolados (17,4% , $p<0.001$), quando comparado com pré-escolares (0,4%). Assim, rastreamento destas crianças por meio de testes audiométricos adequados deveria ser estabelecido (KUGELMAN et al. 1997).

KOHELET e ARBEL (2000) sugeriram protocolo de rastreamento de malformações do trato urinário através de ultrassonografia em recém-nascidos portadores de tag pré-auricular isolado. Estes autores encontraram uma incidência de 8,6% de malformações renais em crianças portadoras de tag pré-auricular isolado, estatisticamente significativa quando comparado ao grupo-controle ($p<0,02$). Os defeitos renais encontrados foram rim em ferradura, hidronefrose por refluxo vesicoureteral e obstrução da junção ureteropielica. Assim, postulam que esta anomalia poderia pertencer a um espectro maior malformativo com origem em erro de blastogênese,

correspondendo ao espectro óculo-auriculo-vertebral. Entretanto, outros estudos – realizados com o mesmo objetivo de determinar se anomalias auriculares, tais como tag e pit pré-auricular em crianças maiores, estariam associadas à presença maior de malformações urinárias – não encontraram diferenças estatísticas significantes que justificassem o uso de rotina do ultrassom como método de rastreamento nestas crianças. Somente 2,2% das crianças portadoras destas anomalias menores auriculares evidenciaram alterações renais quando comparado a 4,2% do grupo-controle (KUGELMAN et al. 2002). Ademais, DESHPANDE e WATSON (2007) encontraram um único caso com pielectasia unilateral no grupo em estudo 1,1% (95% IC= 0.003 – 5.9) e 0,64% de anomalias renais no grupo-controle (95% IC= 0.52 - 0.73). Portanto, estes autores preconizam o rastreamento nas crianças que apresentam além do tag ou pit auricular demais achados dismórficos ou história familiar de surdez ou malformações renais, assim como diabetes materno.

MEHES et al. (1986) procuraram associar a incidência aumentada de anomalias menores em situações nas quais o feto teria sofrido ação teratogênica, tais como o diabetes materno. Neste estudo, 111 crianças, filhos de mães diabéticas, foram avaliados para 52 achados dismórficos constituídos de malformações menores, anomalias menores e variantes comuns. Não foi constatado aumento de achados dismórficos, sendo encontrado 62,2% de casos com, pelo menos, um achado no grupo de filhos de mães diabéticas, comparado com 50,4% no grupo-controle. Entretanto, diferença estatística foi evidenciada quando comparados os indivíduos com

mais de três achados (27,0% vs 9,0%), provavelmente conseqüente à ação teratogênica da homeostase da glicose.

3.1.8 Associações Com Câncer

Da mesma forma que anomalias menores e malformações menores específicas pertencentes a determinado espectro malformativo, isto é, relacionado com um campo específico de desenvolvimento do embrião, são alvo de estudo para caracterizar associação entre um erro de morfogênese menor específico e malformações maiores de uma região, topografia ou órgão do corpo; vem crescendo o número de estudo nos quais estas anomalias são correlacionadas a determinado tipo de neoplasia da infância. O primeiro relato dessa relação foi descrito em 1957, quando KRIVIT e GOOD (1957) relataram uma incidência três vezes maior de desenvolver leucemia em pacientes portadores da Síndrome de Down, descrevendo, inclusive, seis casos de leucemia congênita. Entre outras síndromes com predisposição a neoplasias hematológicas estão as Síndromes de Bloom e de Fanconi para leucemia e a Ataxia-Teleangiectásica para linfomas.

Em 1966, MILLER (1966) revisou vários estudos sobre a “relação entre câncer e defeitos congênitos” e afirmou que quando são encontrados associados devem ser estudados com o objetivo de identificar etiologias comuns.

Existem, na literatura, várias tentativas de correlacionar câncer infantil com defeitos congênitos. O primeiro estudo descrito com base populacional foi realizado na Noruega entre 1967 a 1979, identificando 42 casos de

câncer. A partir dos registros médicos de nascimento e de câncer, os autores encontraram uma incidência maior de malformações em crianças com câncer do que na população geral (28,3 vs. 14,6/100000), além de verificarem que crianças com síndrome de Down e malformações de sistema nervoso central apresentaram maiores diferenças significativas (RR=17,4 e 16,8, respectivamente) (WINDHAM et al. 1985). Outros dois estudos encontraram resultados semelhantes (KOBAYASHI et al. 1968; MILI et al. 1993a).

MILI et al. (1993a) observaram incidência de 2,2% (95% IC=1,5-3,2) de diagnóstico de câncer em crianças com defeitos congênitos. Duas associações foram encontradas neste estudo: síndrome de Down com leucemias e estenose de piloro com outros tumores. Outro estudo dos mesmos autores confirmou a alta taxa de leucemia em síndrome de Down, porém não confirmaram a presença de outros tumores em crianças com estenose de piloro (MILI et al. 1993b).

Mediante questionário, MANN et al. (1993) avaliaram a presença de defeitos congênitos em 555 crianças com câncer, mostrando prevalência aumentada 10,8% quando comparada com grupo-controle 4,9% ($p<0,001$). Havia um excesso de defeitos congênitos em pacientes com tumores embrionários ($p<0,05$).

Um estudo do Registro Nacional de Câncer da Grã-Bretanha avaliou registros de 20304 com o intuito de verificar e descrever novas associações entre câncer e defeitos congênitos. Três por cento das crianças apresentavam uma ou mais malformações. As crianças portadoras de tumor

de Wilms foram as que apresentavam maior incidência de anomalias (8,1%), seguida de tumores hepáticos (7,3%), de sarcoma de Ewing (5,8%) e tumores de células germinativas (6,4%). Três categorias de anomalias apresentaram maior prevalência: defeitos do fechamento do tubo neural, anomalias oculares e defeitos esqueléticos ($p < 0,005$). Observaram um déficit significativo de anomalias do sistema respiratório em crianças com câncer ($p < 0,001$) (NAROD et al. 1997).

Um grupo da Austrália também comparou dados populacionais do registro de câncer com o registro perinatal e de defeitos congênitos, no qual 632 casos de câncer infantil foram comparados com 2.280 controles pareados de acordo com a idade. A prevalência de malformações congênitas em crianças com câncer foram de 9,6%, comparada com 2,5% nos controles (OR=4,5; IC95%=3,1-6,7). Uma forte correlação foi observada em defeitos cromossômicos (OR=16,7; IC95%= 6,1-45,3), particularmente na síndrome de Down (OR=27,1; IC 95%= 6,0-122). Outros defeitos congênitos também foram associados principalmente às crianças portadoras de defeitos do sistema nervoso central (SNC) que tiveram um aumento de risco de tumores do SNC (ALTMANN et al. 1998).

NISHI et al. (2000), em estudo baseado em um registro de câncer no Japão, verificaram a incidência de neoplasias em diferentes categorias de defeitos congênitos e doenças genéticas: síndrome de Down, luxação congênita do quadril, cardiopatias congênitas, criptorquidia e fenda labio-palatina. O estudo evidenciou somente aumento significativo de leucemia em crianças portadoras da síndrome de Down.

Recentemente, AGHA et al. (2005) acompanharam 45200 crianças com anomalias congênitas e 45200 crianças sem anomalias congênitas. Durante o período de observação, 139 crianças com malformações e 73 sem malformações desenvolveram câncer. A taxa de incidência cumulativa para câncer foi de 23,8 vs. 11,6 /100000 indivíduos / ano, respectivamente para crianças com e sem malformações. As taxas maiores para as crianças com anormalidades foram a ocorrência de leucemias, de tumores do SNC, de tumores do sistema nervoso simpático. O número observado de casos de leucemias, tumores do sistema nervoso central, tumores do SNC nervoso simpático e retinoblastoma foram significativamente maior do que o esperado na população geral. Crianças com anomalias congênitas apresentaram uma chance de desenvolver tumores durante o primeiro ano de vida, 6 vezes maior do que as crianças sem malformações.

BERBEL-TORNERO et al. (2006) verificaram prevalência de 20,8% de defeitos congênitos em 72 crianças com câncer diagnosticado no período neonatal.

Estudo populacional recente avaliou a prevalência de “marcas ao nascimento” com câncer infantil. Foram denominadas “marcas ao nascimento”, achados dermatológicos como hemangiomas, linfangiomas, manchas “café au lait” e nevi pigmentado. As crianças portadoras destas lesões apresentaram um risco aumentado de câncer infantil ($p=0,0028$) (JOHNSON et al. 2007).

Como já relatado, diversos estudos têm demonstrado uma prevalência maior de anomalias congênitas em crianças com câncer. As

metodologias realizadas incluem: pesquisas de atestado de óbito, dados de registro de câncer e entrevistas realizadas pelo telefone. O exame físico não tem sido realizado, por isso principalmente as anomalias maiores são relatadas em detrimento das anomalias menores e variantes fenotípicas (MEHES 2000).

KOBAYASHI et al. (1968) examinaram 374 crianças com câncer, mostrando uma prevalência aumentada de defeitos congênitos (41%) e anomalias menores (32%), quando comparado com o grupo-controle (13%) ($p<0,001$).

MEHES et al. (1985) descreveram uma prevalência significativamente maior de anomalias menores em pacientes com câncer. Este estudo avaliou 57 diferentes anomalias menores em 106 crianças com câncer. Não houve diferença significativa do número de malformações maiores com o grupo-controle. Em relação às anomalias menores, 69,2% dos pacientes, 63% de seus irmãos e 34,6% no grupo-controle apresentaram, pelo menos, uma anomalia menor. A presença de anomalia menor como a prega palmar de transição de Sidney foi significativamente mais freqüente em pacientes com tumores sólidos. Nenhuma associação foi estabelecida entre uma determinada anomalia menor e um tipo específico de neoplasia.

Em estudo semelhante, este mesmo autor avaliou 55 anomalias menores em 74 crianças com leucemia linfoblástica. A prevalência de anomalias menores foi significativamente maior entre os pacientes com leucemia linfoblástica (82%), comparado com o grupo-controle (41,5%). Não

houve associação de um tipo específico de anomalia menor no grupo com leucemia linfoblástica (MEHES et al. 1998).

MEHES (1996) revisou uma série de casos de associação de mamilo supranumerário familiar com incidência de adenocarcinoma renal, além de relatar caso de três parentes de primeiro grau com esta associação. A ocorrência de mamilo supranumerário é esporádica, embora casos familiares sejam subestimados, caracterizado por padrão de herança autossômico dominante. Estudo anterior deste autor já havia verificado a associação de mamilo supranumerário com anomalias renais. Neste estudo, 63 crianças foram avaliadas por ultrassom pélvico e 16% apresentaram anomalias renais (MEGGYESSY e MEHES 1987). Diante de tais observações, alguns autores postulam que exista um campo de desenvolvimento, envolvendo mamilo supranumerário e malformações / neoplasias renais.

ROGANOVIC et al. (2002) detectaram aumento significativo da prevalência de, pelo menos, uma anomalia menor em grupo de 64 crianças com neoplasias hematológicas, correspondendo a 86% comparado com 67% no grupo-controle ($p < 0,001$).

Recentemente, MERKS et al. (2004, 2005a), por meio de um estudo, no qual realizaram exame físico, encontraram um número aumentado de associações com síndromes conhecidas e quadros sugestivos de síndromes genéticas, reforçando a necessidade de exame dismorfológico em toda criança com câncer.

Segundo MERKS et al. (2004), as anomalias menores são mais prevalentes em crianças com câncer. Neste estudo, as prevalências

encontradas foram: 55,1% de apresentarem uma ou mais anomalias menores, 18,3% de apresentarem duas ou mais anomalias menores, e 4,9% de apresentarem três ou mais anomalias menores.

A seguir, descreveremos algumas anomalias congênitas e síndromes associadas especificamente nos diferentes tumores:

3.2 DEFEITOS CONGÊNITOS E DOENÇAS GENÉTICAS EM DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER

3.2.1 Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC)

A associação de síndromes com tumores do SNC é rara, porém bem documentada. As principais associações já descritas são: síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatose tipos I e II, Esclerose Tuberosa (Doença de Bourneville), síndrome de Turcot e síndrome de von Hippel-Lindau (MALKIN et al. 1990; WALLACE et al. 1990; LASSER et al. 1993; LISTERNICH et al. 1999). Na neurofibromatose tipo I, encontramos principalmente os seguintes tumores: gliomas de nervo óptico, neurofibromas cutâneos; na neurofibromatose tipo II, observamos meningiomas, schwannomas, neuromas acústicos; na síndrome de Von-Hippel-Lindau: hemangioblastomas cerebelares, angiomas de retina e na Esclerose Tuberosa, notamos astrocitomas. Crianças com astrocitomas apresentam maior prevalência de anomalias cervicais (18,2%), quando comparadas com um grupo-controle. ($p=0,023$) (MERKS et al. 2005b).

3.2.2 Tumores Ósseos (Sarcoma de Ewing/Osteossarcoma)

MCKEEN et al. (1983) revisaram 154 pacientes portadores de sarcoma de Ewing e encontraram, em 56 casos, pelo menos, uma anomalia de desenvolvimento, sendo 19, de origem genitourinária. Por não terem um grupo-controle, os autores não puderam provar essa associação. MERKS et al. (2005a), examinando 46 crianças portadoras de sarcoma de Ewing, não

encontraram em nenhuma criança malformações. O osteossarcoma é freqüentemente esporádico, mas existe uma predisposição genética em pacientes portadores de síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma hereditário e síndrome de Rothmund-Thompson. A síndrome de Rothmund-Thompson tem padrão de herança autossômico recessivo, caracterizado por poiquiloderma, baixa estatura, displasias esqueléticas e distúrbios gastro-intestinais (WANG et al. 2001). Nestes pacientes, o osteossarcoma tem comportamento biológico semelhante aos casos esporádicos, embora incida em idade mais jovem (HICKS et al. 2007). MERKS et al. (2005a) observaram a associação de osteossarcoma com a anomalia de Poland.

3.2.3 Hepatoblastoma

Anomalias congênitas têm sido descritas em até 21% dos tumores hepáticos (MANN et al. 1990). As mais descritas são: polipose adenomatosa familiar, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Li-Fraumeni e neurofibromatose. Os dados do Registro da Síndrome de Beckwith-Wiedemann do *National Cancer Institute*, USA demonstram que os portadores da síndrome apresentam um risco duas vezes maior ($RR=2,28$) de apresentar hepatoblastoma do que outro tumor embrionário, inclusive tumor de Wilms (DE BAUM e TUCKER 1998). Os pacientes com hemihipertrofia isolada também apresentam um risco aumentado (CLERICUZIO et al. 2003). As crianças oriundas de famílias portadoras de polipose adenomatosa familiar têm um risco 750 vezes maior de desenvolver hepatoblastoma, quando comparadas com a população geral. Estudo

alemão verificou a presença de mutação do gene *APC* em 10% dos pacientes portadores de hepatoblastoma esporádico, sendo que a maioria constitui mutações *de novo* (ARETZ et al. 2006).

3.2.4 Leucemia

É amplamente reconhecido que crianças com síndrome de Down apresentam um risco aumentado (até 14 vezes maior) para o desenvolvimento de leucemias agudas (FONG e BRODEUR 1987; DRABKIN e ERICKSON 1995). Em revisão nacional, BOY et al. (1995) verificaram um caso de leucemia mielóide aguda em 165 casos avaliados, a partir do levantamento de prontuários. MERTENS et al. (1998) investigaram a presença de anormalidades congênitas em 2.117 crianças portadoras de leucemia linfática aguda (LLA) e 605 crianças portadoras de leucemia mielóide aguda (LMA), com controle populacional para cada caso. Houve um aumento da incidência de LLA nos portadores de manchas ao nascimento (OR=1,35, IC95%=1,07-1,71), defeitos cardíacos (OR=1,48, IC95%=1,09-2,01) e defeitos do trato digestivo-pancreático (OR=2,52, IC95%=1,33-4,75). Esta relação poderá ser esclarecida mediante de um estudo prospectivo, incluindo exame físico de pacientes com LLA. Nos casos de LMA, somente as manchas no corpo foram significativas, após excluir crianças com síndrome de Down (MERTENS et al. 1998). Relato de caso nacional identificou duplicação 1q em paciente com leucemia monocítica aguda (SCRIDELI et al 2005). A associação entre síndromes malformativas específicas com leucemia nos permite estudar o processo da

leucemogênese sob a óptica de alterações genéticas conhecidas. O papel do sistema de resposta ao prejuízo intracelular do DNA em suprimir a leucemia é demonstrado em anomalias congênitas com instabilidade genômica (IZRAELI 2003).

A síndrome de Sotos é descrita em associação com leucemias e linfomas, sugerindo que essas crianças deveriam ser monitorizadas para a ocorrência de neoplasia hematológica (AL-MULLA et al. 2004). Um estudo retrospectivo italiano referente a registros de leucemia com a finalidade de descrever outras anomalias associadas (excluindo síndrome de Down) identificou 42 crianças com condições genéticas: beta-talassemia (n=10), ataxia-teleangiectasica (n=5), neurofibromatose (n=3), síndrome de Sotos (n=2) e outras (ZIINO et al. 2006).

3.2.5 Sarcoma de Partes Moles

Em 115 autópsias de crianças portadoras de rabdomiossarcoma, 37 (32%) apresentavam defeitos congênitos, tanto internos como externos, variando entre anomalias menores (n=31) e maiores (n=14). A prevalência de malformações de SNC (9/115) e do trato genitourinário (8/115) parece estar aumentada nestes pacientes, apesar de não ter sido comparada com um grupo-controle (RUYMANN et al. 1988). HARTLEY et al. (1994) descreveram a prevalência de malformações em 181 crianças portadoras de sarcomas de partes moles em seus pais e em seus irmãos. Cinco crianças e 14 irmãos apresentavam defeitos congênitos graves. O desenvolvimento do rabdomiossarcoma tem sido associado com síndromes familiares, tais como

neurofibromatose e síndrome de Li-Fraumeni (LI e FRAUMENI 1969; YANG et al. 1995). O risco para predisposição genética de câncer tem sido estimado entre 7 a 33 % baseado em famílias de 151 crianças portadoras de sarcomas de partes moles (HARTLEY et al. 1993). Os sarcomas de partes moles também têm sido associados com a síndrome de Beckwith-Wiedemann (STEENMAN et al. 2000; SMITH et al. 2001). A síndrome de Costello está associada com o aparecimento de tumores malignos estimado em até 17% (SIGAUDY et al. 2000; GRIPP et al. 2002). O tumor mais freqüente descrito foi o rabdomiossarcoma com 10 casos, seguido de 3 casos de neuroblastoma, 2 casos de carcinoma de bexiga, um caso de schwanoma vestibular e um caso de epiteloma em uma série de 100 casos com esta síndrome (MORONI et al. 2000; GRIPP et al. 2000). A ocorrência de carcinoma de bexiga em crianças é extremamente raro e pode ser específica a esta síndrome. MANCINI et al. (2003) estudaram mutações em *FGFR3* com presença em mais de 40% dos carcinomas de bexiga e em 5 casos da síndrome de Costello, porém não encontraram em nenhum caso mutações somáticas. Recentemente, a síndrome de Costello foi associada a mutações no gene *HRAS*, encontradas em 12 de 13 pacientes portadores desta síndrome (AOKI et al. 2005). Uma outra síndrome, com grande sobreposição clínica à síndrome de Costello, a síndrome Córdio-fácio-cutânea, também foi relacionada a mutações nos genes *KRAS* e *BRAF*, que atua na mesma via de sinalização (NIIHORI et al. 2006) Outros estudos são necessários. Diversos autores sugerem que essas crianças deveriam ser

submetidas a um rastreamento para o aparecimento de tumores (GRIPP et al. 2002; DELRUE et al. 2003; GRIPP 2005).

3.2.6 Tumor de Wilms (Nefroblastoma)

A associação de anomalias congênitas com o nefroblastoma é bem estabelecida. As mais freqüentes são: anomalias genitourinárias, aniridia, síndrome WAGR, hemihipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Deny-Drash, síndrome de Frasier. Neurofibromatose também tem sido descrito. Outras mais raras são: síndrome de Sotos, síndrome de Simpson-Golabi, síndrome de Bloom, síndrome de Perlman (CLERICUZIO e JOHNSON 1995). As anomalias genitourinárias mais freqüentemente encontradas são: rim em ferradura, displasia renal, doença cística bilateral, hipospadia, criptorquidia e duplicação do sistema pielocalicial. A associação com aniridia e com a síndrome WAGR auxiliou a identificação do gene *WT1*. Tem sido observado hemihipertrofia isolada em 2% das crianças com tumor de Wilms, um aumento significativo comparado com aquele encontrado na população. O risco estimado de uma criança com síndrome de WAGR para desenvolver um tumor de Wilms é de, no mínimo, de 50%. (NARAHARA et al. 1984). O risco estimado para a síndrome de Beckwith-Wiedmann é de 5 a 10% (WIEDMANN 1983). Na síndrome de Denys-Drash, o risco estimado é de 30 a 50% de desenvolver tumor de Wilms (caso não seja considerado na síndrome a ocorrência obrigatória de tumor de Wilms). MERKS et al. (2005a), em 123 crianças portadoras de tumor de Wilms, diagnosticaram 23 síndromes, inclusive uma cuja associação com este tumor ainda não tinha

sido descrita: disostose cleidocranial. Em estudo recente, NG et al. (2007) encontraram 45% de defeitos congênitos em 66 crianças portadoras de tumor de Wilms, identificando 4 casos de síndrome WAGR, 1 caso de síndrome de Denys-Drash, 11 casos de síndrome de hipercrecimento com 4 casos de assimetria de membros inferiores e 1 caso de síndrome de Marshall-Smith e 3 casos com deficiência mental.

3.2.7 Neuroblastoma

Um estudo com 538 casos de neuroblastoma e 504 controles encontrou uma associação de anomalias congênitas nos casos de neuroblastoma (OR=2,58; IC=1,57-4,25). Relato de caso nacional descreve um menino com neuroblastoma, portador de múltiplos defeitos congênitos e deficiência mental, caracterizado por achados físicos compatíveis com quadros de deleção 11q e duplicação 12q (KOIFFMANN et al 1995). O risco para neuroblastoma é proporcional ao número de anomalias presentes por criança (OR=3,90, IC95%=1.27-11.9) (para duas anomalias ou mais), e aumentou quando se restringiu às anomalias maiores (OR=7,53; IC=2,23-25,5). As anomalias genitourinárias (OR=5,48; IC95%=1,67-20,4) e as anomalias cardíacas (OR=4,27; IC95%=1,22-15,00) apresentaram um risco elevado (MENEGAUX et al. 2005). Um estudo canadense encontrou um excesso de defeitos congênitos em crianças com neuroblastoma quando comparado com o registro de malformações (RR=1,91; p=0.03). Doze crianças entre 131 (8,5%) apresentavam anormalidades congênitas

definidas. Seis das 12, apresentavam malformações cardiovasculares (FOULKES et al. 1997).

GEORGE et al. (2004) documentaram as malformações cardiovasculares entre crianças com neuroblastoma, comparado com crianças com leucemias. Quatorze de 70 (20%) pacientes com neuroblastoma que realizaram ecocardiografia apresentavam malformações cardiovasculares, comparadas com 7 de 192 (3,6%) pacientes com leucemia ($p=0,0001$). As malformações cardiovasculares derivadas da crista neural foram mais freqüentes nos pacientes com neuroblastoma (5/70 vs. 2/192; $p=0,016$). Os autores sugerem que as crianças portadoras de neuroblastoma deveriam sempre realizar um ecocardiograma com a finalidade de detectar precocemente uma possível alteração.

3.2.8 Retinoblastoma

Múltiplas anomalias congênitas têm sido descritas em aproximadamente 0,05% das crianças portadoras de retinoblastoma. As anomalias descritas são: defeitos cardíacos congênitos, fenda palatina, hiperosteose cortical infantil, catarata familiar congênita, síndrome de Bloch-Sulzberger (GREENE 1985; JENSEN et al. 1971). Estudos de revisão já compilaram 19 casos de crianças portadoras de síndrome de Down e retinoblastoma (SATGE et al. 2005; DIXON et al. 2006).

"... Teratology may be studied in three different ways: a simple description may be given of the various monstruosités, (...); or teratology phenomena may be used for the purpose of explaining embryological problems (...); or, finally, the whole subject may be approached from the side of causation, and attention be focused upon genetic aspects of abnormal formations".

John W. Ballantyne, *Manual of antenatal pathology and hygiene The embryo* (1904).

PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

A casuística compreende crianças portadoras de câncer, atendidas em regime ambulatorial, no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

4.1.1 Critérios de Elegibilidade e Exclusão dos Pacientes

A partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) dessa instituição, contemplando o período 2000-2003, foi sorteada uma amostra aleatória de pacientes (amostra aleatória simples – lista de números aleatórios obtida com o auxílio do software EpiInfo versão 6) e estes foram convidados a participar do estudo.

A participação foi previamente autorizada, por um consentimento informado (Anexo 1) do paciente e seus responsáveis legais.

Foram excluídos da análise os pacientes que se recusaram a participar do estudo e aqueles que não compareceram à convocação.

Foram convocadas 144 crianças, sendo examinadas 122 delas, correspondendo a uma taxa de adesão no estudo igual a 84,7%.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de estudo transversal.

4.2.2 Dinâmica da Anamnese e Exame Físico Externo

O atendimento genético-clínico consistiu na obtenção por anamnese dos antecedentes obstétricos e perinatais do paciente, da história familiar com realização de heredograma, assim como o exame físico dismorfológico externo. Não foram realizados exames de palpação, ausculta ou transiluminação no sentido de determinar malformações internas. Não foram investigadas alterações em órgãos internos.

Os casos que apresentaram dúvidas sobre algumas das anormalidades morfológicas foram revisados e discutidos com os membros da equipe. Todos os achados físicos, suspeitos de serem conseqüências de efeitos secundários do tratamento oncológico foram reavaliados pelo oncologista responsável (BDC) e não foram computados na avaliação estatística.

Todas as crianças e familiares com diagnóstico definitivo de uma doença genética receberam aconselhamento genético e acompanhamento psicológico.

4.2.3 Coleta dos Dados

As crianças portadoras de câncer foram examinadas pelo médico geneticista responsável (BH) que preencheu um protocolo padronizado constituído pela lista integral das anormalidades morfológicas, conforme especificado por MERKS et al. (2003) para evitar variações (Anexo 2). Esta lista divide-se em 29 áreas principais subdivididas em 97 regiões corpóreas menores que correspondem a 683 anomalias isoladas: anomalias maiores, anomalias menores e variações comuns. Todos os casos foram documentados por fotografia, assim, possibilitando, posterior discussão desses com a equipe responsável.

4.2.4 Variáveis Estudadas

As variáveis estudadas foram obtidas por meio de protocolo clínico, entrevista com o paciente e o responsável legal, análise de prontuário e exame físico, conforme descrito anteriormente.

A seguir, são descritas as variáveis estudadas e as respectivas categorias utilizadas no estudo:

A VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

- a) Sexo: masculino e feminino
 - b) Raça: dividimos em branca e não-branca, pois este item pode levar a desvios de interpretação, considerando-se a miscigenação da nossa população. No censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
-

(IBGE), realizado em 1991, raça e cor foram termos sinônimos, portanto, optamos pela denominação raça (PEREIRA 1995).

c) Idade ao diagnóstico: estratificamos em subgrupos de acordo com a divisão abaixo:

1. 0 dias até 11,9 meses
2. 12 meses a 4,9 anos
3. 5,0 anos a 9,9 anos
4. 10,0 anos a 14,9 anos
5. 15,0 anos a 18,9 anos
6. mais de 19,0 anos

d) Idade ao diagnóstico: estratificamos de maneira semelhante à variável acima descrita:

1. 0 dias até 11,9 meses
2. 12 meses a 4,9 anos
3. 5,0 anos a 9,9 anos
4. 10,0 anos a 14,9 anos
5. 15,0 anos a 18,9 anos
6. mais de 19,0 anos

B VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

a) Tipo de Neoplasia: o diagnóstico da neoplasia foi obtido no prontuário médico e classificado conforme a Classificação Internacional do Câncer segundo Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) (KRAMAROVA e STILLER 1996). Para algumas análises,

agrupamos os tumores de origem embrionário (neuroblastoma, rabdomiossarcoma, nefroblastoma, hepatoblastoma meduloblastoma e retinoblastoma) e as neoplasias de origem hematológicas (leucemias e linfomas).

- b) Tratamento: paciente em tratamento ou fora de tratamento.
- c) Modalidades terapêuticas: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e associações entre estas modalidades.

C VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS ANTECEDENTES FAMILIAIS

A história familiar foi obtida pela realização de heredograma em três gerações, a partir do probando: avós maternos e paternos, tios e tias maternos e paternos, primos irmãos e irmãs. A partir destes dados, obtivemos as seguintes variáveis:

- a) número de nascidos-vivos malformados na irmandade;
- b) número de neomortos na irmandade;
- c) número de deficiência mental na irmandade;
- d) número de crianças com câncer na irmandade.

D VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS ANTECEDENTES MATERNOS

- a) Paridade e aborto.
 - b) Tempo de gestação: recém-nascido de termo, pré-termo e pós-termo.
 - c) Pré-natal: realizado pré-natal ou não.
 - d) Movimentação fetal: antes e depois dos seis meses de gestação.
 - e) Doenças maternas na gestação.
-

- f) Uso de teratígeno: no primeiro, segundo, terceiro trimestre gestacional e durante toda a gestação.
- g) Tipo de teratígeno: medicamentos, drogas e irradiação.

E VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS ANTECEDENTES PERINATAIS

- a) Apresentação obstétrica: cefálica, pélvica e transversal.
- b) Tipo de parto: normal, fórceps e cesárea.
- c) Alteração do líquido amniótico: oligohidrânio e polidrânio.
- d) Morbidade neonatal: sofrimento fetal, icterícia prolongada e infecção.

F VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Todas medidas antropométricas foram obtidas por meio de instrumentos padronizados e técnicas apropriadas (HALL et al. 1989). As medidas realizadas foram: peso, estatura, perímetro cefálico, diâmetro antero-posterior cefálico, diâmetro bitemporal cefálico, distância intercantal interna, distância intercantal externa, comprimento da mão, comprimento da palma da mão, comprimento do dedo maior (terceiro quirodáctilo). Ocasionalmente, quando havia suspeita de alterações do tamanho, medidas foram realizadas por motivo de objetividade, como, por exemplo, medida da envergadura e medida do pênis.

Para eliminar efeitos do sexo e idade, todos os valores antropométricos obtidos foram calculados a partir de curvas de desvio padrão, amplamente utilizados na área de dismorfologia (HALL et al. 1989).

G VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS ACHADOS FÍSICOS

Os achados físicos externos estudados foram adaptados a partir da lista das anormalidades fenotípicas especificadas por MERKS et al. (2003). Esta lista divide-se em 29 áreas principais, subdivididas em 97 regiões corpórea menores que correspondem a 683 anomalias isoladas: defeitos congênitos (DC), anomalias menores (AM) e variações comuns (VC). Segue tabela com a lista integral destes achados físicos (Tabela 1).

Tabela 1 – Lista dos achados físicos avaliados: defeitos congênitos (DC), anomalias menores (AM) e variações comuns (VC).

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
Constituição	obesidade truncal		X	
	obesidade generalizada		X	
	longilíneo		X	
Estatura	muscular	X		
	baixa estatura (proporcionada)			A,B
	baixa estatura (membros curtos)			A,B
	baixa estatura (tronco curto)			A,B
	alta estatura (proporcionada)		X	
Crânio: tamanho	alta estatura (membros longos)		X	
	microcefalia		X	
	macrocefalia		X	
Crânio: forma	braquicefalia		X	
	dolicocefalia		X	
	plagiocefalia	X		
	trigonocefalia			A,B
	turricefalia			A,B
Crânio: suturas	<i>Kleeblattschdel</i>			A
	suturas sobrepostas		X	
	suturas amplas		X	
	fontanela anterior pequena		X	
	fechamento fontanela precoce		X	
Cabelo: crescimento	fechamento fontanelas tardio		X	
	fontanela extra		X	
	alopecia totalis			A
	alopecia areata		X	
	implantação esparsa	X		
Cabelo: estrutura	crescimento lento			B
	calvície frontal		X	
	linha anterior alta		X	
	linha anterior baixa		X	
	<i>widow's peak</i>		X	
Cabelo: pigmentação	<i>cow's lick</i>		X	
	roda moinho anormal		X	
	fino		X	
	seco		X	
	liso		X	
Face	grosseiro		X	
	quebradiço		X	
	impetigável		X	
	<i>kinky</i>		X	
	hipopigmentação generalizada			A
Fissura palpebral	despigmentação esparsa			A
	cinza prematuro	X		
	cor não usual		X	
	fenda facial			A
	assimetria		X	
Distância intercant	facie grosseira		X	
	pequena	X		
	estreita / alongada		X	
	alargada		X	
	forma arredondada		X	
Cílios	forma quadrada		X	
	forma triangular		X	
	achatada		X	
	lipodistrofia			A
	envelhecimento prematuro			A
Nervus Facialis	rugos proeminentes		X	
	sem expressão / <i>dull</i>			B
	hipotônica			B
	malar hipoplásico		X	
	hipoplasia de face média		X	
Frontal	hiperplasia de face média		X	
	bochechas proeminentes	X		
	bochechas deprimidas	X		
	porção inferior alargada		X	
	assimetria periférica			B
Olho: geral	assimetria central			B
	saliência metópica		X	
	bossa frontal		X	
	proeminente		X	
	glabella proeminente			A
Olho: íris	defeito ósseo da glabella			A
	oblíquo		X	
	saliência	X		
	alargado	X		
	estreito		X	
Olho: pupilas	estreitamento biparietal		X	
	saliências supra-orbitais hiperplásicas	X		
	saliências supra-orbitais hipoplásicas		X	
	cicloopia			A
	assimetria		X	
Olho: cristalino	estrabismo	X		
	nistagmo			B
	anomalia de Duane			B
	implantação fundo		X	
	proptose		X	
Olho: córnea	microftalmia			A
	bufthalmia			A
	criptoftalmia			A
	cisto orbitário			A
	aniridia			A
Olho: conjuntiva	hipoplasia			A
	atrofia / displasia			A,B
	coloboma (uni-/bilateral)			A
	manchas de Brushfield	X		
	heterocromia			A
Olho: esclera	hipopigmentação			A
	íris estrelada	X		
	pupilas ectópicas			A
	tamanho e movimento anormais			B
	assimetria		X	
Olho: palpebras	membrana pupilar persistente			A
	ectopia lentis			A
	tamanho / forma anormais			A
	catarata			A,B
	microcórnea		X	
Pele periorbital	macrocórnea		X	
	córnea opacificada			A,B
	anestesia			B
	noduli	X		
	teleangiectasia		X	
Fissura palpebral	dermóide epibulbar			A
	azulada			B
	nexus de Ota			A
	ptose		X	
	coloboma sup./inf.			A
Pregas cutâneas infra-orbitárias	ectropio		X	
	entropio		X	
	sinequia / anquiblofaro			A
	edema		X	
	inteira		X	
Blefarofimose	porção lateral inteira		X	
	blefarofimose		X	
	curto		X	
	ampla		X	
	assimétrica		X	
Blefarocalásio	oblíqua cima		X	
	oblíqua baixo		X	
	ampliada	X		
	arqueada		X	
	epicanto		X	
Sinequia	telecanto		X	
	blefarocalásio		X	
	<i>skin tag</i>			A
	prega cutânea infra-orbitária		X	
	hipotelorismo		X	
Hiperotelorismo	hipertelorismo		X	
	ausentes			A
	implantação esparsa	X		
	proeminente	X		

continua

continuação

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
	duplicação			A
	coloboma			A
	duas cores		X	
Sobrancelhas	ausentes			A
	hipoplasia	X		
	esparsa	X		
	duplicação			A
	sinofre	X		
	protuberância medial	X		
	protuberância lateral	X		
	protuberância medial e lateral	X		
	estreitamento lateral	X		
	arqueada	X		
	continuação lateral	X		
Glândula lacrimal	produção diminuída de lágrimas			AB
Ducto nasolacrimal	ausente			A
	extra			A
	posição anormal			A
Nariz: geral	ausente			A
	atresia de coana / estenose			A
	fendido			A
	grande	X		
	achatado		X	
	pequeno		X	
	longo		X	
	alargado	X		
	pontagudo		X	
	columela curta	X		
	perfil convexo	X		
	perfil concavo	X		
	ponta nasal desviado		X	
	septo desviado		X	
	<i>hairy polyp</i>			B
Nariz: asa	hipoplasia		X	
	coloboma			A
Nariz: narinas	alargada		X	
	única			A
	protuberante	X		
	anteriormente		X	
	assimétrica		X	
	supranumerária			A
Nariz: ponte nasal	achatada		X	
	proeminente	X		
	alargada	X		
Nariz: ponta	bífido		X	
	alargado	X		
	achatado		X	
	bulboso	X		
	pendente		X	
Nariz: septo	ausência cartilagem			A
	curto		X	
	alargado		X	
	estrito		X	
Nariz: base	alargada	X		
	estrita	X		
Maxila	fendida			A
	hipoplásica		X	
	proeminente		X	
	estreita	X		
	assimétrica		X	
	premaxila ausente			A
	premaxila proeminente		X	
Mandíbula	ausente			A
	fendida			A
	assimétrica		X	
	proeminente	X		
	retromicrognatia	X		
Queixo	<i>dimpled / sulco</i>	X		
	pontudo		X	
Voz	afonia			AB

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
	nasal			B
	disatria			B
	rouca			AB
	<i>cri du Chat / high-pitched</i>			B
	<i>low-pitched</i>			B
Filtro	longo		X	
	curto		X	
	apagado	X		
	proeminente	X		
Região oral	frênulo extra-oral			A
	sinequia oral			A
	sulco nasolabial proeminente	X		
	pigmentação oral		X	
	pigmentação perioral		X	
Boca	microstomia		X	
	macrostomia		X	
	assimetria		X	
	aparência boca aberta			B
	<i>"beicinho"</i>		X	
	canto para cima		X	
	canto para baixo		X	
Labio superior	fendido			A
	fino		X	
	grosso		X	
	esticado		X	
	evertido		X	
	<i>pit(s)</i>			A
	<i>cupid bow</i>		X	
Labio inferior	fendido			A
	<i>pit(s)</i>			A
	grosso		X	
	fino		X	
	esticado		X	
	evertido		X	
Gengiva	fusão gengival			A
	hipertrofia			AB
Palato	fendido			A
	estrito		X	
	curto		X	
	amplo		X	
	fístula			A
	úvula bifida			A
	ausente			A
	úvula hipoplásica		X	
	úvula longa		X	
	rugae		X	
Processo alveolar	espaçado		X	
	fendido			A
Língua	aplasia			A
	hipoplasia		X	
	fendido			A
	alargado		X	
	lobulado			A
	amolecido		X	
	sulco proeminente			AB
	anquiloglossia		X	
	glossoptose			AB
	protrusa			B
	fasciculação			B
Dentes	macrodonia		X	
	microdonia		X	
	supranumerário			A
	oligodonia			A
	incisor central simples			A
	erupção precoce		X	
	erupção tardia		X	
	erupção neonatal			A
	perda prematura			AB
	sobreposição		X	
	má-oclusão		X	

continuação

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
	espessados	X		
	forma alterada			A
	assimetria		X	
	fusão incisivos			A
	diastema	X		
	dentina alterada			B
	esmalte alterado			B
Orelha: geral	agenesia			A
	pequena		X	
	aplasia / microtia			A
	grande		X	
	assimetria		X	
	longa		X	
	achatada	X		
	arredondada		X	
	estreita		X	
	displásica		X	
	simple		X	
	forma taça			A
	lop ear			A
	enrugada			B
	baixa implantada		X	
	rodada posteriormente		X	
	proeminente	A		
	pinna cística			A,B
	calcificação cartilagem		X	
Orelha: hélice	hipoplásica		X	
	modelagem alterada		X	
	sobredobramento		X	
	sem dobra		X	
	notched		X	
	prega superior horizontal		X	
	Darwin "lump"		X	
	pits			A
Orelha: lóbulos	hipoplásica		X	
	hiperplásica		X	
	preso		X	
	desvio para cima		X	
	sulco		X	
	fendido			A
Orelha: tragus	ausente			A
	hipoplásico		X	
Orelha: meato	ausente			A
	atrésico			A
	estreito		X	
Orelha: pits	unilateral			A
	bilateral			A
Orelha: tags	unilateral			A
	bilateral			A
Pescoço	cisto / fenda / sulco branquial			A
	alado			A,B
	higroma cístico			A,B
	longo	X		
	curto	X		
	alargado	X		
	torcicolo			B
	perda prega cutânea		X	
	bócio			A,B
Tórax	alargado		X	
	estreito		X	
	aumento d AP		X	
	assimetria		X	
	curto		X	
	longo		X	
	achatado	X		
	protuberância		X	
	xifisterno			A
	pectus carinatum		X	
	pectus excavatum		X	
	esterno curto		X	
	esterno assimétrico		X	

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
Mama	ausente			A
	hipoplasia		X	
	hipertrofia	X		
	assimetria		X	
	ginecomastia			A,B
	pseudoginecomastia		X	
	desenvolvimento prematuro	X		
Mamilo	ausente			A
	hipoplásico		X	
	hiperplásico		X	
	assimetria		X	
	supranumerário			A
	distância intermamilar aumentada		X	
	invertido	X		
Ombro	alargado	X		
	estreito	X		
	obliquo	X		
	rodado anteriormente			B
Clavícula	ausente			A
	hipoplásica		X	
	longo		X	
	horizontal	X		
Escápula	ausente			A
	pequena		X	
	anomalia de Sprengel			A
	desvio excessivo / winged		X	
M. pectoralis	ausente			A
	hipoplasia		X	
Costela	ausente			A
	encurvamento proeminente		X	
Abdômen	diatese m. retos		X	
	aplasia muscular			A
	hipoplasia muscular		X	
	protuberante	X		
	gastroquise			A
	posição umbilical anormal		X	
	hérnia umbilical			B
	onfalocele			A,B
	hérnia inguinal			B
Ânus	atresia			A
	estenose			A,B
	posição anormal		X	
	fístula			A
Genitália: geral	ambigua			A
	pubertas praecox	X		
	pubertas tarda	X		
Genitália: feminina	clitóris proeminente		X	
	lábio maior proeminente		X	
	lábio menor proeminente		X	
	hipoplasia lábio maior		X	
	hipoplasia lábio menor		X	
	fusão lábio			A
	atresia vagina			A
	hipoplasia vagina			A
	septo vagina			A
	fístula rectovaginal			A,B
	cloaca			A
Genitália: masculina	pênis pequeno		X	
	pênis grande		X	
	pênis implantação profunda	X		
	hipoplasia prepúcio		X	
	hipospadia escrotal			A
	epispadia			A
	testículo aumentado		X	
	testículo diminuído		X	
	criptorquia			A
	hidrocele		X	
	supranumerário			A
	hipoplasia escrotal		X	
	bolsa escrotal em cachecol	X		
	bolsa escrotal bifida			A

continuação

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
Dorso	lordose lombar diminuída	X		
	cifose lombar diminuída		X	
	aumento da lordose lombar	X		
	aumento da cifose torácica		X	
	escoliose			A,B
	espinha rígida			A,B
Medula espinhal	giba		X	
	spina bifida			A
	menigocele / mielomeningocele			A
	siringomelia			A
	cisto / seio / dimple pilonidal		X	
	tethered cord			A,B
Sacrum	dimple sacral	X		
	apêndice caudal			A
	prega assimétrica		X	
	fat pads		X	
Membros Superiores	ausente			A
	braço curto proporcional		X	
	rizomelia			A
	mesomelia			A
	acromelia			A
	hipercrescimento		X	
	hemihipertrofia		X	
	redução / deficiência (alguns dedos)			A,B
	redução / deficiência (ausência dedos)			A,B
	anel de constrição			B
Úmero	assimetria		X	
	ausente			A
	arqueado			A,B
Cotovelo	valgo	X		
	alado			B
Antebraço	dimple acromial			B
	ausente			A
	arqueado			A,B
	deformidade de Madelung			A
Mão	ausente			A,B
	pequena desproporcional		X	
	grande desproporcional		X	
	estreita		X	
	alargada		X	
	assimetria		X	
	ectrodactilia			A,B
	sindactilia		X	
	mão tridente		X	
	clubbhands			A,B
	"crispé"			B
	desvio ulnar / radial			B
	palma longa		X	
	hipoplasia tenar		X	
	hipoplasia hipotenar		X	
	edema dorso mão		X	
	encurtamento metacarpo		X	
Prega palmar	prega Sydney		X	
	prega única		X	
	bridging crease		X	
	ausente			B
	prega flexão diminuída		X	
Dedos	prega acentuada		X	
	ausente / oligodactilia			A,B
	hipoplásico		X	
	polidactilia pré-axial			A,B
	polidactilia pós-axial			A,B
	polidactilia meso-axial			A,B
	polidactilia imagem espelho			A,B
	dedos longos		X	
	aracnodactilia			B
	dedos curtos		X	
	braquidactilia (tipo Bell)			A,B
	macrodactilia		X	

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
	dedos alargados	X		
	camptodactilia		X	
	clinodactilia	X		
	desvio ulnar I-II	X		
	desvio ulnar V		X	
	desvio ulnar IV-V	X		
	sobreposição			B
	sinfalangismo			A
	sindactilia		X	
	fusiforme		X	
	tortos			B
	ponta alargada		X	
	fetal pads	X		
	falange distal curta		X	
Polegar	ausência falange			A,B
	anel constrição			B
	Ausente			A,B
	hipoplasia		X	
	assimetria		X	
	alargado		X	
	aduto			B
	localização proximal		X	
	polegar (hitch-hiker) retrofletido			B
	infalange			A,B
Pênis	falange distal curta		X	
	alargada		X	
	estreita		X	
	deslocamento quadril			A,B
Membros inferiores	ausente			A,B
	pema curta proporcional		X	
	rizomelia			A
	mesomelia			A
	acromelia			A
	sirenomelia			A
	duplicação			A
	assimetria		X	
	hipercrescimento		X	
	hemihipertrofia		X	
Fêmur	redução / deficiência (sem dedos)			A,B
	redução / deficiência (alguns dedos)			A,B
	anel constrição			B
	ausente			A
Patela	arqueado			A,B
	ausente			A
Joelho	hipoplásico		X	
	varum		X	
	valgum		X	
	webbing			B
Tibia	ausente			A
	arqueada			A,B
Pés	ausente			A,B
	pequeno		X	
	grande		X	
	curto		X	
	longo		X	
	estreito		X	
	alargado		X	
	assimétrico		X	
	pes planus		X	
	pes cavus		X	
Artelho	talipe equinovarus			A,B
	ectrodactilia			A,B
	calcanhar proeminente		X	
	mata-borrão			A,B
	prega plantar profunda		X	
	fetal pads		X	
	edema dorso pés		X	
	encurtamento metacarpo isolado		X	
	ausente			A,B

continuação

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
	hipoplásico		X	
	polidactília pre-axial			A
	polidactília meso-axial			A
	polidactília pós-axial			A
	polidactília em espelho			A
	longo		X	
	curto		X	
	alargado	X		
	falange terminal curta		X	
	sindactília II-III			A
	sindactília parcial II-III		X	
	sindactília não II-III			A
	sindactília parcial não II-III		X	
	sinfalangismo			A
	espaçado	X		
	sandal gap	X		
	sobreposição	X		
	clinodactília dig V	X		
	em martelo		X	
	2o maior 1o	X		
	fetal pads	X		
Halux	ausente			AB
	hipoplasia		X	
	curto		X	
	assimetria		X	
	alargado		X	
	estreito		X	
	varus		X	
	valgus		X	
	implantação proximal	X		
	dorsiflexão / em martelo		X	
Articulação	contratura			AB
	contraturas (inclui artrogrípese)			AB
	deslocamento			AB
	deslocamentos			B
	alargamento		X	
	hipomobilidade pequena art.		X	
	hipomobilidade grande art.		X	
	hipermobilidade pequena art.		X	
	hipermobilidade grande art.		X	
	hipermobilidade peq. e grde. art.		X	
Músculos	agenesia isolada			A
	hipoplasia	X		
	atrofia / distrofia			B
	hipertrofia			AB
	hipotonia			B
	hipertonía			B
	fraqueza muscular			AB
	fasciculação			B
	miotonia			AB
Neurologia	hemiplegia / paresia			B
	diplegia / paresia			B
	tetraplegia / paresia			B
	espasticidade			AB
	paralisia nervo cranial			AB
	tremor			B
	atraso desenvolvimento			AB
Pele: geral	atrofia			AB
	fina / translúcida		X	
	espessa		X	
	hiperceratose		X	
	ictiose			B
	pele seca	X		
	cútis laxa			B
	hiperelasticidade		X	
	excesso prega cutânea			AB
	cicatrização lenta			B
	quelóide			B

ÁREAS CORPÓREAS	ACHADOS FÍSICOS	VC	AM	DC
	fotosensibilidade			B
	lipodistofia			AB
	cútis marmorata	X		
	poiquiloderma	X		
	linfedema			AB
	calcificação			B
	dimple		X	
Pele: localizada	hipoplasia / aplasia			AB
	atrofia			AB
	estria	X		
	bolhas			AB
	escleroderma			B
	fibromata	X		
	lipomata			B
	xantoma			B
	defeito scalp			AB
Pele: pigmentação	albinismo			A
	hipopigmentação generalizada		X	
	hiperpigmentação generalizada		X	
	macula hipodespigmentação		X	
	macula hiperpigmentação		X	
	café-au-lait (solitário)	X		
	café-au-lait (múltiplo)			A
	nevus solitário (>0.5cm)	X		
	nevi múltiplo (>0.5cm)		X	
	nevus sebáceo linear			A
	efélide axilar		X	
	acantose nigricans			AB
Pele: vascular	hemangioma capilar			A
	hemangioma plana			A
	malformação AV			A
	stork bite		X	
	angel's kiss		X	
	teleangiectasia múltipla			AB
	vasos proeminentes		A	
	múltiplos hematomas			B
Pele: pilificação corpórea	generalizada		X	
	localizada		X	
Unhas	ausente			AB
	hipoplasia		X	
	curta		X	
	estreita		X	
	côncava		X	
	hiperconvexa		X	
	quebradiça		X	
	espessa		X	
	pits	X		
	estrias	X		
	bífida / dupla			A
	fusãoada			A
	cor anormal		X	

A = malformação; B = deformação, disrupção, displasia ou outras anomalias secundárias a morfogênese anormal ou função de outra estrutura

Fonte: Adaptado de MERKS et al. (2003).

4.2.5 Estratégia de processamento e análise dos dados

A BANCO DE DADOS

Os dados coletados foram obtidos de todos os pacientes que participaram da consulta médica no ambulatório do Departamento de Pediatria no período do estudo. O médico responsável pelo estudo criou um banco de dados específico, utilizando o programa SPSS 11.0, atualizando-o com as informações preenchidas em cada protocolo clínico.

B ANÁLISE ESTATÍSTICA

Toda a análise estatística foi realizada com o programa SPSS 11.0. Foram calculadas as prevalências das anomalias congênitas e síndromes genéticas com os respectivos intervalos de confiança de 95%. As associações entre os tipos de neoplasia e as diversas anomalias congênitas e outras variáveis clinicasepidemiológicas foram avaliadas por meio do teste de associação do qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher, quando pelo menos uma das frequências esperadas for menor do que 5. As associações foram avaliadas pelo teste de correlação de Pearson. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de p for menor que 0,05.

4.2.6 Rigor e Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Tratamento e Pesquisa – Hospital do Câncer (Parecer processo nº. 816/06 do 4 de setembro 2006, vide Anexo 3). Todos os pacientes receberam informação clara e suficiente sobre a natureza e objetivos deste estudo, e foram incluídos nele após consentimento assinado, livre e esclarecido (Anexo 1)

Este estudo foi desenhado de acordo com o Código Brasileiro de Ética Médica (1988), com a Declaração de Helsinque (1986) e com Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1966 do Conselho Nacional de Saúde). A documentação fotográfica foi consentida para fins didáticos e científicos. A privacidade dos pacientes foi garantida durante e depois de finalizado o estudo. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos após a finalização do estudo proposto.

“La vie ne transgresse ni ses lois, ni ses plans de structure. Les accidents n’y sont pas des exceptions, et il n’y a rien de monstrueux dans les monstruosités. Il n’y a pas d’exceptions dans la nature”.

Georges Canguilhem, *La connaissance de la vie* (1965).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Cento e quarenta e quatro pacientes foram convocados. Destes, cento e vinte e dois (84,7%) foram examinados, e o restante (15,3%) recusou a colaborar com o estudo ou não foram localizados. A anamnese dos antecedentes obstétrico-materno e perinatais junto com a história familiar durou 20-30 minutos, e a avaliação dismorfológicas e obtenção de dados antropométricos, durou 30-45 minutos.

5.1.1 Dados sociodemográficos

A distribuição dos pacientes, segundo as características sociodemográficas, está descrita na Tabela 2. A razão entre os sexos M:F corresponde a 1,103. Grande parte dos pacientes são da raça branca.

Tabela 2 – Frequência absoluta e relativa de pacientes, segundo variáveis sociodemográficas.

Variável	Categoria	No Pacientes	%
Sexo	Masculino	64	52.46
	Feminino	58	47.54
Raça	Branco	80	65.57
	Não Branco	42	34.43
Idade ao Diagnóstico	<1	12	9.84
	1-4	38	31.15
	5-9	30	24.59
	10-14	22	18.03
	15-19	18	14.75
	19	2	1.64
Idade ao Exame	1-4	8	6.56
	5-9	46	37.70
	10-14	28	22.95
	15-19	17	13.93
	20-26	23	18.85
Total		122	100

5.1.2 Tipo de Neoplasias e Modalidades de Tratamento Oncológico

Os tipos de neoplasias presentes nas crianças examinadas (Tabela 3) foram classificadas conforme a Classificação Internacional dos Tumores Infantis e ordenados de forma crescente, segundo a frequência. Os tumores de células germinativas são: um teratoma do ovário esquerdo maturo, um carcinoma embrionário do testículo esquerdo, um tumor do seio endodérmico do ovário esquerdo e um teratoma sacrocóccigeo congênito maligno. Os tumores de sistema nervoso central são: cinco astrocitoma pilocítico, um astrocitoma desmoplásico, dois gliomas de baixo grau, um meduloepitelioma associado à carcinoma de plexo coróide e dois tumores de pineal, sendo um de localização supracelar com diferenciação intermediária, e o outro constituído por células germinativas, mantendo o meduloblastoma

em grupo individualizado por tratar-se de um tumor embrionário. Na categoria miscelânea temos: dois sarcomas, sendo um intramuscular em coxa esquerda, e o outro superficial cutâneo de baixa malignidade; dois hemangiomas; dois neurofibromas; um melanoma cutâneo; um adenocarcinoma de reto, um linfopitelioma nasofaríngeo; um carcinoma suprarrenal esquerdo; um tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) paravertebral; um tumor carcinóide atípico do pulmão; um tumor de vulva; um tumor pelvico de origem neural indiferenciado, e um caso de mielodisplasia. Os tumores do sistema nervoso central, retinoblastoma, leucemia linfóide aguda e a categoria miscelânea contabilizam metade dos casos estudados. Os tumores embrionários e as neoplasias hematológicas compõem 26,2% e 35,2% da casuística.

Tabela 3 – Frequência absoluta e relativa dos Tipos de Neoplasias presentes nas crianças examinadas.

TIPO DE NEOPLASIA	FREQÜÊNCIA	%
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA	19	15,57
RETINOBLASTOMA	17	13,93
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	11	9,02
OSTEOSSARCOMA	10	8,20
LINFOMA NÃO HODGKIN	9	7,38
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA	8	6,56
SARCOMA DE EWING	7	5,74
LINFOMA HODGKIN	7	5,74
NEFROBLASTOMA	6	4,92
RABDOMIOSSARCOMA	5	4,10
TU. CÉLULAS GERMINATIVAS	4	3,28
HEPATOBLASTOMA	2	1,64
NEUROBLASTOMA	1	0,82
MEDULOBASTOMA	1	0,82
MISCELÂNEA	15	12,30
TOTAL	122	100,00

A maioria dos pacientes (85,2%) está fora de tratamento oncológico: 03 pacientes (2,5%) não receberam tratamento, e 15 pacientes (12,3%) estão em tratamento. Os pacientes que não receberam tratamento são portadores de tumores benignos em acompanhamento para monitorar a evolução clínica. As modalidades de tratamento consistem na cirurgia, na quimioterapia e na radioterapia, e também na associação entre estas. A quimioterapia isolada prevaleceu em 40 casos (32,8%), correspondendo a um terço da casuística. Dois casos de pacientes portadores de retinoblastoma foram tratados com laser, classificados na categoria “outros” de tratamento. Os diferentes tipos de tratamento oncológico estão discriminados na tabela abaixo (Tabela 4).

Tabela 4 – Frequência absoluta e relativa dos tipos de modalidades terapêuticas oncológicas.

MODALIDADES TERAPÊUTICAS	FREQÜÊNCIA	%
QT	40	32,8
CIRURGIA/QT	27	22,1
CIRURGIA/QT/RT	18	14,8
QT/RT	17	13,9
CIRURGIA	13	10,7
ACOMPANHADOS	3	2,5
CIRURGIA/RT	2	1,6
OUTROS	2	1,6
TOTAL	122	100,0

QT:QUIMIOTERAPIA, RT:RADIOTERAPIA

5.2 ANTECEDENTES FAMILIAIS

Os heredogramas correspondem a três gerações a partir do probando. Os casos de malformação, neomorto, deficiência mental e neoplasia pediátrica são considerados positivos quando presentes em parentes de primeiro e segundo graus de consangüinidade. A partir dos dados obtidos no heredograma, verifica-se: em 2 casos (1,6%), com um parente portador de malformação; 15 casos (12,3%), com um neomorto, e um único caso, com dois neomortos na família; dois casos com um parente portador de deficiência mental, e nenhum, com parente portador de câncer infantil. Um único caso de cromossomopatia em irmão falecido de um probando com leucemia mielóide aguda foi identificado, caracterizado por deleção 18p. Um paciente portador de neurofibromatose tem uma irmã com anomalia do trato urinário. Duas famílias apresentaram neoplasias semelhantes entre primo irmão do probando: tumor de Wilms e linfoma não Hodgkin. Uma criança com hepatoblastoma tem um tio com leucemia e dois tios-avós com amaurose congênita.

5.3 ANTECEDENTES MATERNOs

Na maioria (80,8%) dos casos, as mães tiveram até três gestações, e um quarto delas tiveram, pelo menos, um abortamento espontâneo. Nenhuma criança examinada foi gerada por meio de técnicas de reprodução assistida. Na quase totalidade dos casos (90,2%), as crianças são de termo,

sendo 8 crianças pré-termo e um único caso pós-termo. Nenhum caso de prematuridade extrema foi constatado. Em todos os casos, exceto 7 casos (6%), o pré-natal foi realizado adequadamente. Em dois casos (1,7%), houve um atraso na movimentação fetal, sugerindo possível hipotonia intra-uterina.

5.4 DOENÇA MATERNA E TERATÓGENOS NA GESTAÇÃO

As principais doenças maternas relatadas são: infecção do trato urinário (8,2%), hipertensão arterial crônica (7,4%), sangramento (6,6%), descolamento prematuro de placenta (2,5%) e amniorrexia prematuro (1,6%).

Em dois casos (1,6%), foi relatado uso de antibiótico durante a gestação, um caso com uso de anticonvulsivante, um caso com uso de antitireoidiano e um caso com uso de misoprostol. Onze casos (9,0%) foram tabagistas durante toda a gestação. Somente dois casos (1,6%) tiveram exposição a raio X para fins diagnósticos. Nenhum caso foi identificado de uso de álcool ou submetidos a radioterapia durante a gestação.

5.5 ANTECEDENTES PERINATAIS

Somente em quatro casos (3,3%) foi identificado alteração da apresentação obstétrica caracterizada por apresentação pélvica. Metade dos partos foi cesareana (50,0%), sendo os demais por via baixa, incluindo quatro casos de parto fórceps (3,3%). Dois casos (1,6%) apresentaram

oligohidramio na gestação. Cinco casos apresentaram sofrimento fetal periparto (4,9%); onze casos (9,0%), icterícia neonatal, e um único caso de infecção no período neonatal.

5.6 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Os dados antropométricos obtidos foram comparados às suas respectivas curvas e os casos com percentil abaixo de 3 e acima de 97 (HALL et al. 1989) permitiram definir parte dos achados físicos estudados. As alterações só foram incluídas quando baseadas no resultado do percentil encontrado. Os achados físicos, assim determinados, estão discriminados na Tabela 5.

Tabela 5 – Frequência absoluta e relativa dos achados físicos determinados por medidas antropométricas.

Achados Físicos	No. Pacientes	%
CONSTITUIÇÃO; OBESIDADE GENERALIZADA	7	5.7
CONSTITUIÇÃO; OBESIDADE TRUNCAL	2	1.6
CRÂNIO; FORMA; BRAQUICEFALIA	6	4.9
CRÂNIO; FORMA; DOLICOCEFALIA	4	3.3
CRÂNIO; FORMA; MACROCEFALIA	5	4.1
CRÂNIO; TAMANHO; MICROCEFALIA	11	9.0
DEDOS; ARACNODACTILIA	2	1.6
DEDOS; CURTOS	3	2.5
DEDOS; LONGOS	2	1.6
ESTATURA; ALTA PROPORCIONADA	5	4.1
ESTATURA; BAIXA PROPORCIONADA	2	1.6
MÃO; GRANDE DESPROPORCIONADA	2	1.6
MÃO; PALMA LONGA	2	1.6
MÃO; PEQUENA DESPROPORCIONADA	3	2.5
MEMBRO INFERIOR; HEMIHIPERTROFIA	1	0.8
OLHO; DISTÂNCIA INTERCANTAL; HIPOTELORISMO	1	0.8
OLHO; DISTÂNCIA INTERCANTAL; HIPERTELORISMO	5	4.1

5.7 ACHADOS CLÍNICOS E AVALIAÇÃO DISMORFOLÓGICA

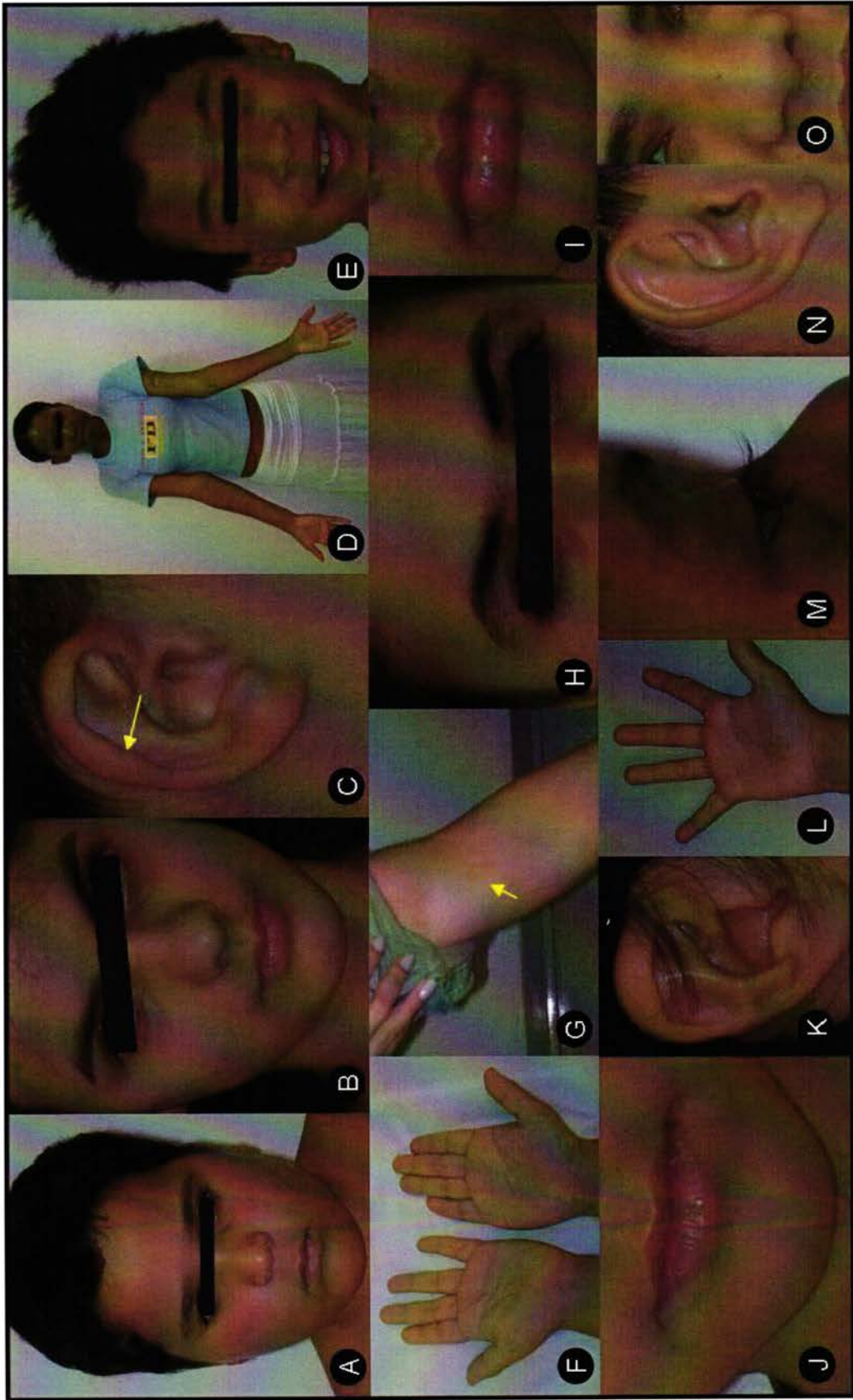
Dos 683 achados físicos investigados (variantes comuns, anomalias menores e anomalias maiores), 191 achados são positivos em nossa casuística (Anexo 4). Estes se distribuem em 83 variantes comuns, 83 anomalias menores e 25 anomalias maiores.

5.7.1 Variantes Comuns

Cerca de dois terços (68,9%) dos pacientes estudados apresentam até 8 variantes comuns. Na Tabela 6, estão discriminadas as variantes comuns com prevalência acima de 8%.

Tabela 6 – Frequência absoluta e relativa das variantes comuns com prevalência acima de 8%.

Variantes Comuns - Achados Físicos	No. Pacientes	%
FACE; ARREDONDADA	70	57.4
CABELO; ESTRUTURA; FINO	58	47.5
PESCOÇO; CURTO	43	35.2
PESCOÇO; LONGO	42	34.4
COTOVELO; VALGO	32	26.2
FILTRO; PROEMINENTE	31	25.4
CABELO; ESTRUTURA; SECO	28	23.0
CÍLIOS; PROEMINENTE	28	23.0
NARIZ; BASE; ALARGADA	24	19.7
DEDOS; CLINODACTILIA	23	18.9
SOBRANCELHA; SINOFRE	22	18.0
LÁBIO INFERIOR; GROSSO	21	17.2
NARIZ; GERAL; COLUMELA CURTA	20	16.4
ORELHA; LOBO; PRESO	20	16.4
PELE; PIGMENTAÇÃO; MANCHA CAFÉ AU LAIT; SOLITÁRIO	18	14.8
LÁBIO SUPERIOR; GROSSO	17	13.9
DENTES; ESPASSADOS	16	13.1
LÁBIO SUPERIOR; FINO	16	13.1
CABELO; CRESCIMENTO; LINHA ANTERIOR BAIXA	15	12.3
DEDOS; "FETAL PADS"	15	12.3
ORELHA; HÉLICE; SOBREDOBRAMENTO	14	11.5
NARIZ; PONTA; BULBOSO	13	10.7
ORELHA; HÉLICE; "DARWIN LUMP"	13	10.7
ABDÔMEN; PROTUBERANTE	12	9.8
ORELHA; HÉLICE; SEM DOBRA	10	8.2



A - face arredondada; pescoço curto. B - ponta nasal bulbosa; columela curta. C - hélice com "Darwin lump". D - cotovelo valgo. E - cabelo com linha anterior baixa. F - clinodactilia. G - mancha "café au lait" solitária. H - lábios superior e inferior grossos; filtro proeminente. J - lábio superior fino. K - ramo vertical de hélice sem dobra. L - dedos com "fetal pads". M - cílios proeminentes. N - orelha lobo preso. O - nariz base alargada.

Figura 2 - Exemplos de variantes comuns encontradas com prevalência superior a 8%.

5.7.2 Anomalias Menores

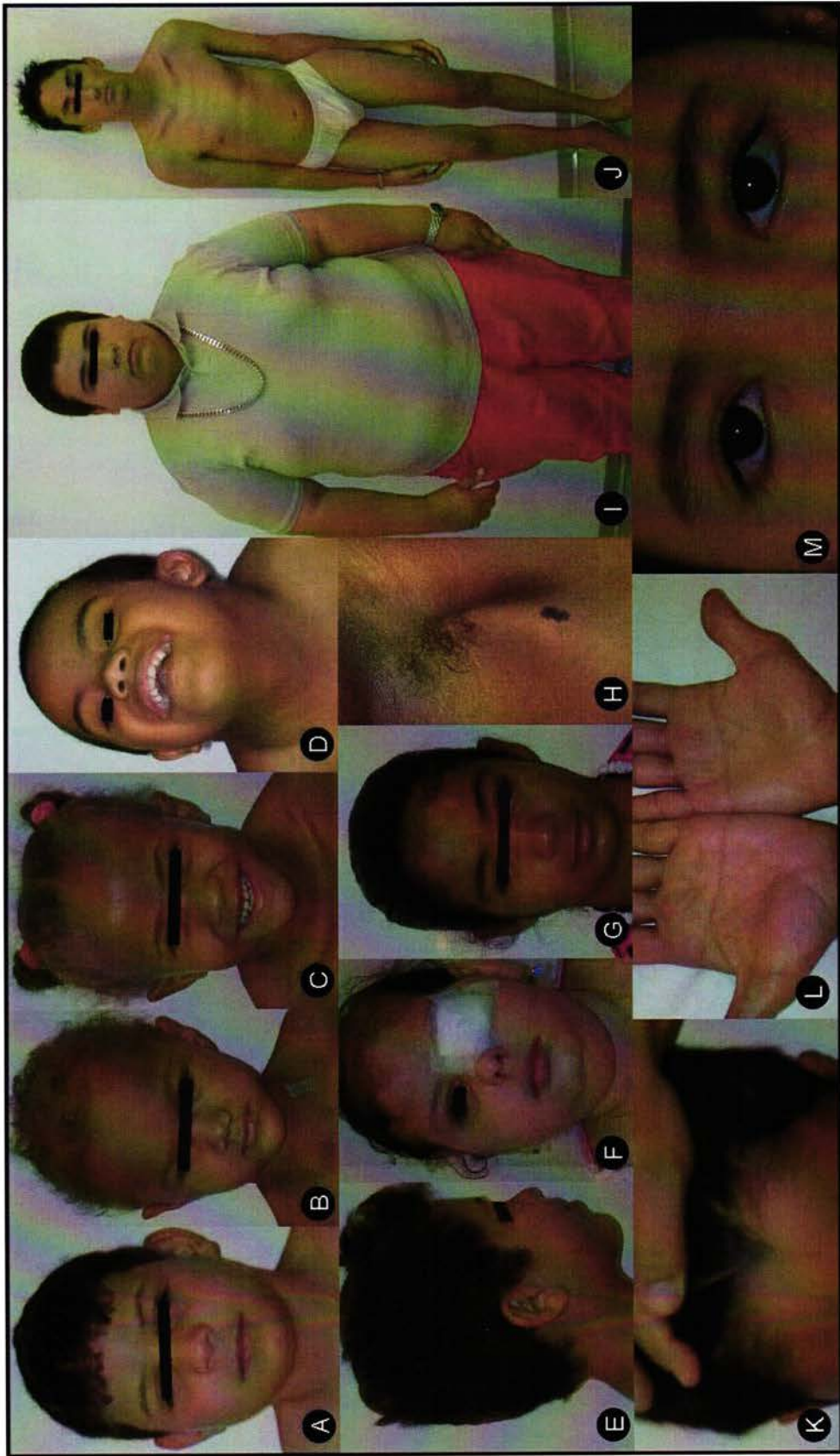
Encontramos 29 casos (23,8%) sem anomalias menores, 26 casos (21,3%) com uma anomalia menor, 26 casos (21,3%) com duas anomalias menores e 20 casos (16,4%) com três anomalias menores. 41 casos (33,6%) apresentam, pelo menos, três anomalias menores ou mais. Dois casos apresentaram 14 anomalias menores.

As anomalias menores com prevalência acima de 4% estão discriminadas na Tabela 7.

A prevalência de uma ou mais anomalia menor foi 76,2% (IC95% [68,68-83,73]), de duas ou mais anomalias foi 54,9% (IC95% [46,09-63,75]), e de três ou mais anomalias foi 33,6% (IC95% [25,22-41,99]).

Tabela 7 – Frequência absoluta e relativa das anomalias menores com prevalência acima de 4%.

Anomalias Menores - Achados Físicos	No. Pacientes	%
CRÂNIO; TAMANHO; MICROCEFALIA	11	9.0
PALATO; ESTREITO	11	9.0
CONSTITUIÇÃO; LONGILÍNEO	9	7.4
CONSTITUIÇÃO; OBESIDADE GENERALIZADA	7	5.7
FACE; TRIANGULAR	7	5.7
FRONTE; PROEMINENTE	7	5.7
NARIZ; PONTE; ACHATADA	7	5.7
CRÂNIO; FORMA; BRAQUICEFALIA	6	4.9
NARIZ; GERAL; PEQUENO	6	4.9
CABELO; CRESCIMENTO; "WIDOWS PEACK"	5	4.1
CRÂNIO; FORMA; MACROCEFALIA	5	4.1
ESTATURA; ALTA PROPORCIONADA	5	4.1
FILTRO; CURTO	5	4.1
FRONTE; BOSSA FRONTAL	5	4.1
NARIZ; SEPTO; ESTREITO	5	4.1
OLHO; DISTÂNICA INTERCANTAL; HIPERTELORISMO	5	4.1
PELE; PIGMENTAÇÃO; NEVUS MÚLTIPLO MAIOR 5MM	5	4.1
PREGA PALMAR; ÚNICA	5	4.1



A - microcefalia. B - face triangular. C - frente proeminente. D - ponte nasal achatada. E - braquicefalia. F - nariz geral pequeno. G - macrocefalia. H - nevus múltiplos. I - obesidade generalizada. J - longilíneo. K - "widow peak" ("bico de viúva"). L - prega palmar única. M - hipertelorismo.

Figura 3 - Exemplos de anomalias menores encontradas com prevalência superior a 4%.

5.7.3 Defeitos Congênitos

Foram identificados 25 defeitos congênitos distintos (Tabela 8), sendo os principais defeitos congênitos encontrados, correspondendo a manchas múltiplas do tipo “café au lait” (4,9%), seguido de escoliose (2,5%) e “tag” unilateral em orelha (2,5%).

Tabela 8 – Frequência absoluta e relativa dos defeitos congênitos encontrados.

Anomalias Maiores - Achados Físicos	No. Pacientes	%
PELE; PIGMENTAÇÃO; MANCHAS CAFÉ AU LAIT; MÚLTIPLO	6	4.9
DORSO; ESCOLIOSE	3	2.5
ORELHA; TAG; UNILATERAL	3	2.5
ARTICULAÇÃO; HIPERMIBILIDADE PQ E GRD ART	2	1.6
DEDOS; ARACNODACTILIA	2	1.6
ESTATURA; BAIXA PROPORCIONADA	2	1.6
OLHO; CONJUNTIVA; NEVUS DE OTA	2	1.6
OLHO; ÍRIS; HETEROCROMIA	2	1.6
ORELHA; HÉLICE; PITS	2	1.6
ORELHA; LOBO; SULCO	2	1.6
ORELHA; PIT; UNILATERAL	2	1.6
PELE; VASCULAR; HEMANGIOMA PLANA	2	1.6
ABDÔMEN; HÉRNIA INGUINAL	1	0.8
BOCA; APARÊNCIA ABERTA	1	0.8
CABELO; PIGMENTAÇÃO; DESPIGMENTAÇÃO ESPARSA	1	0.8
CRÂNIO; FORMA; TRIGONOCEFALIA	1	0.8
GENITAL MASCULINO; PÊNIS HIPOSPADIA	1	0.8
LÍNGUA; SULCO PROEMINENTE	1	0.8
MÚSCULO; AGENESIA ISOLADA	1	0.8
NEUROLOGIA; TREMOR	1	0.8
OLHO; GERAL; MICROFTALMIA	1	0.8
OLHO; GERAL; NISTAGMO	1	0.8
PELE; PIGMENTAÇÃO; ACANTOSE NIGRICANS	1	0.8
PELE; VASCULAR; HEMANGIOMA CAPILAR	1	0.8
TÍBIA; ARQUEADA	1	0.8

A maioria dos pacientes não apresentaram defeitos congênitos (79,5%). Dezesesseis casos (13,1%) são portadores de um único defeito congênito maior; 5 casos (4,1%), de dois defeitos congênitos; 3 casos (2,5%), de três defeitos congênitos; e 1 caso (0,8%), com quatro defeitos congênitos. Quatro casos que apresentaram defeitos congênitos não apresentaram nenhuma anomalia menor. A prevalência de defeitos congênitos corresponde a 20,5% (IC95%[18,08-22,91]).

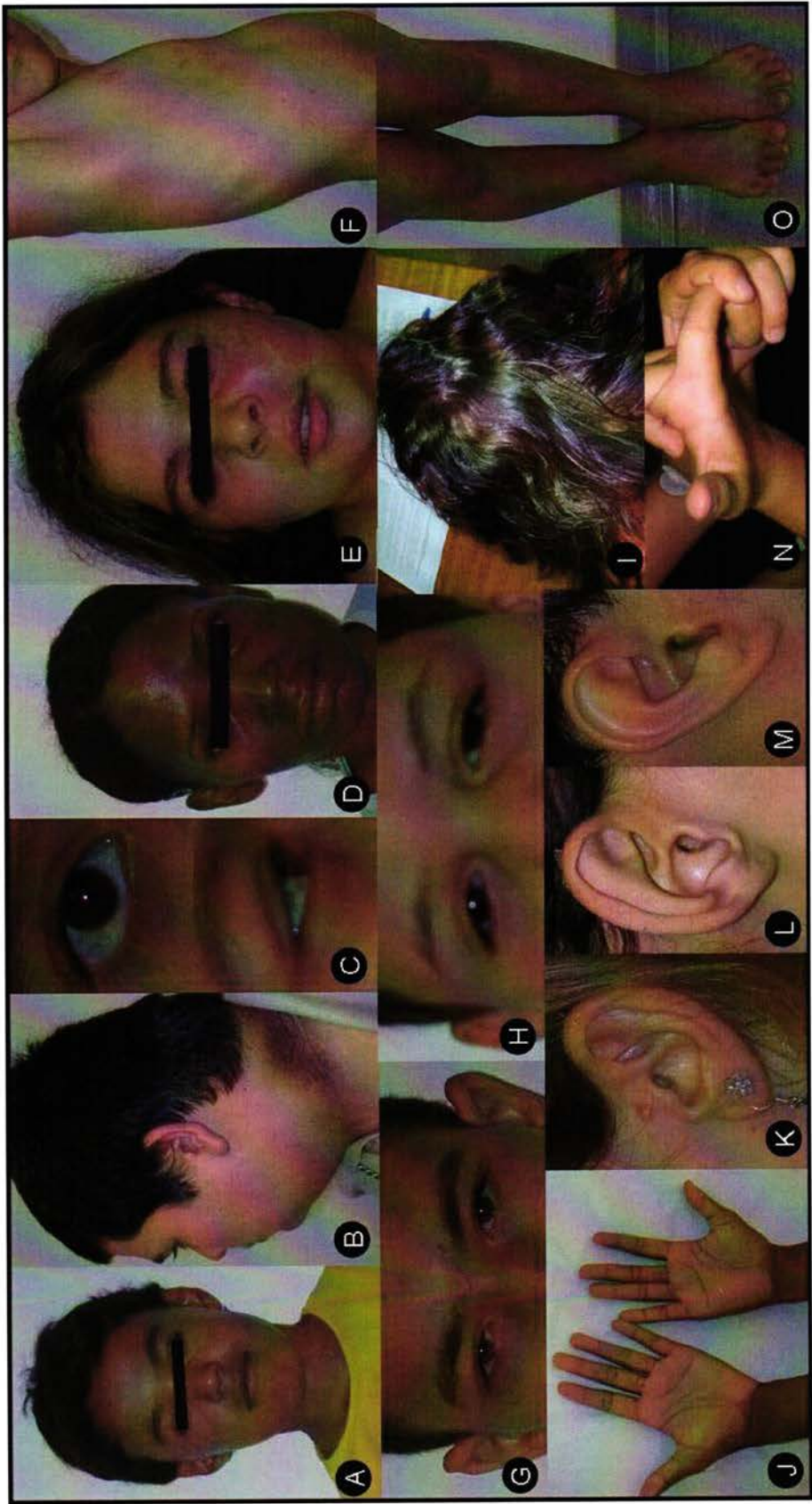


Figura 4 - Exemplos de defeitos congênitos encontrados.

5.7.4 Síndromes Genéticas

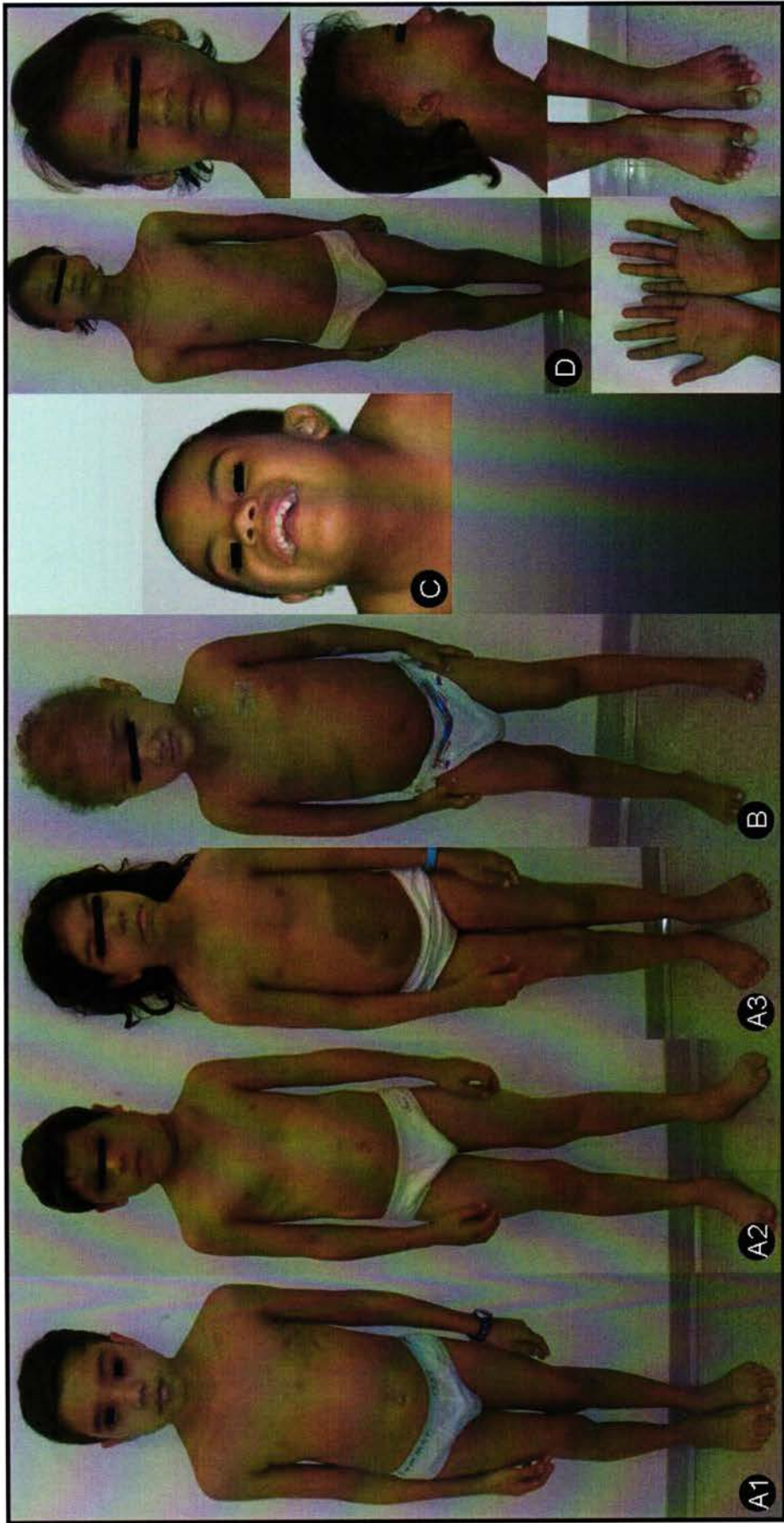
Um paciente é portador de síndrome de Down acompanhado por leucemia mielóide aguda. Este paciente apresentou o maior número de anomalias menores, totalizando 14 anomalias menores.

Três pacientes são portadores de neurofibromatose tipo 1, sendo um deles aquele paciente que apresentou o maior número de defeitos congênitos, totalizando 4 anomalias maiores.

Um paciente apresentou Hemihipertrofia isolada com confirmação após escanometria dos membros inferiores.

Três pacientes com envergadura aumentada foram investigados para síndrome de Marfan, mas, conforme avaliação clínica baseada em protocolo específico para esta síndrome, não obtiveram escore suficiente para confirmar este diagnóstico. Um paciente foi investigado para displasia cleidocranial por apresentar desvio excessivo de escápula, porém o diagnóstico não foi confirmado, pois os achados radiológicos não foram compatíveis.

Outro paciente com número aumentado de anomalias menores com 14 achados físicos desta categoria deveria ser investigado para possível síndrome genética, e necessitaria de exames complementares para confirmação diagnóstica.



A- Neurofibromatose tipo 1; B- Hemihipertrofia Isolada, C- Síndrome de Down, D- Síndrome genética a esclarecer.

Figura 5 - Síndromes genéticas identificadas.

5.7.5 Associações

A ASSOCIAÇÕES ENTRE ANOMALIAS MENORES E DEFEITOS CONGÊNITOS

Houve uma tendência das crianças com maior número de anomalias menores apresentarem defeitos congênitos (Pearson 0,317 e R=0,1) (Figura 6).

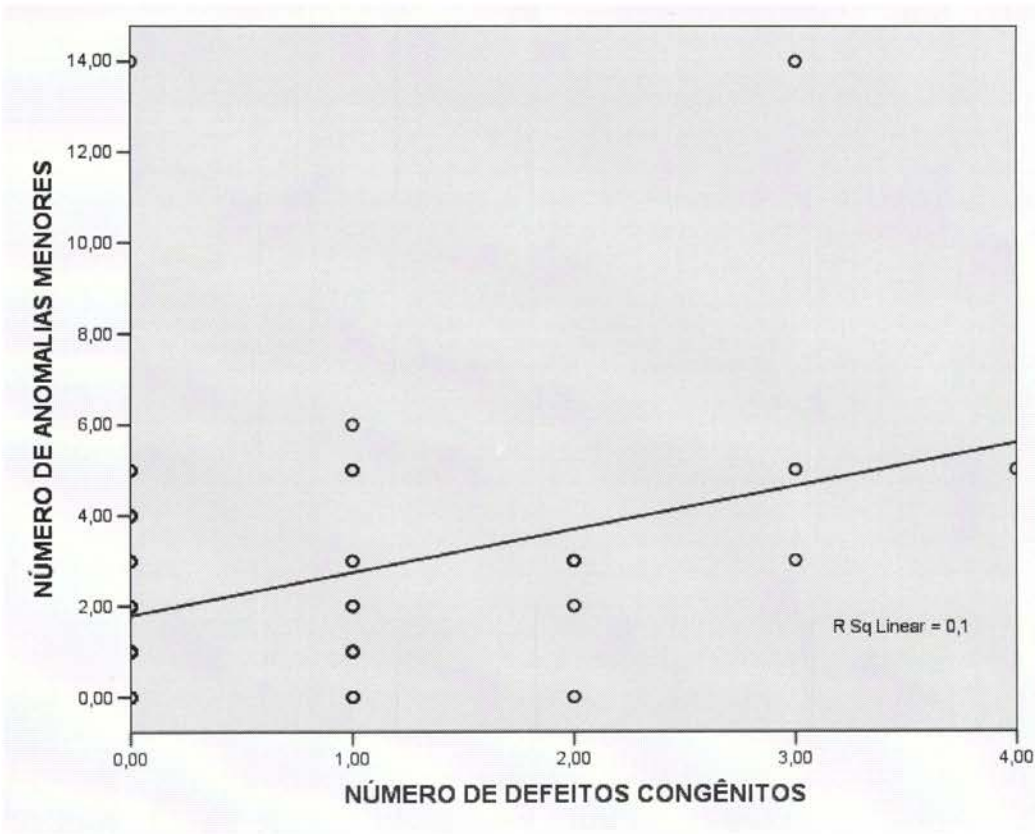


Figura 6 - Gráfico da correlação entre as anomalias menores e defeitos congênitos.

B ASSOCIAÇÕES ENTRE IDADE AO DIAGNÓSTICO E ANOMALIAS MENORES

Houve uma tendência das crianças com maior número de anomalias menores apresentarem menor idade ao diagnóstico (Pearson= -0,163 e R=0,026) (Figura 7).

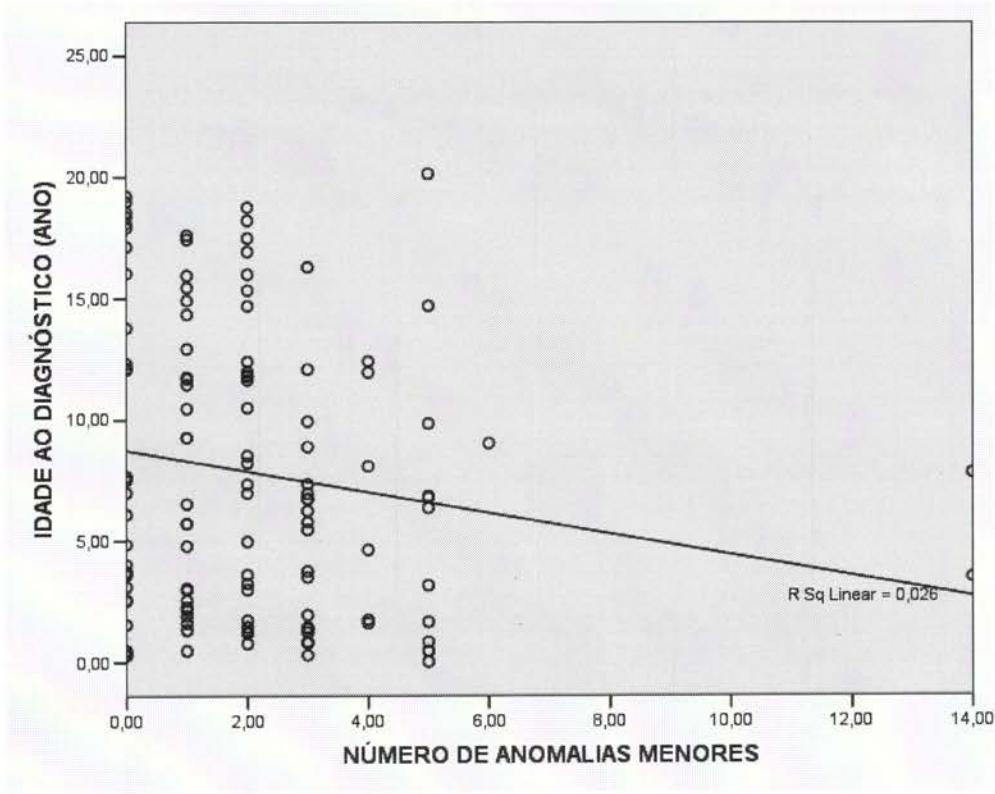


Figura 7 - Gráfico da correlação entre idade ao diagnóstico (em anos) e número de anomalias menores.

C ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTECEDENTES MATERNOS E ACHADOS DISMÓRFICOS

A maioria das crianças de mãe tabagistas apresentaram, pelo menos, uma anomalia menor (81,8%) e um único caso apresentou um defeito congênito. Nenhum caso das mães que foram irradiadas durante a gestação, para fins diagnóstico, tiveram filhos com defeitos congênitos, entretanto, ambos apresentaram cinco achados físicos: microcefalia, braquicefalia, encurtamento de quarto metacarpo, hélice com modelagem alterada e hemangioma plano.

D ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E ANOMALIAS MENORES

Dentre os 41 casos com mais de três anomalias menores, verificamos o único caso de neuroblastoma, um caso de hepatoblastoma entre dois encontrados, três casos de nefroblastoma entre seis, e dois casos de rabdomiossarcoma entre cinco; 45,5% dos casos de tumores de sistema nervoso central, 53% dos casos de retinoblastoma, 37,5% das leucemias mielóides, 33% dos casos de linfoma não Hodgkin, 29% dos casos de linfomas de Hodgkin, e 28,6% dos casos de sarcoma de Ewing.

Dentre os 29 casos que não apresentaram anomalias menores, encontramos: LLA (5), tumores de SNC (3), nefroblastoma (3), tumor de células germinativas (3), osteossarcoma (3), retinoblastoma (2), linfoma não Hodgkin (2), LMA (2), linfoma de Hodgkin (1) rabdomiossarcoma (1),

melanoma (1), mielodisplasia (1), PNET paravertebral (1), e um tumor pélvico de origem neural indiferenciado.

Não houve diferença significativa da prevalência de anomalias menores e defeitos congênitos nos diferentes tipos de neoplasias. Na Figura 8, apresentamos a distribuição das principais anomalias menores e defeitos congênitos nos diferentes tipos de tumores.

ACHADOS DISMÓRFICOS			No. Pacientes	%	NB	MB	HB	RB	TW	RET	EW	OS	LH	LNH	LMA	LLA	SNC	TCG	MISC
ANOMALIAS MENORES																			
CRÂNIO, TAMANHO, MICROCEFALIA	11	9,0			1	1			1	1			1	1	1	3			1
PALATO, ESTREITO	11	9,0		1				3			2	2		2		1			
CONSTITUIÇÃO, LONGILÍNEO	9	7,4	1			1			1				2	2			2		
CONSTITUIÇÃO, OBESIDADE GENERALIZADA	7	5,7	1			1			1				1	1					2
FACE, TRIANGULAR	7	5,7				1		4					1	1					
FRONTE, PROEMINENTE	7	5,7									2	2		1	1	1			
NARIZ, PONTE, ACHATADA	7	5,7		1	1			1	1				1				2		
CRÂNIO, FORMA, BRAQUICEFALIA	8	4,9								2			1				1		2
NARIZ, GERAL, PEQUENO	8	4,9			1			3						1					
CABELO, CRESCIMENTO, "MIDOWS PEAK"	5	4,1						2									2		1
CRÂNIO, FORMA, MACROCEFALIA	5	4,1								2						3			
ESTATURA, ALTA PROPORCIONADA	5	4,1		1				1			1					1			1
FILTRO, CURTO	5	4,1												1	2	1			1
FRONTE, BOSSA FRONTAL	5	4,1				1	2				2								
NARIZ, SEPTO, ESTREITO	5	4,1											1			3	1		
ISTÂNICA INTERCANTAL, HIPERTELORISMO	5	4,1											1		1	2			1
MENTAÇÃO, NEVUS MÚLTIPLO MAIOR 5MM	5	4,1							1	1	1					2			
FREGA PALMAR, ÚNICA	5	4,1		1					1				1				1		1
DEFEITOS CONGÊNITOS																			
MANCHA, MANCHAS CAFÉ AU LAIT, MÚLTIPLO	8	4,9				1						1				2			2
DORSO, ESCOLOSE	3	2,5					1						1						1
ORELHA, TAG, UNILATERAL	3	2,5					1				1						1		

■ -tumores embrionários; ■ -neoplasias hematológicas; NB-Neuroblastoma; MB-Meduloblastoma; HB-Hepatoblastoma; RB-Rabdomiossarcoma; TW- Tumor de Wilms; RET-Retinoblastoma; EW-Sarcoma de Ewing; OS-Osteossarcoma; LH-Linfoma de Hodgkin; LNH- Linfoma não Hodgkin; LNH- Linfoma não Hodgkin; LMA - Leucemia Mielóide Aguda; LLA- Leucemia linfóide aguda; SNC- Sistema nervoso central; MISC- Miscelânea

Figura 8 – Distribuição das principais anomalias menores e defeitos congênitos nos diferentes tipos de tumores.

Fundação Antonio Prudente
Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari
Coordenadora Pós-Graduação

Quando agrupados os tumores de origem embrionários, verificamos menor número de casos sem anomalias menores (18,8%) comparado com os demais tumores (25,6%). Além do mais, os pacientes portadores de tumores embrionários apresentaram significativamente mais de três anomalias menores (50%) quando comparado com os demais pacientes (27,8%) ($p<0,009$) (Figura 9).

Não houve diferença entre a presença de anomalias menores ou não quando comparamos tumores hematológicos com os demais ($p=0,5$).

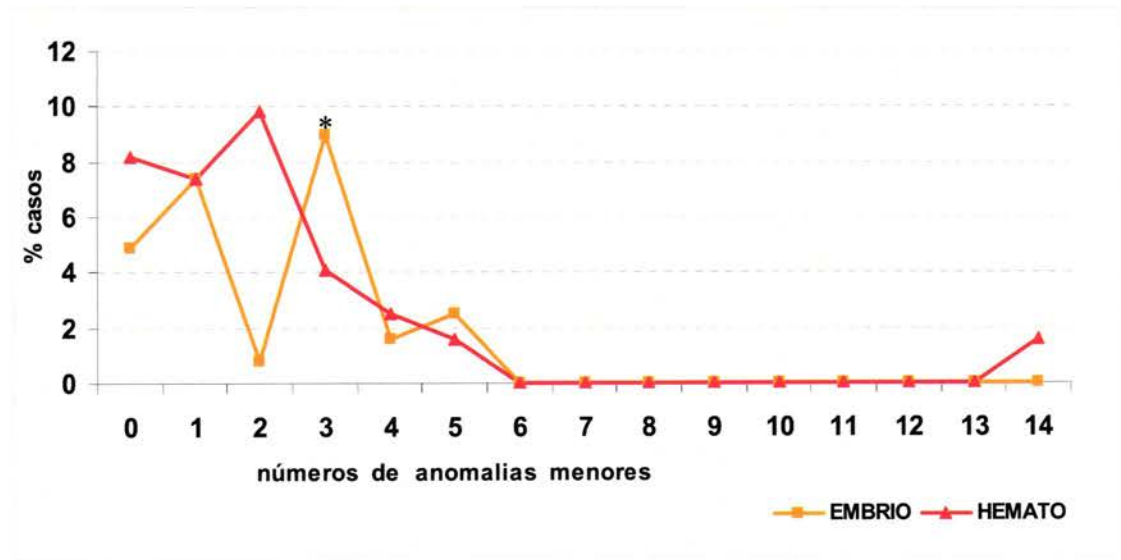


Figura 9 - Gráfico da frequência relativa das anomalias menores nos grupos de tumores embrionários e neoplasia hematológica (* $p<0,009$).

E ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPO DE NEOPLASIA E DEFEITOS CONGÊNITOS

Não houve diferença entre a presença ou não de defeitos congênitos nos diferentes tipos de neoplasia, nem quando agrupamos nos grupos embrionários e hematológicos. Dos 25 casos com pelo menos uma anomalia maior, os tumores encontrados foram: nefroblastoma (2/4), osteossarcoma (1/10), sarcoma de Ewing (2/7), linfoma não Hodgkin (1/9), linfoma de hodgkin (2/7), LLA (5/19), LMA (2/8), retinoblastoma (2/17), tumores de SNC (2/11), dois casos de neurofibromatose tipo1, um sarcoma intramuscular, um melanoma, um hemangioma, um tumor de origem neural indiferenciado, e miscelânea (6/15).

“A verdade é que sempre tento escrever da maneira mais desapaixonada possível, pois sei que cabeça quente, idéias claras e boa prosa são incompatíveis, embora saiba também que nem sempre consigo fazê-lo”.

Mario Vargas Llosa, *Cartas a um jovem escritor* (1936).

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Não somente os métodos de estudos em embriologia, assim como a compreensão que temos das ciências foram totalmente redirecionadas devido ao progresso da genética molecular, estabelecendo-se novo paradigma. Entretanto, as informações acumulam-se de maneira vertiginosa, evidenciando uma complexidade rapidamente crescente. A “esperança naive” para alguns de explicar os mistérios dos mecanismos do desenvolvimento embrionário ainda não foi concretizada. Verifica-se, no entanto, que adentramos no campo de um novo conhecimento que permite progressivamente constituir um quebra-cabeça cuja complexidade permanece imensa (ROUX 1993). Assim, segundo OPITZ (2006), não há nada que possa ocorrer durante o desenvolvimento normal ou anormal que a evolução não tenha possibilitado. Portanto, a biologia do desenvolvimento à luz da genética molecular assume o papel da embriologia moderna, buscando determinar e explicar a regulação gênica e o desenvolvimento fetal, assim esclarecendo os mecanismos envolvidos durante a blastogênese, organogênese e fenogênese.

Em seu manuscrito intitulado “Diálogo celular na organogênese”, GILBERT (1996) se esforça em demonstrar como os biólogos moleculares procuram determinar vias sinalizadoras moleculares, seus receptores e respectivos genes, permitindo que as células comuniquem entre si e coordenem o processo do desenvolvimento. Segundo este autor, a Biologia

oscila entre dois pólos: o pólo Aristotélico da distinção individual e o pólo Platônico de uma unidade subjacente.

Portanto, a pesquisa em embriologia e em câncer são disciplinas eminentemente aristotélicas: cada organismo se desenvolve diferentemente dos demais, cada órgão se desenvolve de maneira distinta e cada órgão pode formar seu próprio e específico tipo de tumor.

No entanto, recentemente, convergências entre estas duas áreas vêm surgindo. Consta que muitas das vias sinalizadoras moleculares descritas estão envolvidas em mecanismos morfogênicos comuns, assim a formação de diferentes órgãos estaria regulado por vias moleculares semelhantes. Ademais, estas vias moleculares também estão envolvidas na tumorigênese. Parece, a princípio, que os estudos de biologia do desenvolvimento e de oncologia básica apresentam unidade subjacente comum quanto às características das vias genéticas participantes, orientando os presentes estudos destas áreas para uma visão mais platônica de unificação.

Antes do advento da genética molecular, Nicholson (1931), segundo WILLIS (1962, p.422), chamou a atenção para a semelhança histológica do tumor de Wilms ou nefroblastoma com o rim fetal, oferecendo um exemplo contundente da relação entre a embriogênese anormal e o câncer. WILLIS (1962), em seu livro "The borderline of embryology and pathology" reconhece, a respeito dos tumores embrionários, que estes "tumores diferem fundamentalmente, tanto na etiologia quanto na estrutura, dos mais comuns tumores adquiridos em tecidos maduros do adulto". Além do mais, este autor

ressalta e acentua que estes tumores são “*ab initio* malformações neoplásicas”, pois se formam durante o processo intrínseco do tecido em desenvolvimento. O nefroblastoma não consiste nem em um tumor adquirido em rim com desenvolvimento prévio normal, nem em um rim previamente malformado. Mas, de fato, este consiste na porção neoplásica do próprio blastema renal.

A partir da revisão da literatura científica, verificam-se inúmeras tentativas no âmbito clínico, inclusive deste estudo, em avaliar possíveis associações entre o câncer na infância e a presença de defeitos congênitos e variantes menores, possibilitando a identificação de genes envolvidos em ambos os processos: tumorigênese e morfogênese. MILLER (1966) ressalta que uma comunidade exposta a agentes tanto teratogênico quanto oncogênico deveria evidenciar ao longo do tempo aumento de malformações entre aqueles expostos *in utero* e aumento de neoplasias entre aqueles expostos em qualquer momento após o nascimento. Exemplifica com o aumento de microcefalia e leucemia após o advento da bomba-atômica de Hiroshima. Conclui que indivíduos portadores de neoplasia e defeitos congênitos devam ser investigados para etiologia comum e que maior número de estudos em famílias e na comunidade devam ser realizados.

Embora o reconhecimento da associação entre achados dismórficos e câncer pediátrico tem uma importância no aconselhamento genético e na detecção de síndromes genéticas de susceptibilidade a neoplasias, algumas limitações devem ser consideradas como colocou MEHES et al. (1985). Crianças, com malformações maiores, têm prognóstico reservado, podem

falecer antes do desenvolvimento da neoplasia. Além do mais, as malformações renais ou de sistema nervoso central são freqüentemente diagnosticado somente no momento da detecção do câncer. E também, lesões incipientes neoplásicas, tais como neuroblastoma *in situ* e nefroblastomatose podem regredir espontaneamente em crianças malformadas (MEHES et al. 1985).

Assim, a investigação de anomalias menores, cuja detecção se faz no exame físico externo pode servir como indicador de um possível distúrbio da organogênese de forma ampla. Algumas malformações menores e anomalias menores seriam consideradas achados “sentinelas” (“warning sentinel”) que dentro de um sistema de vigilância bem estabelecido poderiam contribuir na detecção de malformações maiores e de agentes teratogênicos (BADER et al. 2004). Em sua revisão, FRÍAS e CAREY (1996) listaram estudos, correlacionando achados dismórficos em diferentes distúrbios específicos, tais como deficiência mental, paralisia cerebral e distúrbios do comportamento. Da mesma maneira, estes achados seriam sentinelas na detecção de neoplasia na infância.

Por serem consideradas um defeito da organogênese e da fenogênese os erros menores de morfogênese, por vezes, são valorizados como efeito pleiotrópico de uma síndrome ou o espectro mais brando da expressividade de uma doença genética. Portanto, alguns aspectos na análise das anormalidades fenotípicas devem ser estabelecidos. A freqüência de anomalias menores em diferentes estudos varia e depende de vários fatores. A idade da população estudada é importante. Algumas

anomalias menores não são detectadas ao nascimento, e outras podem ter seu diagnóstico super valorizado nos primeiros meses de vida. Manchas “café au lait” podem ter origem prenatal, mas não são evidenciadas antes de certo tempo após o nascimento. O palato arqueado é mais freqüente em crianças do que nos recém-nascidos. O epicanto pode regredir com o crescimento da ponte nasal (FRÍAS e CAREY 1996). Os estudos de anomalias menores podem variar conforme o grupo racial / étnico. Sulco sacral é mais freqüente em brancos, enquanto calcanhar proeminente é mais freqüente em não brancos. LEPPIG et al. (1987), ao compararem seus resultados com outros estudos notaram que, embora tenham englobados na maioria indivíduos brancos, a freqüência de alguns achados varia de uma região ou país. A alta miscigenação da nossa população dificulta muito a caracterização e distinção entre as anomalias menores e variantes comuns.

Existiram também diferenças entre os sexos, pois existe um excesso de crianças do sexo masculino entre as crianças com malformações maiores (FRÍAS e CAREY 1996). Algumas anomalias como, por exemplo, braquidactilia e clinodactilia, podem ter padrão de herança e estarem presentes em outros membros da família. O exame de familiares é importante na distinção das anomalias menores e variantes comuns, pois a avaliação dos membros da família pelo exame físico ou análise de fotografias, embora consuma muito tempo, permite considerar se determinado achado é “contínuo” ou “descontínuo”, assim valorizando-o ou não. Portanto, este achado dismórfico deve ser valorizado (OPITZ 2000). Outras anomalias são mais freqüentes após efeitos teratogênicos durante a

gestação ou em crianças concebidas por técnicas artificiais de reprodução assistida (MEHES 1986; BADER et al. 2004).

Devido a isso, durante anamnese, obtivemos dados demográficos, e dados sobre a história familiar, antecedentes maternos e perinatais com o intuito de identificar possíveis fatores que possam ter influenciado na presença de achados dismórficos das crianças estudadas.

Na cohort de AGHA et al. (2005), 23,7% das crianças com malformações foram diagnosticadas com câncer no primeiro ano de vida, significativamente maior (8,2%) que as crianças sem malformações. A idade média ao diagnóstico nas crianças sem malformações foi de 1,3 anos superior aos das crianças com malformações (5,9 anos de idade x 4,6 anos de idade). Entretanto, vale lembrar considerações sobre possível viés citado por ALTMANN et al. (1998), em seu estudo, do maior registro do diagnóstico de malformações em crianças com doenças graves como o câncer. Verificamos uma tendência das crianças com maior número de anomalias menores terem idade ao diagnóstico menor, embora uma correlação significativa não tenha sido comprovada. Em estudo brasileiro, FRANCO et al. (1991) também observaram que crianças com câncer, portadoras de defeitos congênitos, foram diagnosticadas em idade mais avançada da esperada. Postularam que possivelmente tratou-se de “efeito de desensibilização” dos pais diante da gravidade da doença, além de haver implicações do nível socioeconômico baixo das famílias.

Em duas famílias, verificamos presença de ocorrência da mesma neoplasia em primos-irmãos do probando: tumor de Wilms e linfoma não

Hodgkin. Evidências de agregação familiar de linfoma não Hodgkin já foram descritas. Em estudo baseado em um registro de câncer na Suécia, ALTIERI et al. (2005) verificaram risco aumentado de linfoma não Hodgkin em parentes de portadores de Linfoma de Hodgkin com risco maior no sexo feminino e na irmandade. Aproximadamente, 2% dos casos de tumor de Wilms apresentam um componente familiar. Em geral, os casos familiares têm início mais cedo e frequência aumentada de doença bilateral. Dois genes foram localizados nestes casos: *FWT1* e *FWT2* (RUTHESHOUSER e HUFF 2004). Observamos dois casos em que na irmandade havia portadores de malformações: uma criança com neurofibromatose, com uma irmã com anomalia do trato urinário, e um menino com leucemia mielóide aguda, com um irmão falecido portador de cromossomopatia (deleção 18p). MANN et al. (1993) revisaram heredogramas com padrões familiares de malformação e câncer. Os de interesse incluíam: um menino com carcinoma colorectal em família com disgenesia gonadal XY ligado ao X; vários casos de defeitos do fechamento neural na família de um menino com “síndrome de Goldenhar” (espectro óculo-aurículo vertebral) e leucemia linfoblástica, e uma família com indivíduos portadores de rins policísticos, neurofibromatose, tumor cerebelar e displasia fronto-nasal de um menino com teratoma. MEHES et al. (1985) examinaram 81 irmãos de pacientes com câncer e identificaram dois casos de duplicação renal e ureteral, além de um caso de atresia intestinal.

Em relação à possível ação teratogênica, nossos dados não mostraram associações significativas, mas merecem ser citados. A maioria

das crianças de mãe tabagistas apresentaram, pelo menos, uma anomalia menor. MEHES e PEJTSIK (1990) investigaram a presença de anomalias menores em 60 crianças, filhos de mães tabagistas, procurando determinar diferenças na prevalência de 54 anomalias menores e 31 parâmetros antropométricos. Não houve diferenças significativas quando comparado com o grupo-controle.

Os dois casos – cujas mães foram expostas à irradiação durante no primeiro trimestre do período gestacional para fins de diagnóstico – apresentaram cinco achados físicos: microcefalia, braquicefalia, encurtamento de quarto metacarpo, hélice com modelagem alterada, hemangioma plano. Segundo orientações da *International Commission on Radiological Protection (ICRP)*, doses prenatais para a maioria dos procedimentos diagnóstico não apresentariam risco mensurável aumentado de morte perinatal, malformação ou deficiência mental. Sabemos que tanto a morte celular quanto a indução de neoplasia pode resultar da irradiação intra-útero, tais como morte fetal, defeitos congênitos de sistema nervoso central, catarata, déficit de crescimento, e outras malformações. Para efeitos teratogênicos, doses baixas para fins de diagnóstico não devem preocupar. A exposição de 50 mGy é a máxima permitida para gestantes. O risco geral de malformações e câncer para fetos expostos intra-útero durante os primeiros 4 meses de gravidez se encontra entre 0 a 1 caso por 1000 irradiados com 10 mGy (VALENTIN 2000).

Na nossa casuística, não houve relato de uso de técnicas de reprodução assistida, tais como a fertilização *in vitro* e a injeção

intracitoplasmática de espermátócitos. Evidências emergem na literatura de incidência aumentada de defeitos congênitos, anomalias cromossômicas, seqüelas neurológicas, baixo peso ao nascimento e doenças por mecanismo de *imprinting* em crianças concebidas por meio destas técnicas. Existe uma preocupação crescente em países em que estas técnicas já são amplamente utilizadas, assim há um interesse em verificar possíveis associações com achados dismórficos (Merks comunicação pessoal). MERLOB et al. (2005) verificaram, em dois períodos de estudo, o aumento de anomalias maiores em crianças concebidas por meio de técnicas assistidas de reprodução, caracterizado por incidência de 9,0% quando comparado com 5,31% na população controle, independentemente do tipo de técnica utilizada ($p < 0,0001$). Ademais, houve maior incidência neste grupo de crianças com síndromes de predisposição a tumores por mecanismo de *imprinting*, tais como a síndrome de Beckwith-Wiedemann. BRUINSMA et al. (2000) verificaram incidência aumentada de câncer em crianças concebidas mediante técnicas artificiais. Um estudo de meta-análise da incidência de câncer neste grupo de crianças também confirmou os resultados anteriores, incluindo uma experiência nacional (ODONE-FILHO et al. 2002; RAIMONDI et al. 2005).

Quando comparamos nossos resultados com outros estudos, verificamos uma alta prevalência de anomalias menores encontradas na população deste estudo: 76,2% pelo menos uma anomalia menor vs 69% (MEHES et al. 1985) vs 55,1% (MERKS et al. 2004) vs 32% (KOBAYASHI et al. 1968). Entretanto, nossos resultados são inferiores aos de MEHES et al.

(1998) 82% e de ROGANOVIC et al. (2002) 86%, lembrando que os pacientes destes dois últimos estudos eram somente portadores de neoplasias hematológicas.

LEPPIG et al. (1987) enumeram quatro possibilidades que podem ter influenciado nossos resultados, pois também encontraram prevalência superior a estudos realizados previamente: a) diferença de definição entre anomalia menor e anomalia maior; b) maior número de achados dismórficos avaliados; c) a presença de maior número de crianças com malformações menores tende a detectar maior número de anomalias menores menos significantes, e d) o uso de protocolo durante o exame como guia permite maior atenção do examinador. Denominamos estes como os “4 argumentos de LEPPIG”: “Das diferenças conceituais”, “Do número de achados”, “Dos defeitos congênitos” e “Do exame físico”; e, a seguir, discutir-los-emos.

“Das diferenças conceituais”

Salientamos anteriormente que as diferenças de terminologia utilizadas (Figura 1, p.15) em diversos estudos dificultam a comparação dos resultados. A maioria dos pacientes, neste estudo, não apresentaram defeitos congênitos (79,5%). A prevalência destes defeitos correspondeu a 20,5%. Os defeitos congênitos avaliados neste estudo durante exame físico externo pertence à categoria dos erros menores de morfogênese e constituem, em outros estudos, o grupo de malformações menores (MERKS et al. 2005a, 2003). MEHES et al. (1985) agrupam estas malformações

menores no grupo das anomalias menores, dificultando a comparação com nossos resultados.

MERKS et al. (2003, 2004) definiram anomalia menor baseados na prevalência, como visto anteriormente. Baseados no impacto clínico, MARDEN et al. (1964), arbitrariamente, definem anomalia menor. Portanto, achados dismórficos tais como o tag auricular cuja prevalência corresponde a 5-10/1000 na população geral é definido por MERKS et al. (2003, 2004) como defeito congênito, entretanto é considerado por MARDEN et al. (1964) como anomalia menor. Assim, existe discrepância de classificação entre os diversos estudos, dificultando a comparação dos dados. No entanto, MERKS et al. (2004) utilizam os resultados de MARDEN et al. (1964) como referência populacional. Além do mais, MERKS et al. (2004) comparam o grupo de defeitos congênitos com o grupo de anomalia maior do estudo de MARDEN et al. (1964), sendo que, no primeiro, o grupo dos defeitos congênitos engloba malformações maiores e menores, no segundo, somente malformações maiores são consideradas. MERKS et al. (2004) encontraram 3,1% de malformações maiores, embora não especifiquem quais. Em nosso estudo, utilizamos a definição de MERKS et al. (2003) de defeitos congênitos e incluímos as malformações menores. Não está claro se os defeitos congênitos considerados malformações menores sem impacto foram descartados ou não na análise final de MERKS et al. (2004).

“Do número de achados físicos”

A lista de anomalias menores utilizada neste estudo é igual ao do estudo de MERKS et al. (2003, 2004), constituída por 683 achados dismórficos superior ao do estudo de MEHES et al. (1985), listando 57 achados dismórficos e de LEPPIG et al. (1987), constituída por 114 achados dismórficos. Não há dados no estudo de KOBAYASHI et al. (1968) sobre a lista de anomalias menores avaliada, no entanto, MEHES et al. (1985) supõem que esta teria menor número de achados dismórficos que a dele.

Dos estudos em recém-nascidos, LEPPIG et al. (1987) avaliaram maior número, correspondendo a 114 achados dismórficos; e MARDEN et al. (1964), 62 anomalias menores.

“Dos defeitos congênitos”

A alta prevalência de defeitos congênitos de nossa casuística pode ter influenciado o examinador no sentido de atentar acerca de anomalias menores de diagnóstico mais difícil. MARDEN et al. (1964) verificaram que crianças com três ou mais anomalias menores estariam em risco aumentado para malformações maiores (90% dos casos). Dados inferiores foram encontrados por LEPPIG et al. (1987) e MEHES et al. (1973): 19,6% e 26%, respectivamente. Ademais crianças com uma malformação maior seriam portadoras de, pelo menos, uma anomalia menor (43,3% a 62,3%), quando comparado com crianças sem malformações (LEPPIG et al. 1987). Esta tendência pode ser observada em nosso estudo: quanto maior o número de anomalias menores, maior o número de defeitos congênitos. Entretanto, não

houve correlação significativa entre o número de anomalias menores e defeitos congênitos.

“Do exame físico”

Nosso estudo se assemelha ao de MEHES et al. (1985) em relação à obtenção de medidas antropométricas para aquelas anomalias mensuráveis, tais como peso, estatura, perímetro cefálico, índice cefálico, distância intercantal e medida da mão. Não temos estes dados nos estudos de KOBAYASHI et al. (1968) e MERKS et al. (2004). Mas, em estudo, posterior (MERKS et al. 2006) incluíram medidas objetivas para avaliação de parâmetros mensuráveis. Reforçamos, portanto, como enfatiza HALL (1993) de que “não se faz julgamento clínico de parâmetros mensuráveis sem medidos”. Cuidados devem ser tomados durante o exame físico, pois muitas das observações do “*gestalt*” estão influenciadas pela anatomia envoltória ou adjacente à área observada e pode provocar incorreções no diagnóstico. Por exemplo, o hipertelorismo pode ser considerado incorretamente em pacientes com ponte nasal achatada.

Nenhum estudo de avaliação de anomalia menor fez uso de protocolo durante o exame, exceto LEPPIG et al. (1987) e este presente estudo. Não temos esta informação no estudo de MERKS et al. (2004).

O tipo de examinador também foi distinto: dois examinadores, sendo um estudante de medicina e um ortopedista (MARDEN et al. 1964), um examinador, estudante de medicina (LEPPIG et al. 1987); a maioria examinada por um examinador pediatra, “com larga experiência em anomalias menores” (MEHES et al. 1985); um examinador oncologista

pediatra, previamente treinado por geneticista, cujo estudo foi submetido a teste-piloto para avaliar diferenças inter-observadores (MERKS et al. 2004), e, no presente estudo, um examinador geneticista clínico (BH).

Ressaltamos que o examinador deve estar familiarizado com as anomalias menores, sobretudo em considerar variações existentes nas diferentes faixas etárias e nos grupos étnicos. Além disso, alguns achados físicos podem ter padrão hereditário, embora nem todos os pacientes estavam acompanhados dos pais para melhor avaliação da família.

MERKS et al. (2006) definem algumas variantes menores, idade-dependente, quando comparam seus resultados em escolares com aqueles de estudos em recém-nascidos (MARDEN et al. 1964; LEPPIG et al. 1987): saliência supra-orbitária hiperplásica, nariz alargado, ponte nasal proeminente, epicanto e machas “café au lait”. Segundo este autor, a prevalência de uma mesma anomalia pode variar com a idade, durante a puberdade e na idade adulta. Nossa casuística é composta principalmente de crianças acima de 5 anos. Um terço dos pacientes que examinamos já atingiram a puberdade. Estes dados etários devem ser considerados.

A seguir, faremos considerações adicionais aos “4 argumentos de LEPPIG”, como fatores que acreditamos terem influenciado as diferenças deste estudo com os resultados de MEHES et al. (1985) e MERKS et al. (2004). Todos os casos foram reavaliados junto ao oncologista pediátrico (BDC) sobre a possibilidade de achados físicos serem consequência de efeitos secundários do tratamento oncológico, pois a maioria dos pacientes estavam fora de tratamento.

Não é tarefa fácil excluir a presença de determinado achado dismórfico baseado na possibilidade destes serem consequência de efeitos tardios do tratamento oncológico. Esta decisão pode, por vezes, ser arbitrária. Notamos que três pacientes com astrocitoma pilocítico apresentaram microcefalia, sendo dois deles submetidos a tratamento radioterápico. Assim, déficit estatural (VILELA e VIANA 2007), obesidade (ROGERS et al. 2005), escoliose (PAULINO et al. 2007), alopecia entre outras alterações podem ser consequência do tratamento. Os casos que efetivamente comprovamos que fossem consequentes a efeitos colaterais foram excluídos da análise.

Podemos estabelecer comparações com o estudo de MERKS et al. (2004), pois nosso protocolo é o mesmo (MERKS et al. 2003). Entre as anomalias menores encontradas mais prevalentes nos nossos casos, quatro anomalias foram semelhantes às encontradas como mais prevalentes por MERKS et al. (2004), quem as detectou como sendo as 27 mais freqüentes em seu estudo: nevi múltiplos com 4,1% em nosso estudo vs 11,5% em MERKS et al. (2004), prega palmar única (4,1% vs 8,0%), hipertelorismo (4,15 vs 4,4%), ponte nasal achatada (5,7% vs 11,2%). Nota-se que, embora MERKS et al. (2004) encontraram menor prevalência de anomalias menores como um todo, as prevalências individuais de cada anomalia menor são superiores às nossas. Não é possível avaliar toda a lista de anomalias que eles identificaram por não termos estes dados em seu manuscrito. No entanto, supomos que MERKS et al. (2004) devam ter encontrado um número menor de anomalias distintas individualmente. Das 83 diferentes

anomalias menores que detectamos, somente nove, dentre elas, têm prevalência superior a 4%, sendo as demais com prevalência igual ou inferior a 4%, como esperado por definição. Portanto, detectamos provavelmente uma gama maior de anomalias menores em nossa população. Maior variabilidade de anomalias detectadas pode significar que um número superior de anomalias menores mais sutis e difíceis de serem encontradas foram diagnosticadas em nossa casuística.

Pela análise descritiva da distribuição dos principais achados dismórficos encontrados segundo o tipo de tumores, notamos que o maior número por indivíduo de anomalias menores no grupo de tumores embrionários se deve, provavelmente, ao grupo do retinoblastoma que compõe cerca de 14% da nossa casuística. Verificamos também que o maior número de indivíduo com duas anomalias menores pertencem ao grupo das neoplasias hematológicas.

Nossa casuística é semelhante a do estudo de MEHES et al. (1985), correspondendo a 106 crianças avaliadas. Embora sua lista de achados físicos (57) seja inferior à que utilizamos, podemos comparar isoladamente nossos achados com aqueles que constam na lista de MEHES et al. (1985): o achado físico de valgismo cubital ocorreu em 32 casos em nossa casuística vs um caso no estudo de MEHES et al. (1985); clinodactilia (23 vs 9), lábio superior grosso (17 vs 2), lábio superior fino (16 vs 4), sobredobrimento de hélice (14 vs 5), palato estreito (11 vs 5), hélice sem dobra (10 vs 4), ponte nasal alargada (8 vs 1), fronte proeminente (7 vs 0), epicanto (2 vs 11), nevi múltiplos (5 vs 2), braquicefalia (6 vs 1), manchas

“café au lait”(6 vs 2), hipertelorismo (5 vs 6), prega palmar única (5 vs 3), orelha baixa implantada (4 vs 5), aumento entre halux e segundo artelho (3 vs 4), fenda palpebral oblíqua para baixo (3 vs 4), fenda palpebral oblíqua para cima (3 vs 6), tag auricular (3 vs 0), prega palmar de Sidney (3 vs 15), pit auricular (2 vs 0), hemangioma (3 vs 0), diátese do músculo reto abdominal (1 vs 0), hérnia inguinal (1 vs 1), hipotelorismo (1 vs 2) e prega plantar profunda (1 vs 3). Este estudo também identificou uma alta prevalência de anomalias menores (69,2%) assim como nosso estudo. Achados dismórficos, cujo parâmetro são mensuráveis, mostraram freqüências semelhantes, como, por exemplo, hipertelorismo e hipotelorismo. Outros se mostraram em número muito aumentado, como o cúbito valgo, e pode ter sido superestimado pelo examinador.

Na avaliação da alta prevalência de anomalias menores deste estudo, quando comparado com os estudos de MEHES et al. (1985) e MERKS et al., (2004) temos como fatores que possam ter influenciado nos resultados:

- a) a presença de maior número de crianças com defeitos congênitos favorece a detecção de maior número de anomalias menores mais sutis e/ou difíceis ao diagnóstico;
 - b) a maior variabilidade de anomalias menores;
 - c) a obtenção de dados antropométricos em parâmetros mensuráveis;
 - d) o uso de protocolo, orientando o exame físico, sobretudo diante da lista extensa dos achados dismórficos avaliados;
 - e) a especialidade do examinador e a experiência na área de genética clínica;
-

- f) a avaliação cuidadosa destes achados diante da possibilidade de serem conseqüentes a efeitos secundários das modalidades terapêuticas oncológicas.

No estudo de MEHES et al. (1985) nenhuma associação foi estabelecida entre uma determinada anomalia menor e um tipo específico de neoplasia. A presença de anomalia menor como a prega palmar de transição de Sidney foi significativamente mais freqüente em pacientes com tumores sólidos. Do ponto de vista quantitativo, pacientes com leucemias apresentaram 1,20 anomalias menores por indivíduo; aqueles com tumores sólidos 1,34, e no total das crianças avaliadas, detectou-se 1,28 anomalias por indivíduo. O autor nota que as crianças com linfoma de Hodgkin apresentaram o maior número de anomalias menores por indivíduos (2,25). Por outro lado, MERKS et al. (2004) postulam que existem padrões específicos de anormalidades fenotípicas para determinado tumor. Na leucemia aguda linfoblástica, obteve alta prevalência de blefarofimose (12,6%), epicanto (10,5%), nevi múltiplos (13,7%), hipermobilidade articular de grandes articulações (9,5%), retro/micrognatia (8,9%) e alterações de pregas palmares (8,9%). Este também definiu um espectro de anormalidades fenotípicas para as crianças portadoras de rabdomiossarcoma: fronte proeminente, hipertelorismo, implantação fundo dos olhos, lábio superior fino, assimetria de membros inferiores, manchas "café au lait", alta estatura, microcefalia, perfil nasal côncavo, lábio inferior fino e palato estreito. Dos 87 pacientes com rabdomiossarcoma, 24,1%

apresentaram duas ou mais anormalidades fenotípicas pertencente a este espectro. Baseado neste espectro de anormalidade fenotípicas, dentro de nossa população de crianças com rabdomiossarcoma (5 casos), detectamos: alta estatura (1 caso), implantação fundo dos olhos (1 caso), mancha “café au lait” solitária (2 casos) e microcefalia (1 caso com plagiocefalia), (Anexo 5).

Não encontramos prevalência aumentada significativa de anomalias menores e defeitos congênitos em um determinado tipo de neoplasia. No entanto, quando agrupados os pacientes com tumores embrionários, estes mostraram prevalência significativamente maior de anomalias menores quando comparados com os demais grupos de tumores.

Estudo de MERKS et al. (2005a), visando a definir síndromes genéticas em pacientes com câncer, identificaram 3,9% de pacientes com diagnóstico sindrômico e 3,3% de pacientes portadores de possível síndrome, embora a definição diagnóstica não tenha sido possível. Sempre que possível o diagnóstico de síndrome genética foi confirmado por exames moleculares.

As síndromes identificadas foram: síndrome blefarofimose-ptose-epicanto-inversus (1 caso), disostose cleidocranial (1 caso), síndrome LEOPARD (1 caso), anomalia de Poland (2 casos), síndrome de Bardet-Bield (1 caso), Del 3pter-p25 (1 caso), síndrome Kabuki (1 caso), síndrome de Marfan (1 caso), osteogênese imperfetca (1 caso), hemihipertrofia isolada (1 caso), síndrome de Beckwith-Wiedemann (2 casos), síndrome de Down (5 casos), síndrome de Noonan (2 casos), neurofibromatose tipo 1 (2 casos),

síndrome de tumor hamartoma PTEN (2 casos), síndrome de Denys-Drash (2 casos), mosaico envolvendo gene *Rb* (1 caso), neurofibromatose tipo 2 (1 caso) e síndrome de Pallister-Hall (1 caso).

Neste estudo, não foi realizado exame de imagem e laboratorial (citogenética e molecular) para pesquisa ampla de síndromes genéticas e confirmação diagnóstica. Em nossa casuística, foram identificados 3,27% de pacientes com uma síndrome genética confirmada: um paciente portador de síndrome de Down com leucemia mielóide aguda; três pacientes são portadores de neurofibromatose tipo 1, e um paciente apresentou hemihipertrofia isolada. Um paciente com número aumentado de anomalia menores com 14 achados físicos desta categoria é provavelmente portador de possível síndrome genética e necessitaria de exames complementares para confirmação diagnóstica. Entretanto, a não-realização de exames complementares impossibilita a adequada e correta avaliação dos pacientes para firmar um diagnóstico de doença genética e/ou síndrome malformativa definitivo.

Finalmente, salientamos a importância do estudo extensivo das anomalias menores, pois, como ressaltaram FRÍAS e CAREY (1996), as anomalias menores são de suma importância como:

- a) indicadores de desenvolvimento anormal;
- b) indicadores de síndromes específicas: por exemplo, a maioria dos indícios diagnósticos da síndrome de Down são anomalias menores (LEE e JACKSON 1972; JACKSON 1976);

- c) indicadores para o diagnóstico de defeitos congênitos maiores específicos, como, por exemplo, os estudos que procuram correlacionar a presença de tag auricular e malformações renais (MEGGYESSEY et al. 1982, KUGELMAN et al. 1997, 2002, KOHELET e ARBEL 2000; DESHPANDE e WATSON 2007);
- d) potencial indicadores para o diagnóstico de neoplasia na infância, embora estudos adicionais sejam necessários.

Os estudos que associam anomalias menores em crianças com câncer verificaram maior incidência destes achados dismórficos, entretanto, não há, até o momento, nenhum estudo que comprovou uma maior predisposição de câncer em crianças com anomalias menores. Crianças com mais de três anomalias menores têm maior risco de serem portadoras de defeitos congênitos. Portanto, não se deve alarmar ou atemorizar os pais das crianças portadoras de anomalias menores, mas, pelo contrário, estas devem sinalizar ao médico a necessidade de maior atenção ao exame físico, além da necessidade de ampliar a investigação clínico-dismorfológica para descartar a possibilidade de síndrome. A participação, neste momento, de médico geneticista é essencial. Entretanto, existe uma demanda reprimida dentro do quadro nacional de consultas com especialistas em genética médica por carência de serviços assistenciais nesta área, pois não existe uma configuração em rede dos serviços de genética clínica como preconiza o Sistema Único de Saúde brasileiro (HOROVITZ et al. 2005, 2006).

Não há dúvida de que a falta de padronização dificulta a comparação entre os diversos estudos, além da necessidade de estabelecer protocolos semelhantes em futuros estudos. A lista de achados dismórficos estabelecida por MERKS et al. (2003) apresenta-se como a mais completa que encontramos na literatura atual. Entretanto, considerações terminológicas devem ser colocadas e revisões da categorização de anormalidades fenotípicas devem ser discutidas mais profundamente. Por vezes, ao longo deste estudo, recordamos as palavras do Prof. W.E. MAFFEI quando proferia, com frequência, a seguinte afirmação: “A medicina progride em vocabulário”. Esta afirmação se insere de maneira precisa no campo dos erros menores de morfogênese e dos estudos das anomalias menores. Acreditamos que o esforço realizado em 1982 que culminou com as recomendações da *International Working Group* (SPRANGER et al. 1982) para unificar as definições sobre os erros de morfogênese deva ser exemplo, no sentido de insistir em estabelecer terminologias sólidas que permitam homogeneidade entre os futuros estudos, sobretudo aqueles envolvendo anomalias menores. Como comentado anteriormente, baseando-se na revisão de FRÍAS e CAREY (1996), os achados dismórficos que caracterizam os “erros menores de morfogênese” já foram denominados de inúmeras formas: “malformações menores”, “variantes menores”, “distúrbios do desenvolvimento transitório”, “defeitos congênitos menores”, “variantes morfogenéticas informativas”, e “anomalia menor”. A seguir, apresentamos quadro esquemático da divisão das diferentes categorias de achados dismórficos com base na evolução da terminologia (Figura 10).

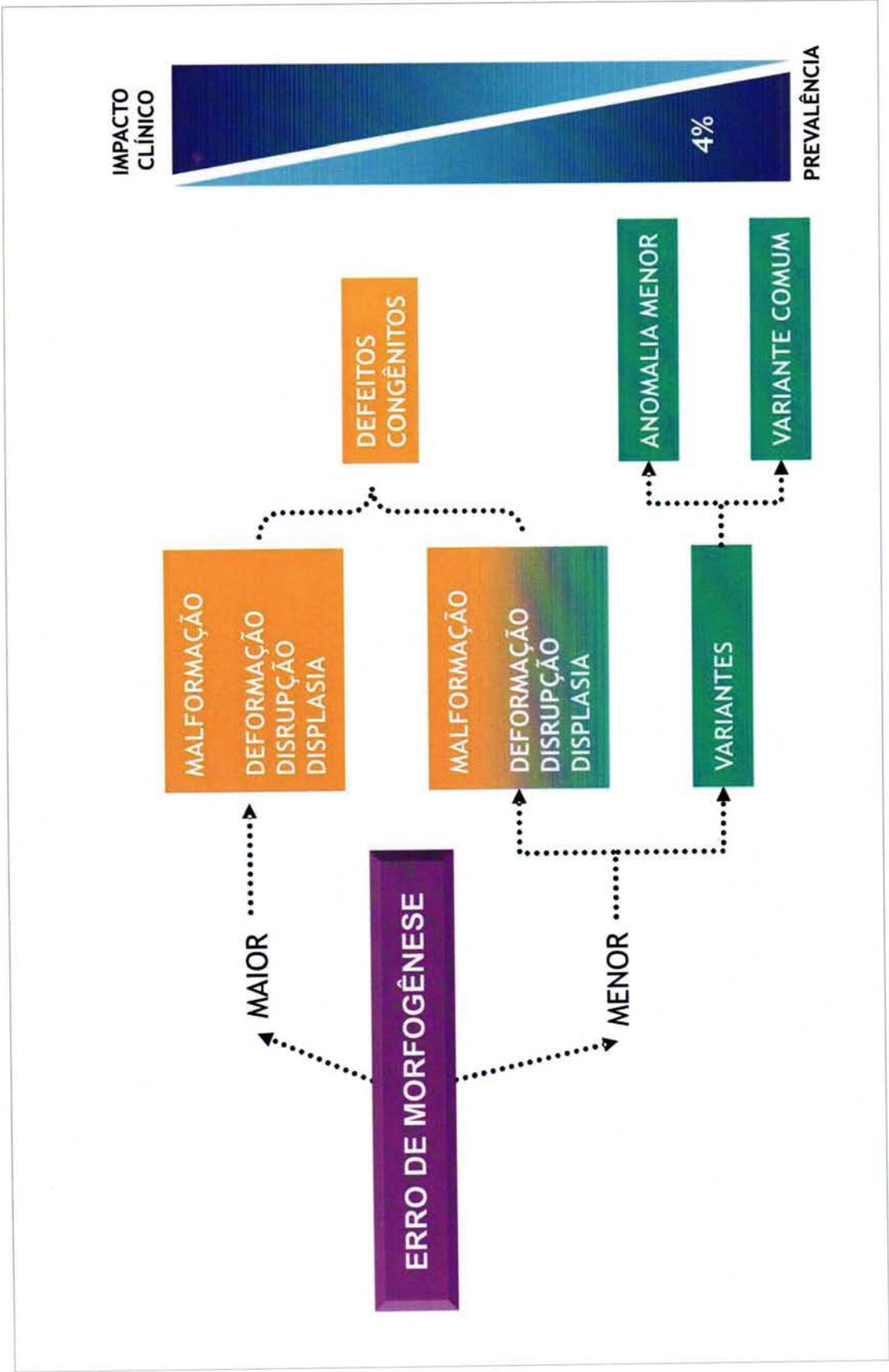


Figura 10 - Quadro esquemático da divisão dos achados dismórficos.

Embora a genética molecular que constitui o paradigma da medicina moderna ainda não trouxe, à luz do conhecimento científico, evidências definitivas da íntima relação da embriogênese e tumorigênese da criança em desenvolvimento, devemos valorizar a associação entre neoplasia e defeitos congênitos a partir da observação das formas alteradas que ora clinicamente identificadas pelo exame físico dismorfológico do doente, ora durante o exame anátomo-patológico da morfologia do tumor. Um único indivíduo com ambas afecções sempre merece a seguinte consideração: um caso isolado pode ser considerado um acaso, porém dois casos já devem ser considerados uma série. Acreditamos que estes casos devam ser investigado exaustivamente, pois aí reside inúmeras respostas para mecanismos biomoleculares que, por vezes, escapam ao nosso raciocínio lógico. Combinações “síndrome-tumor” como cita MEHES (2006) estão sendo cada vez mais relatadas na literatura. MEHES (2006) recomenda que devam ser publicados estes casos, pois muitos deles são descritos pela primeira vez e contribuem para a identificação de outros semelhantes. Este autor assume também o desafio de encontrar padrões e regularidade nestes casos de aparente combinação aleatória entre defeitos congênitos ou outras doenças genéticas e a neoplasia. Muitas respostas se encontram no ambulatório, nas enfermarias junto ao leito... e estas valiosas observações merecem nosso registro. Concedemo-nos, para finalizar esta dissertação, referirmo-nos ao primeiro aforisma de Hippocrates “*Vita brevis, ars longa, occasio praeceps, experientia fallax, judicium difficile. Oportet autem non modo ipsum exhibere quae oportet facientem, sed etiam aegrum, et*

praesentes, et externa", cuja palavra arte (originada do grego *techné*) consiste na prática do nosso ofício, e, com esta premissa, concordamos plenamente com OPITZ (2006) quando menciona que não há medicina possível sem a aplicação e esforço diários do uso e do significado apropriados das palavras.

"Naturalmente", respondeu, acendendo um cigarro e jogando-se numa poltrona. "Você vê, mas não observa. A distinção é clara. Por exemplo, você viu muitas vezes os degraus que trazem do vestíbulo a esta sala."

"Muitas."

"Quantas?"

"Ora, algumas centenas de vezes."

"Então quantos degraus são?"

"Quantos? Não sei."

"É claro! Você não observou. Apesar de ter visto. Este é o xis da questão. Pois bem, eu sei que há dezessete degraus porque tanto vi quanto observei. A propósito, já que se interessa por esses probleminhas, e já que teve a gentileza de ser o cronista de uma ou duas de minhas insignificantes experiências, talvez se interesse por isto."

Sherlock Holmes, em *Escândalo na Boémia*, de Conan Doyle (1891).

"The Last Well Person.

"A well person is a patient who has not been completely worked up". – a resident's answer to the question, "What is a well person?" (Freyman J: personal communication).

(...)The last well person would not smile. Escaping disease in the 1990s is very serious business."

Clifton K Meador, *New Eng J Med* (1994).

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Todos os pacientes apresentaram variações fenotípicas. A prevalência de anomalias menores corresponde a 76,2%. A prevalência de defeitos congênitos corresponde a 20,5%.
 2. Não houve correlação entre os achados físicos examinados e os dados clínicos avaliados. Não houve prevalência aumentada significativa de anomalias menores e de defeitos congênitos em um determinado tipo de neoplasia. Quando agrupado os tumores embrionários, estes demonstraram prevalência significativamente maior de anomalias menores comparados com os demais grupos de tumores.
 3. As síndromes genéticas definidas consistem em um caso de síndrome de Down, um caso de hemihipertrofia isolado e três casos de neurofibromatose do tipo 1.
-

"The dysmorphologist or syndromologist is often thought of by other clinicians as being lost in arcane details, obsessed with minutiae, speaking in tongues beyond the realm of professional comprehension, understood by none except those similarly engaged. On the other hand, the consulting family perceives the dysmorphologist as one who knows all, who will provide a diagnosis and answer all questions about prognosis and therapy. In truth, neither of these views is correct. There is probably no other area of endeavor in which failure to diagnosis is accepted as the norm."

Robert J. Gorlin, *Aase's Diagnostic Dysmorphology* (1990).

"What makes Bob Gorlin the premier syndromologist he is? After considerable deliberation and numerous consultations with colleagues, I conclude that the following characteristics are to be credited. (...)

1. Phenomenal visual memory.

2. Tremendous humanity.

3. Syndrome sense.

4. Warm collegiality.

5. Strong linguistic skills.

(...) To these 5 outstanding Gorlin attributes I would add curiosity and hard work.

Trainers and trainees in dysmorphology take note!"

Victor McKusick, *The Making of a Syndromologist* (1993).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aase JM. **Diagnostic dysmorphology**. 2nd ed. London: Plenum Medical Book; 1990. The physical examination in dysmorphology; p.33-252.

Agha MM, Williams JL, Marrett L, Ziprusky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. a cohort record-linkage study. **Cancer** 2005; 103:1939-48.

Al-Mulla N, Belgaumi AF, Teebi A. Cancer in Sotos syndrome: report of a patient with acute myelocytic leukemia and review of the literature. **J Pediatr Hematol Oncol** 2004; 26:204-6.

Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. **Blood** 2005; 106:668-72.

Altmann AE, Halliday JL, Giles GG. Association between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. **Br J Cancer** 1998; 78:1244-9.

Aoki Y, Niihori T, Kawame H, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. **Nat Genet** 2005; 37:1038-40.

Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? **Pediatr Blood Cancer** 2006; 47:811-8.

Bader D, Grun M, Riskin-Mashiah S, et al. Auricular mild error of morphogenesis: epidemiological analysis, local correlations and clinical significance. **Ann Genet** 2004; 47:225-34.

Becker P. **Patologia geral**. Sarvier: São Paulo; 1997. Justificativa.

Berbel-Tornero O, Ortega-Garcia JA, Ferris-Tortajada J. Congenital abnormalities and childhood cancer: a cohort record-linkage study [Letter]. **Cancer** 2006; 106:1418-19.

Boy R, Neto JGB, Vargas FR, Fontana C, Almeida JCC, Llerena Jr J. Síndrome de Down – análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. **J. Pediatr. (RioJ.)** 1995; 71:88-92.

Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in vitro fertilization. **Hum Reprod** 2000; 15:604-7.

Call KM, Glaser T, Ito CY, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms'tumor locus. **Cell** 1990; 60:509-20.

Clericuzio CL, Johnson C. Screening for Wilms tumor in high risk individuals. **Hematol/Oncol Clin North Am** 1995; 9:1253-65.

Clericuzio CL, Chen E, McNeil DE, et al. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedman syndrome or isolated hemihyperplasia. **J Pediatr** 2003; 143:270-2.

Cohen M.M. **The child with multiple birth defects**. 2nd ed. Oxford, Oxford University Press; 1997. Minor anomalies; p.55-61.

de Baum MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedmann Syndrome Registry. **J Pediatr** 1998; 132:398-400.

Delrue MA, Chateil JF, Arvelier B, Lacombe D. Costello syndrome and neurologic abnormalities. **Am J Med Genet** 2003; 123:301-5.

Deshpande SA e Watson H. Renal ultrasonography not required in baby with isolated minor ear anomalies. **Arch Dis Child Fetal Neonatal** 2006; 91:29-30.

Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. **Am J Med Genet Part C Sem Med Genet** 2006; 142:149-57.

Drabkin HA, Erickson P. Down syndrome and leukemia, an update. **Prog Clin Biol Res** 1995; 393:169-76.

Foulkes WD, Buu PN, Filiatrault D, Leclerc JM, Narod SA. Excess of congenital abnormalities in French-Canadian children with neuroblastoma: a case series study from Montreal. **Med Pediatr Oncol** 1997; 29:272-97.

Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia :epidemiology , genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. **Cancer Genetics Cytogenet** 1987; 28:55-76.

Franco EL, de Camargo B, Saba L, Marques LA. Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilms' tumor: results of the Brazilian Wilms'Tumor Study Group. **Int J Cancer** 1991; 41:641-6.

Frías JL, Carey JC. Mild errors of morphogenesis. **Adv Pediatric** 1996; 43:27-75.

Gilbert SF. Cellular dialogues in organogenesis. In: Martini-Neri M, Neri G, Opitz JM editors. **Gene regulation and fetal development. Birth Defects Orig Artic Ser** 1996; 30:1-12.

George RE, Lipshultz SE, Lipsitz SR, Colan SD, Diller L. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma. **J Pediatr** 2004; 144:444-8.

Greene DM. **Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children**. Boston: Martinus Nijhoff; 1985. Retinoblastoma; p.90.

Gripp KW, Scott CI Jr, Nicholson L, Figueroa TE. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. **Am J Med Genet** 2000; 90:256-9.

Gripp KW, Scott CI, Nicholson L, et al. Five additional Costello Syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. **Am J Med Genetics** 2002; 108: 80-7.

Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. **Am J Med Genet** 2005; 137:72-7.

Hall BD. The state of art of dysmorphology. **Am J Dis Child** 1993; 147:1184-9.

Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. **Handbook of normal physical measurements**. Oxford; Oxford University Press; 1989.

Hartley AL, Birch JM, Blair V, et al. Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. **Cancer** 1993; 72:923-30.

Hartley AL, Birch JM, Blair V, Kelsey AM. Malformations in children with soft tissue sarcoma and in their parents and siblings. **Pediatr Perinat Epidemiol** 1994; 8:423-32.

Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, Wang LL. Clinicopathological features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thompson syndrome. **J Clin Oncol** 2007; 25:370-5.

Horovitz DD, Cardoso MH, Llerena JC, Mattos RA. Birth defects and health care: proposals for public policies in clinical genetics. **Cad Saude Publica** 2006; 21:2599-2609.

Horovitz DD, Llerena JC, Mattos RA. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. **Cad Saude Publica** 2005; 21:1055-64

Izraeli S. Congenital syndromes and leukemia: clues to pathogenesis. **Rev Clin Exp Hematol** 2003; 7:246-60.

Jackson JF. Clinical diagnosis of Down's syndrome. **Clin Genet** 1976; 9:483-7.

Jensen RD, Miller RW. Retinoblastoma: epidemiologic characteristic. **N Engl J Med** 1971; 285:307-11.

Johnson KL, Logan GS, Klebanoff MA, Ross JA. Childhood cancer and birthmarks in the collaborative perinatal project. **Pediatrics** 2007; 199:1088-93.

Kankkunen A, Thiringer K. Hearing impairment in connection with preauricular tags. **Acta Paediatr Scand** 1987; 76:143-46.

Kobayashi N, Furukawa T, Takatsu T. Congenital anomalies in children with malignancy. **Paediatr Univ Tokyo** 1968; 16:1-7.

Kohelet D, Arbel E. A prospective search for urinary tract abnormalities in infants with isolated preauricular tags. **Pediatrics** 2000; 105:E61.

Koiffmann CP, Gonzalez CH, Vianna-Morgante Am, Kim CA, Odone-Filho V, Wajntal A. Neuroblastoma in a boy with MCA/MR syndrome, deletion 11q, and duplication 12q. **Am J Med Genet** 1995; 31:58:46-9.

Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. **Int J Cancer** 1996; 68:759-65.

Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia: report of nationwide survey. **AMA Am J Dis Child** 1957; 94:289-93.

Kugelman A, Hadad B, Ben-David J, Podoshin L, Borochowitz Z, Bader D. Preauricular tags and pits in the newborn: the role of hearing tests. **Acta Paediatr** 1997; 86:170-2.

Kugelman A, Tubi A, Bader D, Chemo M, Dabbah H. Pre-auricular tags and pits in the newborn: the role of renal ultrasonography. **J Pediatr** 2002; 141:388-91.

Lasser DM, DeVivo DC, Garvin I, et al. Turcots syndrome:evidence for linkage to the adenomatous polyposis coli (APC) locus. **Neurology** 1994; 44:1083-6.

Lee L, Jackson JF. Diagnosis of Dwon syndrome: clinical vs laboratory. **Clin Pediatr** 1972; 11:353-6.

Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. **J Pediatr** 1987; 110:530-7.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft tissue sarcoma, breast cancer, and others neoplasm: a familial syndrome. **Ann Intern Med** 1969; 71:747-52.

Listernich R, Charrows J, Gutmann DH. Intracranial glioma in neurofibromatosis type 1. **Am J Genet** 1999; 89:38-44.

Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. **Science** 1990; 250:1233-8.

Mancini GMS, van Diggelen OP, Kleijer WJ, et al. Studies on the pathogenesis of Costello syndrome. **J Med Genet** 2003; 40:37-9.

Mann JR, Kasthuri N, Raafat F, et al. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and aetiology. **Paediatr Perinat Epidemiol** 1990; 4:276-89.

Mann JR, Dodd HE, Draper GJ, et al. Congenital abnormalities in children with cancer and their relatives: results from a case-control study (IRESCC). **Br J Cancer** 1993; 68:357-63.

Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. **J Pediatr** 1964; 64:357-71.

Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. **Am J Med Genet** 1998; 76:291-6.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27145 consecutive infants with congenital defects. **Am J Med Genet** 2000; 90:246-9.

McKeen EA, Hanson MR, Mulvihill JJ, Glaubiger D. Birth defects with Ewings sarcoma [letter]. **N Engl J Med** 1983; 309:1522.

Meggyessy V, Mehes K. Preauricular in Hungary: epidemiologic and clinical observations. **J Cranio Genet** 1982; 2:215-18.

Meggyessy V, Mehes K. Association of supernumerary nipples with renal anomalies. **J Pediatr** 1987; 111:412-13.

Mehes K, Mestyan J, Knoch V, Vinceller M. Minor malformations in the neonate. **Helv Pediatr Acta** 1973; 28:477-83.

Mehes K, Signer E, Pluss HJ, Plüss H, Müller HJ, Stalder G. Increased prevalence of minor anomalies in childhood malignancy. **Eur J Pediatr** 1985; 144:243-54.

Mehes K, Soltesz G, Szabo L, Pap M, Meggyessy V, Karoly G. Prevalence of minor congenital anomalies in diabetic children. **Acta Paediatr Hung** 1986; 27:85-86.

Mehes K, Pejtsik B. Passive smoking in utero: no objective morphogenetic changes in the neonate. **Acta Paediatr Hung** 1990; 30:163-7.

Mehes K. Familial association of supernumerary nipple with renal cancer. **Cancer Genet Cytogenet** 1996; 86:129-30.

Mehes K, Kajtar P, Sandor G, Scheel-Walter M, Niethammer D. Excess of mild errors of morphogenesis in childhood lymphoblastic leukemia. **Am J Med Genet** 1998; 75:22-7.

Mehes K. Mild errors of morphogenesis in malignancy: macroscopic manifestation of genetic instability. **Med Ped Oncol** 2000; 34:111-2.

Mehes K. Malformations in children with cancer [Letter]. **Am J Med Genet** 2006; 140:932.

Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, Blatt J, Cohn SL. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 15:649-55.

Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. **Am J Med Genet A** 2003 123:211-30.

Merks JH, Caron HN, Zwiderman KH, Hennekam RCM. High incidence of phenotypic abnormalities in childhood cancer patients. In: Merks JHM, editor. **Phenotypic abnormalities in childhood cancer patients: clues for molecular defects?**. Amsterdam: Uirgeverij Buijten & Schipperheijn; 2004. p.121-133.

Merks JH, Caron HN, Hennekam RCM. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. **Am J Med Genet A** 2005a; 134:132-43.

Merks JH, Smets AM, Van Rijn RR, Kobes J, Caron HN, Maas M, Hennekam RC. Prevalence of rib anomalies in normal Caucasian children and childhood cancer patients. **Eur J Med Genet** 2005b; 48:113-29.

Merks JH, Ozgen HM, Cluitmans TL, van der Burg-van Rijn JM, et al. Normal values for morphological abnormalities in school children. **Am J Med Genet A** 2006; 140:2091-109.

Merlob P. Mild errors of morphogenesis: one of the most controversial subjects in dysmorphology. **Issues Rev Teratol** 1994; 7:57-102.

Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. **Eur J Med Genet** 2005; 48:5-11.

Mertens AC, Wen W, Davies SM, et al. Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. **J Pediatr** 1998; 133:617-23.

Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. Association of Wilms'tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. **N Engl J Med** 1964; 270:922-7.

Miller RW. Relation between cancer and congenital defects in man. **N Engl J Med** 1966; 275:87-93.

Mili F, Khoury MJ, Flanders D, Greenberg RS. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-Linkage Study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. **Am J Epidemiol** 1993a; 137:629-38.

Mili F, Lynch CF, Khoury MJ, Flanders DW, Edmonds LD. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II- A record-linkage Study, Iowa, 1983-1989. **Am J Epidemiol** 1993b; 137:639-44.

Moroni I, Bedeschi F, Luksch R, Casanoca M, D'Incerti L, Uziel G, Selicorni A. Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome ? **Clin Dysmorphol** 2000; 9:265-8.

Narahara K, Kikkawa K, Kimira S, et al. Regional mapping of catalase and Wilms tumor-aniridia, genitourinary abnormalities, and mental retardation triad loci to the chromosome segment 11p13. **Hum Genet** 1984; 66:181-5.

Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. **Am J Human Genetic** 1997; 60:474-85.

Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, et al. Germline KRAS e BRAS mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. **Nat Genet** 2006; 38:294-6.

Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Congenital malformations and childhood cancer. **Med Pediatr Oncol** 2000; 34:250-4.

Ng A, Griffiths A, Cole T, et al. Congenital abnormalities and clinical features associated with Wilms'tumour: a comprehensive study from a center serving a large population. **Eur J Cancer** 2007; 43:1422-9.

Odone-Filho V, Cristofani LM, Bonassa EA, Braga PE, Eluf-Neto J. In vitro fertilization and childhood cancer. **J Pediatr Hematol Oncol** 2002; 24:421-2.

Opitz JM. **Tópicos recentes de genética clínica**. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro; 1984. O conceito de campo de desenvolvimento. p.65-81.

Opitz JM. Blastogenesis and the "Primary Field" in Human Development. **Birth Defects Orig Artic Ser** 1993; 29:3-37.

Opitz JM. Heterogeneity and minor anomalies. **Am J Med Genet** 2000; 91:254-5.

Opitz JM. Colophon: vere dignum et justum est... an Unedited MS. **Am J Med Genet A** 2006; 140:2150-4.

Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY. An analysis of primary site control and late effects according to local control modality in non-metastatic Ewing sarcoma. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 48:423-9.

Pereira MG. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. Variáveis relativas a pessoa; p.192-3.

Raimondi S, Pedotti P, Taioli E. Meta-analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies. **Br J Cancer** 2005; 93:1053-6.

Roganovic J, Radojcic-Badovinac A, Ahel V. Increased prevalence of minor anomalies in children with hematologic malignancies. **Med Pediatr Oncol** 2002; 38:128-30.

Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 45:1-10.

Rose EA, Glaser T, Jones C, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. **Cell** 1990; 60:495-508.

Roux C. Teratology and genetics. Why this seminar? **Ann Genet** 1993; 36:1-2.

Rutheshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. **Am J Med Genet C Semin Med Genet** 2004; 129:29-34.

Ruyman FB, Maddux HR, Ragab A, et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study committee. **Med Pediatr Oncol** 1988; 16:33-9.

Satge D, Schorderet DF, Balmer A, et al. Association Down syndrome-retinoblastoma: a new observation. **Ophtalmic Genet** 2005; 26:151-2.

Scrideli CA, Baruffi MR, Squire JA, et al. Acute monocytic leukemia and multiple abnormalities in a child with duplication of 1q detected by GTG-banding and SKY. **Leuk Res** 2005; 29:1465-7.

Smith AC, Squire JA, Thorner P, et al. Association of alveolar rhabdomyosarcoma with Beckwith-Wiedmann syndrome. **Pediatr Devel Pathol** 2001, 4:550-8.

Sigaudy S, Vittu G, David A, et al. Costello syndrome: report of six patients including one with an embryonal rhabdomyosarcoma. **Eur J Pediatr** 2000; 159:139-42.

Spranger JW, Benirschke K, Hall JG, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. **J Pediatr** 1982; 100:160-5.

Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedmann syndrome associated tumors: common genetic pathways. **Genes Chromossomes Cancer** 2000; 28:1-13.

Valentin J. Pregnancy and medical radiation. **Ann ICRP** 2000; 30:1-39. (ICRP Publication 84).

Vilela MIOP, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2007; 48:86-92.

Wang LL, Levy ML, Lewis RA, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. **Am J Med Genet** 2001; 102:11-7.

Wallace MR, Marchuck DA, Anderson LB, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. **Science** 1990; 249:181-6.

Wiedmann HR. Tumors and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. **Eur J Pediatr** 1983;141-129.

Willis RA. **The borderline of embryology and pathology**. 2nd ed. London: Butterworths; 1962.

Windham GC, Bjerkedal T, Langmark F. A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. **Am J Epidemiol** 1985; 121:49-56.

Yang P, Grufferman S, Khoury MJ, et al. Association of childhood rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type I and birth defects. **Genet Epidemiol** 1995; 12:467-74.

Ziino O, Rondelli R, Micalizzi C, Luciani M, Conter V, Arica A. Acute lymphoblastic leukemia in children with associated genetic conditions other than Down's syndrome. The AIEOP experience. **Haematologica** 2006; 91:139-40.

ANEXOS

Anexo 1 – Consentimento Pós-Informado

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO INFORMAÇÕES DOS PESQUISADORES AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL

Algumas crianças portadoras de câncer também podem apresentar defeitos congênitos que correspondem a anomalias genéticas, por vezes definindo síndromes ou doenças genéticas. Esses achados podem variar desde manchas na pele ou alterações em mãos e face até malformações mais graves do desenvolvimento de uma parte do corpo ou de um órgão como a cardiopatia.

São poucos os estudos clínicos que procuram avaliar essa associação entre câncer infantil e anomalias congênitas.

O objetivo principal deste trabalho será a avaliação clínica para verificar a presença de anomalias congênitas, síndromes e doenças genéticas de crianças com diagnóstico de câncer.

Os resultados desse estudo podem beneficiar o avanço do conhecimento na área de oncologia pediátrica e possibilitar identificar crianças sob risco de câncer e diagnosticar precocemente a partir da associação com determinados defeitos congênitos podendo melhorar o prognóstico da criança.

Se necessário e com seu consentimento poderá ser realizado teste genético para confirmação de suspeita clínica através de coleta de sangue. O resultado desse exame somente será divulgado com seu acordo e mantido confidencial. Armazenaremos o material durante o período desse estudo e será descartado no final do estudo. Caso esse material venha a ser utilizado para futuros estudos entraremos em contato para solicitar novo consentimento e acordo de sua parte para sua utilização. Todo e qualquer exame realizado será isento de custo para você.

Caso alguma síndrome ou doença genética seja diagnosticada poderá ser realizado aconselhamento genético permitindo que toda a família seja avaliada e orientada.

Os dados coletados neste trabalho serão confidenciais assim como as informações obtidas durante o preenchimento destes questionários.

A recusa em participar deste estudo não acarretará nenhum prejuízo no tratamento e assistência médica do paciente.

Os pesquisadores responsáveis Dr. Benjamin Heck e Profa. Dra. Beatriz de Camargo podem ser encontrados no telefone 2189-1026 para esclarecimentos adicionais que se façam necessários. Se esses não fornecerem as informações / esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo Telefone 2189-5020.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____ abaixo assinado, declaro que após ter sido convenientemente esclarecido dos benefícios deste estudo clínico, consinto em participar na qualidade de paciente e/ou familiar responsável pelo menor.

São Paulo, ____ de _____ de 200____.

Anexo 2 – Protocolo Clínico

ANEXO I - PROTOCLO CLÍNICO

Dados Gerais:

Instituição:_____

Nome:_____RGH:_____

D.Nasc.:_/_/_/____D.DxNeo.:_/_/_/____D.Exame físico:_/_/_/____

Tipo de Neoplasia:

☐ Neuroblastoma

☐ Rabdomiossarcoma

☐ Tumor de Cél. Germinativa

☐ Nefroblastoma

☐ Osteosarcoma

☐ Sarcoma Ewing

☐ Hepatoblastoma

☐ Meduloblastoma

☐ Linfoma Não Hodgkin

☐ Linfoma Hodgkin

☐ LLA

☐ LMA

☐ Retinoblastoma

☐ SNC

☐ outras

Estadiamento:_____

Tratamento Neoplasia

☐ Cirurgia

☐ em Tratamento

☐ QT

☐ fora Tratamento

☐ RT

Antecedentes Materno:

Nº. Gest:_____

Nº. Abortos:_____

Nº. Paridade:_____

Reprodução Assistida

☐ Sim

☐ Não

Antecedentes Pré - Natais:

Recém - nascido:

Realizou pré - natal:

Movimentação fetal:

☐ Termo

☐ Sim

☐ <6m

☐ Prétermo

☐ Não

☐ > 6m

☐ Póstermo

Local:_____

Doença Materna na Gestação:

☐ HAC

☐ PP

☐ ITU

☐ DHEG

☐ Febre

☐ Toxemia

☐ DPP

☐ Outros:_____

☐ Sangramento

☐ Amniorrexis prematuro

☐ Diabetes

Drogas na Gestação:

☐ Abortivos

☐ Antitireóidiano

☐ Outras: qual?_____

☐ Álcool

☐ Talidomida

☐ ATB

☐ Misoprostol

☐ Anticonvulsivante

☐ Tabagismo

Realizou Raio X:

☐ Não

☐ 1TRIM

☐ 2TRIM

☐ 3TRIM

Uso Teratógeno:

☐ Não

☐ 1TRIM

☐ 2TRIM

☐ 3TRIM

☐ Toda gestação

Antecedentes Peri e Neonatais:

- N° de Malformados:
- N° de Neomortos (até 1º mês):
- N° de Deficiente Mental:
- N° de Crianças com Câncer:

Apresentação Alt.

☐ Pelvico ☐ Transversal

Tipo de Parto:

☐ Normal ☐ Fórceps ☐ Cesariana

Âmnio:

☐ Oligoâmnio ☐ Polidrâmnio

Morbidade:

☐ Sofrimento fetal ☐ Icterícia ☐ Infecção

Dados Antropométricos:

	Medida/Percentil		Medida/Percentil
Peso	_____	Mão	_____
Estatura	_____	CPM	_____
PC	_____	3o Dedo	_____
DAP	_____	Env	_____
DBT	_____		
DII	_____		
DIE	_____		

ACHADOS FÍSICOS

Constituição

- ☐ obesidade truncal
- ☐ obesidade generalizada
- ☐ longilíneo
- ☐ muscular

Estatura

- ☐ baixa estatura (proporcionada)
- ☐ baixa estatura (membros curtos)
- ☐ baixa estatura (tronco curto)
- ☐ alta estatura (proporcionada)
- ☐ alta estatura (membros longos)

Crânio: tamanho

- ☐ microcefalia
- ☐ macrocefalia

Crânio: forma

- ☐ braquicefalia
- ☐ dolicocefalia
- ☐ plagiocefalia
- ☐ trigonocefalia

	☐ turricefalia ☐ <i>Kleeblattschedel</i>
Crânio: suturas	☐ suturas sobrepostas ☐ suturas amplas ☐ fontanela anterior pequena ☐ fechamento fontanela precoce ☐ fechamento fontanelas tardio ☐ fontanela extra
Cabelo: crescimento	☐ alopecia totalis ☐ alopecia areata ☐ implantação esparsa ☐ crescimento lento ☐ calvície frontal ☐ linha anterior alta ☐ linha anterior baixa ☐ <i>widow's peack</i> ☐ <i>cow's lick</i> ☐ roda moinho anormal
Cabelo: estrutura	☐ fino ☐ seco ☐ liso ☐ grosseiro ☐ quebradiço ☐ impenteável ☐ <i>kinky</i>
Cabelo: pigmentação	☐ hipopigmentação generalizada ☐ despigmentação esparsa ☐ cinza prematuro ☐ cor não usual
Face	☐ fenda facial ☐ assimetria ☐ facie grosseira ☐ pequena ☐ estreita / alongada ☐ alargada ☐ forma arredondada ☐ forma quadrada ☐ forma triangular ☐ achatada ☐ lipodistrofia ☐ envelhecimento prematuro ☐ rugas proeminentes ☐ sem expressão / <i>dull</i> ☐ hipotônica ☐ malar hipoplásico

	☐ hipoplasia de face média ☐ hiperplasia de face média ☐ bochechas proeminente ☐ bochechas deprimidas ☐ porção inferior alargada
Nervus Facialis	☐ assimetria periférica ☐ assimetria central
Frontal	☐ saliência metópica ☐ bossa frontal ☐ proeminente ☐ glabella proeminente ☐ defeito ósseo da glabella ☐ oblíquo ☐ saliente ☐ alargado ☐ estreito ☐ estreitamento biparietal ☐ saliências supra-orbitais hiperplásicas ☐ saliências supra-orbitais hipoplásicas
Olho: geral	☐ ciclopia ☐ assimetria ☐ estrabismo ☐ nistagmo ☐ anomalia de Duane ☐ implantação fundo ☐ proptose ☐ microftalmia ☐ buftalmia ☐ criptoftalmia ☐ cisto orbitário
Olho: iris	☐ aniridia ☐ hipoplasia ☐ atrofia / displasia ☐ coloboma (uni-/bilateral) ☐ manchas de Brushfield ☐ heterocromia ☐ hipopigmentação ☐ íris estrelada
Olho: pupilas	☐ pupilas ectópicas ☐ tamanho e movimento anormais ☐ assimetria ☐ membrana pupilar persistente
Olho: cristalino	☐ ectopia lentis ☐ tamanho / forma anormais

	☐ catarata
Olho: córnea	☐ microcórnea ☐ macrocórnea ☐ córnea opacificada ☐ anestesia
Olho: conjuntiva	☐ noduli ☐ teleangiectasia ☐ dermóide epibulbar
Olho: esclera	☐ azulada ☐ nevus de Ota
Olho: palpebras	☐ ptose ☐ coloboma sup./inf. ☐ ectropio ☐ entropio ☐ sinequia / anquiblefaro ☐ edema ☐ inteira ☐ porção lateral inteira
Fissura palpebral	☐ blefarofimose ☐ curto ☐ ampla ☐ assimétrica ☐ oblíqua cima ☐ oblíqua baixo ☐ amendoada ☐ arqueada
Pele periorbital	☐ epicanto ☐ telecanto ☐ blefarocalásio ☐ <i>skin tag</i> ☐ prega cutânea infra-orbitária
Distância intercantal	☐ hipotelorismo ☐ hipertelorismo
Cílios	☐ ausentes ☐ implantação esparsa ☐ proeminente ☐ duplicação ☐ coloboma ☐ duas cores
Sobrancelhas	☐ ausentes ☐ hipoplasia

	☐ esparsa
	☐ duplicação
	☐ sinofre
	☐ protuberância medial
	☐ protuberância lateral
	☐ protuberância medial e lateral
	☐ estreitamento lateral
	☐ arqueada
	☐ continuação lateral
Glândula lacrimal	☐ produção diminuída de lágrimas
Ducto nasolacrimal	☐ ausente
	☐ extra
	☐ posição anormal
Nariz: geral	☐ ausente
	☐ atresia de coana / estenose
	☐ fendido
	☐ grande
	☐ achatado
	☐ pequeno
	☐ longo
	☐ alargado
	☐ pontiagudo
	☐ columela curta
	☐ perfil convexo
	☐ perfil concavo
	☐ ponta nasal desviado
	☐ septo desviado
	☐ <i>hairy polyp</i>
Nariz: asa	☐ hipoplasia
	☐ coloboma
Nariz: narinas	☐ alargada
	☐ única
	☐ protuberante
	☐ antevetida
	☐ assimétrica
	☐ supranumerária
Nariz: ponte nasal	☐ achatada
	☐ proeminente
	☐ alargada
Nariz: ponta	☐ bífido
	☐ alargado
	☐ achatado
	☐ bulboso

	☐ pendente
Nariz: septo	☐ ausência cartilagem ☐ curto ☐ alargado ☐ estreito
Nariz: base	☐ alargada ☐ estreita
Maxila	☐ fendida ☐ hipoplásica ☐ proeminente ☐ estreita ☐ assimétrica ☐ premaxila ausente ☐ premaxila proeminente
Mandibula	☐ ausente ☐ fendida ☐ assimétrica ☐ proeminente ☐ retro/micrognatia
Queixo	☐ <i>dimpled / sulco</i> ☐ pontudo
Voz	☐ afonia ☐ nasal ☐ disatria ☐ rouca ☐ cri du Chat / <i>high-pitched</i> ☐ <i>low-pitched</i>
Filtro	☐ longo ☐ curto ☐ apagado ☐ proeminente
Região oral	☐ frênulo extra-oral ☐ sinequia oral ☐ sulco nasolabial proeminente ☐ pigmentação oral ☐ pigmentação perioral
Boca	☐ micostomia ☐ macrostomia ☐ assimetria ☐ aparência boca aberta ☐ "beicinho"

	☐ canto para cima ☐ canto para baixo
Labio superior	☐ fendido ☐ fino ☐ grosso ☐ esticado ☐ evertido ☐ <i>pit(s)</i> ☐ <i>cupid bow</i>
Labio inferior	☐ fendido ☐ <i>pit(s)</i> ☐ grosso ☐ fino ☐ esticado ☐ evertido
Gengiva	☐ fusão gengival ☐ hipertrofia
Palato	☐ fendido ☐ estreito ☐ curto ☐ amplo ☐ fístula ☐ úvula bifida ☐ ausente ☐ úvula hipoplásica ☐ úvula longa ☐ rugae
Processo alveolar	☐ espessado ☐ fendido
Língua	☐ aplasia ☐ hipoplasia ☐ fendido ☐ alargado ☐ lobulado ☐ amolecido ☐ sulco proeminente ☐ anquiloglossia ☐ glossoptose ☐ protrusa ☐ fasciculação
Dentes	☐ macrodontia ☐ microdontia ☐ supranumerário

-
- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| ☐ | oligodontia |
| ☐ | incisor central simples |
| ☐ | erupção precoce |
| ☐ | erupção tardia |
| ☐ | perda prematura |
| ☐ | sobreposição |
| ☐ | má-oclusão |
| ☐ | espassados |
| ☐ | forma alterada |
| ☐ | assimetria |
| ☐ | fusão incisivos |
| ☐ | diastema |
| ☐ | dentina alterada |
| ☐ | esmalte alterado |

Orelha: geral

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| ☐ | agenesia |
| ☐ | pequena |
| ☐ | aplasia / microtia |
| ☐ | grande |
| ☐ | assimetria |
| ☐ | longa |
| ☐ | achatada |
| ☐ | arredondada |
| ☐ | estreita |
| ☐ | displásica |
| ☐ | simple |
| ☐ | forma taça |
| ☐ | <i>lop ear</i> |
| ☐ | enrugada |
| ☐ | baixa implantada |
| ☐ | rodada posteriormente |
| ☐ | proeminente |
| ☐ | <i>pinna cística</i> |
| ☐ | calcificação cartilagem |

Orelha: hélice

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| ☐ | hipoplásica |
| ☐ | modelagem alterada |
| ☐ | sobredobramento |
| ☐ | sem dobra |
| ☐ | <i>notched</i> |
| ☐ | prega superior horizontal |
| ☐ | <i>Darwin 'lump'</i> |
| ☐ | <i>pits</i> |

Orelha: lóbulo

- | | |
|--------------------------|------------------|
| ☐ | hipoplásica |
| ☐ | hiperplásica |
| ☐ | preso |
| ☐ | desvio para cima |
| ☐ | sulco |
| ☐ | fendido |
-

Orelha: tragus	☐ ausente ☐ hipoplásico
Orelha: meato	☐ ausente ☐ atrésico ☐ estreito
Orelha: pits	☐ unilateral ☐ bilateral
Orelha: tags	☐ unilateral ☐ bilateral
Pescoço	☐ cisto / fenda / sulco branquial ☐ alado ☐ higroma cístico ☐ longo ☐ curto ☐ alargado ☐ torcicolo ☐ perda prega cutânea ☐ bócio
Tórax	☐ alargado ☐ estreito ☐ aumento d AP ☐ assimetria ☐ curto ☐ longo ☐ achatado ☐ protuberância ☐ xifisterno ☐ pectus carinatum ☐ pectus excavatum ☐ esterno curto ☐ esterno assimétrico
Mama	☐ ausente ☐ hipoplasia ☐ hipertrofia ☐ assimetria ☐ ginecomastia ☐ pseudoginecomastia ☐ desenvolvimento prematuro
mamilo	☐ ausente ☐ hipoplásico ☐ hiperplásico ☐ assimetria

	☐ supranumerário ☐ DIM aumentada ☐ invertido
Ombro	☐ alargado ☐ estreito ☐ oblíquo ☐ rodado anteriormente
Clavícula	☐ ausente ☐ hipoplásica ☐ longo ☐ horizontal
Escápula	☐ ausente ☐ pequena ☐ <i>anomia de Sprengel</i> ☐ desvio excessivo / <i>winged</i>
M. pectoralis	☐ ausente ☐ hipoplasia
Costela	☐ ausente ☐ encurvamento proeminente
Abdômen	☐ diatese m. retos ☐ aplasia muscular ☐ hipoplasia muscular ☐ protuberante ☐ gastrosquise ☐ posição umbilical anormal ☐ hérnia umbilical ☐ onfalocele ☐ hérnia inguinal
Ânus	☐ atresia ☐ estenose ☐ posição anormal ☐ fístula
Genitália: geral	☐ ambígua ☐ <i>pubertas praecox</i> ☐ <i>pubertas tarda</i>
Genitália: feminina	☐ clitóris proeminente ☐ lábio maior proeminente ☐ lábio menor proeminente ☐ hipoplasia lábio maior ☐ hipoplasia lábio menor ☐ fusão lábio

	☐ atresia vagina ☐ hipoplasia vagina ☐ septo vagina ☐ fístula rectovaginal ☐ cloaca
Genitália: masculina	☐ pênis pequeno ☐ pênis grande ☐ pênis implantação profunda ☐ hipoplasia prepúcio ☐ hipospadia ☐ epispadia ☐ testículo aumentado ☐ testículo diminuído ☐ criptorquidia ☐ hidrocele ☐ supranumerário ☐ hipoplasia escrotal ☐ bolsa escrotal em cachecol ☐ bolsa escrotal bífida
Dorso	☐ lordose lombar diminuída ☐ cifose lombar diminuída ☐ aumento da lordose lombar ☐ aumento da cifose torácica ☐ escoliose ☐ espinha rígida ☐ giba
Medula espinhal	☐ spina bifida ☐ menigocele / mielomeningocele ☐ siringomelia ☐ cisto / seio / dimple pilonidal ☐ <i>tethered cord</i>
Sacrum	☐ dimple sacral ☐ apêndice caudal ☐ prega assimétrica ☐ <i>fat pads</i>
Membros Superiores	☐ ausente ☐ braço curto proporcional ☐ rizomelia ☐ mesomelia ☐ acromelia ☐ hipercrecimento ☐ hemihipertrofia ☐ redução / deficiência (alguns dedos) ☐ redução / deficiência (ausência dedos) ☐ anel de constrição

	☐ assimetria
Úmero	☐ ausente ☐ arqueado
Cotovelo	☐ valgo ☐ alado ☐ dimple acromial
Antebraço	☐ ausente ☐ arqueado ☐ deformidade de Madelung
Mão	☐ ausente ☐ pequena desproporcionado ☐ grande desproporcionado ☐ estreita ☐ alargada ☐ assimetria ☐ ectrodactilia ☐ sindactilia ☐ mão tridente ☐ <i>clubhands</i> ☐ "crispé" ☐ desvio ulnar / radial ☐ palma longa ☐ hipoplasia tenar ☐ hipoplasia hipotenar ☐ edema dorso mão ☐ encurtamento metacarpo
Prega palmar	☐ prega <i>Sydney</i> ☐ prega única ☐ bridging crease ☐ ausente ☐ prega flexão diminuída ☐ prega acentuada
Dedos	☐ ausente / oligodactilia ☐ hipoplásico ☐ polidactilia pré-axial ☐ polidactilia pós-axial ☐ polidactilia meso-axial ☐ polidactilia imagem espelho ☐ dedos longos ☐ aracnodactilia ☐ dedos curtos ☐ braquidactilia (tipo Bell) ☐ macrodactilia ☐ dedos alargados

	☐	camptodactilia
	☐	clinodactilia
	☐	desvio ulnar I-II
	☐	desvio ulnar V
	☐	desvio ulnar IV-V
	☐	sobreposição
	☐	sinfalangismo
	☐	sindactilia
	☐	fusiforme
	☐	tortos
	☐	<i>fetal pads</i>
	☐	falange distal curta
	☐	ausência falange
	☐	anel constrição
Polegar	☐	Ausente
	☐	hipoplasia
	☐	assimetria
	☐	alargado
	☐	aduto
	☐	localização proximal
	☐	polegar (<i>hitch-hiker</i>) retrofletido
	☐	trifalange
	☐	falange distal curta
Membros inferiores	☐	ausente
	☐	perna curta proporcional
	☐	rizomelia
	☐	mesomelia
	☐	acromelia
	☐	sirenomelia
	☐	duplicação
	☐	assimetria
	☐	hipercrescimento
	☐	hemihipertrofia
	☐	redução / deficiência (sem dedos)
	☐	redução / deficiência (alguns dedos)
	☐	anel constrição
Pelvis	☐	alargada
	☐	estreita
	☐	deslocamento quadril
Femur	☐	ausente
	☐	arqueado
Patella	☐	ausente
	☐	hipoplásico
Joelho	☐	varum

	☐ valgum
	☐ <i>webbing</i>
Tibia	☐ ausente
	☐ arqueada
Pés	☐ ausente
	☐ pequeno
	☐ grande
	☐ curto
	☐ longo
	☐ estreito
	☐ alargado
	☐ assimétrico
	☐ <i>pes planus</i>
	☐ <i>pes cavus</i>
	☐ talipe equinovarus
	☐ ectrodactilia
	☐ calcanhar proeminente
	☐ mata-borrão
	☐ prega plantar profunda
	☐ <i>fetal pads</i>
	☐ edema dorso pés
	☐ encurtamento metacarpo isolado
Artelho	☐ ausente
	☐ hipoplásico
	☐ polidactilia pré-axial
	☐ polidactilia meso-axial
	☐ polidactilia pós-axial
	☐ polidactilia em espelho
	☐ longo
	☐ curto
	☐ alargado
	☐ falange terminal curta
	☐ sindactilia II-III
	☐ sindactilia parcial II-III
	☐ sindactilia não II-III
	☐ sindactilia parcial não II-III
	☐ sinfalangismo
	☐ espaçado
	☐ <i>sandal gap</i>
	☐ sobreposição
	☐ clinodactilia dig V
	☐ em martelo
	☐ 2o maior 1o
	☐ <i>fetal pads</i>
Halux	☐ ausente
	☐ hipoplasia

	☐ curto
	☐ assimetria
	☐ alargado
	☐ estreito
	☐ <i>varus</i>
	☐ <i>valgus</i>
	☐ implantação proximal
	☐ dorsiflexão / em martelo
Articulação	☐ contratura
	☐ contraturas (inclui artrogripose)
	☐ deslocamentos
	☐ alargamento
	☐ hipomobilidade pequena art.
	☐ hipomobilidade grande art.
	☐ hipermobilidade pequena art.
	☐ hipermobilidade grande art.
	☐ hipermobilidade peq. e grde. art.
Músculos	☐ agenesia isolada
	☐ hipoplasia
	☐ atrofia / distrofia
	☐ hipertrofia
	☐ hipotonia
	☐ hipertonia
	☐ fraqueza muscular
	☐ fasciculação
	☐ miotonia
Neurologia	☐ hemiplegia / paresia
	☐ diplegia / paresia
	☐ tetraplegia / paresia
	☐ espasticidade
	☐ paralisia nervo cranial
	☐ tremor
	☐ atraso desenvolvimento
Pele: geral	☐ atrofia
	☐ fina / translúcida
	☐ espessa
	☐ hiperqueratose
	☐ ictiose
	☐ pele seca
	☐ cutis laxa
	☐ hiperelasticidade
	☐ excesso prega cutânea
	☐ cicatrização lenta
	☐ quelóid
	☐ fotosensibilidade
	☐ lipodistrofia

	☐ <i>cútis marmorata</i> ☐ <i>poiquiloderma</i> ☐ <i>linfedema</i> ☐ <i>calcificação</i> ☐ <i>dimple</i>
Pele: localizada	☐ <i>hipoplasia / aplasia</i> ☐ <i>atrofia</i> ☐ <i>estria</i> ☐ <i>bolhas</i> ☐ <i>escleroderma</i> ☐ <i>fibromata</i> ☐ <i>lipomata</i> ☐ <i>xantoma</i> ☐ <i>defeito scalp</i>
Pele: pigmentação	☐ <i>albinismo</i> ☐ <i>hipopigmentação generalizada</i> ☐ <i>hiperpigmentação generalizada</i> ☐ <i>macula hipo/despigmentação</i> ☐ <i>macula hiperpigmentação</i> ☐ <i>café-au-lait (solitário)</i> ☐ <i>café-au-lait (múltiplo)</i> ☐ <i>nevus solitário (>0.5cm)</i> ☐ <i>nevi múltiplo (>0.5cm)</i> ☐ <i>nevus sebáceo linear</i> ☐ <i>efélide axilar</i> ☐ <i>acantose nigricans</i>
Pele: vascular	☐ <i>hemangioma capilar</i> ☐ <i>hemangioma plana</i> ☐ <i>malformação AV</i> ☐ <i>stork bite</i> ☐ <i>angel'kiss</i> ☐ <i>teleangiectasia múltipla</i> ☐ <i>vasos proeminentes</i> ☐ <i>múltiplos hematomas</i>
Pele: pilificação corpórea	☐ <i>generalizada</i> ☐ <i>localizada</i>
Unhas	☐ <i>ausente</i> ☐ <i>hipoplasia</i> ☐ <i>curta</i> ☐ <i>estreita</i> ☐ <i>côncava</i> ☐ <i>hiperconvexa</i> ☐ <i>quebradiça</i> ☐ <i>pits</i> ☐ <i>estrias</i>

☐	bífida / dupla
☐	fusionada
☐	cor anormal

Anexo 3 - Comitê de Ética

**HOSPITAL
DO CANCER**

**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

São Paulo, 04 de setembro de 2006

Ao
Sr. Benjamin Heck

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 816/06
"Avaliação da prevalência de defeitos congênitos, doenças genéticas e alterações
dismórficas em criança com câncer".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo, em sua última reunião de 29/08/2006, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 25/07/2006, aprovaram a realização do projeto em referência datado de Julho/2006, Consentimento Pós Informado e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- ✓ Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos;
- ✓ Declaração referente justificativa de custos.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

c.c.

Orientadora: Dra. Beatriz de Camargo

Anexo 4 - Frequência absoluta e relativa de todos os achados físicos encontrados com suas respectivas categorias

ACHADOS FÍSICOS	N=	% VALIDA	TIPO
FACE; ARREDONDADA	70	57,4	VC
CABELO; ESTRUTURA; FINO	58	47,5	VC
PESCOÇO; CURTO	43	35,2	VC
PESCOÇO; LONGO	42	34,4	VC
COTOVELO; VALGO	32	26,2	VC
FILTRO; PROEMINENTE	31	25,4	VC
CABELO; ESTRUTURA; SECO	28	23,0	VC
CÍLIOS; PROEMINENTE	28	23,0	VC
NARIZ; BASE; ALARGADA	24	19,7	VC
DEDOS; CLINODACTILIA	23	18,9	VC
SOBRANCELHA; SINOFRE	22	18,0	VC
LÁBIO INFERIOR; GROSSO	21	17,2	VC
NARIZ; GERAL; COLUMELA CURTA	20	16,4	VC
ORELHA; LOBO; PRESO	20	16,4	VC
PELE; PIGMENTAÇÃO; MANCHA CAFÉ AU LAIT; SOLITÁRIO	18	14,8	VC
LÁBIO SUPERIOR; GROSSO	17	13,9	VC
DENTES; ESPASSADOS	16	13,1	VC
LÁBIO SUPERIOR; FINO	16	13,1	VC
CABELO; CRESCIMENTO; LINHA ANTERIOR BAIXA	15	12,3	VC
DEDOS; "FETAL PADS"	15	12,3	VC
ORELHA; HÉLICE; SOBREDOBRAMENTO	14	11,5	VC
NARIZ; PONTA; BULBOSO	13	10,7	VC
ORELHA; HÉLICE; "DARWIN LUMP"	13	10,7	VC
ABDÔMEN; PROTUBERANTE	12	9,8	VC
CRÂNIO; TAMANHO; MICROCEFALIA	11	9,0	AM
PALATO; ESTREITO	11	9,0	AM
ORELHA; HÉLICE; SEM DOBRA	10	8,2	VC
CONSTITUIÇÃO; LONGILÍNEO	9	7,4	AM
FACE; QUADRADA	9	7,4	VC
FILTRO; APAGADO	9	7,4	VC
NARIZ; GERAL; PERFIL CONVEXO	9	7,4	VC
PE; CAVUS	9	7,4	VC
NARIZ; PONTE; ALARGADA	8	6,6	VC
PELE; PILIFICAÇÃO; GENERALIZADA	8	6,6	VC
CABELO; CRESCIMENTO; RODAMOLINHO CENTRALIZADO	7	5,7	VC
CONSTITUIÇÃO; OBESIDADE GENERALIZADA	7	5,7	AM
FACE; TRIANGULAR	7	5,7	AM
FRONTE; PROEMINENTE	7	5,7	AM
NARIZ; BASE; ESTREITA	7	5,7	VC
NARIZ; PONTE; ACHATADA	7	5,7	AM
NARIZ; PONTE; PROEMINENTE	7	5,7	VC
PE; PLANUS	7	5,7	VC
PELE; PIGMENTAÇÃO; NEVUS SOLITÁRIO MAIOR 5MM	7	5,7	VC
CRÂNIO; FORMA; BRAQUICEFALIA	6	4,9	AM

CRÂNIO; FORMA; PLAGIOCEFALIA	6	4,9	VC
FACE; ESTREITA ALONGADA	6	4,9	VC
NARIZ; GERAL; PEQUENO	6	4,9	AM
NARIZ; NARINA; ALARGADA	6	4,9	VC
NARIZ; PONTA; ALARGADA	6	4,9	VC
ORELHA; GERAL; PROEMINENTE	6	4,9	VC
PELE; PIGMENTAÇÃO; MANCHAS CAFÉ AU LAIT; MÚLTIPLO	6	4,9	DC
CABELO; CRESCIMENTO; "WIDOWS PEACK"	5	4,1	AM
CRÂNIO; FORMA; MACROCEFALIA	5	4,1	AM
ESTATURA; ALTA PROPORCIONADA	5	4,1	AM
FILTRO; CURTO	5	4,1	AM
FRONTE; BOSSA FRONTAL	5	4,1	AM
NARIZ; SEPTO; ESTREITO	5	4,1	AM
OLHO; DISTÂNICA INTERCANTAL; HIPERTELORISMO	5	4,1	AM
PELE; PIGMENTAÇÃO; NEVUS MÚLTIPLO MAIOR 5MM	5	4,1	AM
PREGA PALMAR; ÚNICA	5	4,1	AM
BOCA; MICROSTOMIA	4	3,3	AM
CABELO; CRESCIMENTO; "COW LICK"	4	3,3	VC
CILIOS; IMPLANTAÇÃO ESPARSA	4	3,3	VC
CRÂNIO; FORMA; DOLICOCEFALIA	4	3,3	AM
DENTES; SOBREPOSTOS	4	3,3	VC
FRONTE; ESTREITO	4	3,3	AM
LÁBIO SUPERIOR; "CUPID BOW"	4	3,3	AM
MANDIBULA; RETRO MICROGNATIA	4	3,3	VC
NARIZ; ASA; HIPOPLASIA	4	3,3	VC
NARIZ; GERAL; PERFIL CONCAVO	4	3,3	VC
OLHO; FP AMENDOADA	4	3,3	VC
OLHO; FP CURTA	4	3,3	AM
OLHO; GERAL; IMPLANTAÇÃO FUNDO	4	3,3	AM
ORELHA; GERAL; BAIXA IMPLANTADA	4	3,3	AM
ORELHA; HÉLICE: MODELAGEM ALTERADA	4	3,3	AM
QUEIXO; DIMPLE SULCO	4	3,3	VC
SOBRANCELHA; ESPARSA	4	3,3	VC
TÓRAX; ASSIMETRIA	4	3,3	AM
ARTELHO; SANDAL GAP	3	2,5	VC
CABELO; CRESCIMENTO; LINHA ANTERIOR ALTA	3	2,5	VC
DEDOS; CURTOS	3	2,5	AM
DENTES; MÁ OCLUSÃO	3	2,5	VC
DORSO; ESCOLIOSE	3	2,5	DC
FACE; BOCHECHAS PROEMINENTES	3	2,5	VC
JOELHO; VALGUM	3	2,5	AM
MÃO; ENCURTAMENTO METACARPO	3	2,5	AM
MÃO; PEQUENA DESPROPORCIONADA	3	2,5	AM
NARIZ; GERAL; ACHATADO	3	2,5	AM
NARIZ; PONTA; PENDENTE	3	2,5	AM
OLHO; FP OBLÍQUA BAIXO	3	2,5	AM
OLHO; FP OBLÍQUA CIMA	3	2,5	AM
ORELHA; LOBO; HIPERPLASIA	3	2,5	VC
ORELHA; TAG; UNILATERAL	3	2,5	DC
PELE; LOCALIZADA; ESTRIA	3	2,5	VC
PELE; LOCALIZADA; FIBROMATA	3	2,5	VC
PELE; PIGMENTAÇÃO; MACULA HIPERPIGMENTADA	3	2,5	AM

PESCOÇO; ALARGADO	3	2,5	VC
PREGA PALMAR; SIDNEY	3	2,5	AM
SOBRANCELHA; ARQUEADA	3	2,5	VC
TÓRAX; ESTREITO	3	2,5	AM
TÓRAX; PECTUS CARINATUM	3	2,5	AM
TÓRAX; PECTUS ESCAVATUM	3	2,5	AM
ARTICULAÇÃO; HIPERMOBILIDADE PQ E GRD ART	2	1,6	DC
CONSTITUIÇÃO; OBESIDADE TRUNCAL	2	1,6	AM
DEDOS; ARACNODACTILIA	2	1,6	DC
DEDOS; CAMPTODACTILIA	2	1,6	AM
DEDOS; LONGOS	2	1,6	AM
ESCÁPULA; DESVIO EXCESSIVO / "WINGED"	2	1,6	AM
ESTATURA; BAIXA PROPORCIONADA	2	1,6	DC
FACE; PEQUENA	2	1,6	VC
FILTRO; LONGO	2	1,6	AM
FRONTE; ALARGADO	2	1,6	VC
MAMA; HIPERTROFIA	2	1,6	VC
MAMILO; INVERTIDO	2	1,6	VC
MÃO; GRANDE DESPROPORCIONADA	2	1,6	AM
MÃO; PALMA LONGA	2	1,6	AM
NARIZ; GERAL; ALARGADO	2	1,6	VC
NARIZ; GERAL; LONGO	2	1,6	AM
NARIZ; PONTA; ACHATADO	2	1,6	AM
NARIZ; SEPTO; ALARGADO	2	1,6	AM
OLHO; CONJUNTIVA; NEVUS DE OTA	2	1,6	DC
OLHO; FP AMPLA	2	1,6	AM
OLHO; GERAL; ESTRABISMO	2	1,6	VC
OLHO; ÍRIS; HETEROCROMIA	2	1,6	DC
OLHO; PELE PERI-ORBITÁRIA; EPICANTO	2	5,7	AM
ORELHA; GERAL; ARREDONDADA	2	1,6	AM
ORELHA; GERAL; DISPLÁSICA	2	1,6	AM
ORELHA; GERAL; GRANDE	2	1,6	AM
ORELHA; GERAL; PEQUENA	2	1,6	AM
ORELHA; HÉLICE; PITS	2	1,6	DC
ORELHA; LOBO; HIPOPLASIA	2	1,6	VC
ORELHA; LOBO; SULCO	2	1,6	DC
ORELHA; PIT; UNILATERAL	2	1,6	DC
PALATO; AMPLO	2	1,6	AM
PELE; GERAL; SECA	2	1,6	VC
PELE; PIGMENTAÇÃO; EFELIDE AXILAR	2	1,6	AM
PELE; VASCULAR; HEMANGIOMA PLANA	2	1,6	DC
PREGA PALMAR; FLEXÃO DIMINUIDA	2	1,6	VC
SOBRANCELHA; PROTUBERÂNCIA MEDIAL	2	1,6	VC
ABDÔMEN; DIATESE MUSCULO RETO	1	0,8	AM
ABDÔMEN; HERNIA INGUINAL	1	0,8	DC
ARTELHO; CLINDACTILIA DIGITO V	1	0,8	VC
BOCA; APARÊNCIA ABERTA	1	0,8	DC
BOCA;CANTO PARA BAIXO	1	0,8	AM
CABELO; CRESCIMENTO; IMPLANTAÇÃO ESPARSA	1	0,8	VC
CABELO; PIGMENTAÇÃO; DESPIGMENTAÇÃO ESPARSA	1	0,8	DC
CRÂNIO; FORMA; TRIGONOCEFALIA	1	0,8	DC
DEDOS; ALARGADOS	1	0,8	VC

DEDOS; DESVIO RADIAL IV E V	1	0,8	VC
DENTES; ERUPÇÃO TRADIA	1	0,8	VC
DENTES; MICRODONTIA	1	0,8	AM
DORSO; AUMENTO CIFOSE TORÁCICA	1	0,8	AM
DORSO; AUMENTO LORDOSE LOMBAR	1	0,8	VC
FACE; ACHATADA	1	0,8	AM
FACE; GROSSEIRA	1	0,8	AM
FRONTE; SALIENTE	1	0,8	AM
GENITAL MASCULINO; PÊNIS HIPOSPADIA	1	0,8	DC
GENITAL MASCULINO; PÊNIS PEQUENO	1	0,8	AM
JOELHO; VARUM	1	0,8	AM
LABIO INFERIOR; EVERTIDO	1	0,8	AM
LINGUA; SULCO PROEMINENTE	1	0,8	DC
MANDIBULA; PROEMINENTE	1	0,8	VC
MAO; TRIDENTE	1	0,8	AM
MAXILA; HIPOPLASIA	1	0,8	AM
MAXILA; PROEMINENTE	1	0,8	AM
MEMBRO INFERIOR; HEMIHIPERTROFIA	1	0,8	AM
MEMBRO INFERIOR; PERNA CURTA PROPORCIONADA	1	0,8	AM
MUSCULO; AGENESIA ISOLADA	1	0,8	DC
NARIZ; NARINA; PROTUBERANTE	1	0,8	VC
NARIZ; SEPTO; CURTO	1	0,8	AM
NEUROLOGIA; TREMOR	1	0,8	DC
OLHO; CONJUNTIVA; TELEANGIECTASIA	1	0,8	AM
OLHO; DISTÂNCIA INTERCANTAL; HIPOTELORISMO	1	0,8	AM
OLHO; GERAL; MICROFTALMIA	1	0,8	DC
OLHO; GERAL; NISTAGMO	1	0,8	DC
OLHO; PALPEBRA; PTOSE	4	3,3	VC
ORELHA; HELICE; HIPOPLASIA	1	0,8	VC
ORELHA; TRAGUS; HIPOPLASIA	1	0,8	AM
PE; ASSIMETRIA	1	0,8	AM
PE; GRANDE	1	0,8	AM
PE; PREGA PLANTAR PROFUNDA	1	0,8	AM
PELE, PILIFICAÇÃO; LOCALIZADA	1	0,8	VC
PELE; PIGMENTAÇÃO; ACANTOSE NIGRICANS	1	0,8	DC
PELE; PIGMENTAÇÃO; MACULA HIPOPIGMENTADA	1	0,8	AM
PELE; VASCULAR; HEMANGIOMA CAPILAR	1	0,8	DC
POLEGAR; ALARGADO	1	0,8	AM
PREGA PALMAR; ACENTUADA	1	0,8	AM
REGIÃO ORAL; SULCO NASOLABIAL PROEMINENTE	1	0,8	VC
SOBRANCELHA; ESTREITAMENTO LATERAL	1	0,8	VC
SOBRANCELHA; HIPOPLASIA	1	0,8	VC
TIBIA; ARQUEADA	1	0,8	DC

VC - Variantes Comuns, AM - Anomalia Menor, DC- Defeitos Congênitos

Anexo 5 – Pacientes com Rabdomiossarcoma

