

RESUMO

Picnodisostose (PYCD) é uma rara displasia esquelética autossômica recessiva, decorrente de defeito no gene codificador da enzima catepsina K, caracterizada por baixa estatura (BE), osteoesclerose, acroosteólise, deformidades crânio-faciais e fragilidade óssea. Embora a BE seja característica, deficiência de GH tem sido relatada apenas em parte dos casos de PYCD. Apresentamos dois casos isolados, com quadros clínico-radiológicos característicos. Caso 1: 9 anos, masculino, pais consanguíneos, apresentando BE, osteoesclerose, fragilidade óssea, exoftalmia bilateral, fronte ampla, braquicefalia, alargamento das suturas cranianas, fontanelas abertas, micrognatia, implantação anormal dos dentes, braquidactilia, unhas distróficas e acroosteólise das falanges distais. Caso 2: 17 anos, masculino, com BE, nariz proeminente, braquicefalia, plastibasia, falha de fechamento de suturas e fontanelas, hipoplasia mandibular, dentição anormal, osteoesclerose difusa, braquidactilia, acroosteólise das falanges distais e aumento das pregas cutâneas nas mãos. Ambos apresentaram níveis basais normais de TSH, T₄ livre, gonadotrofinas e testosterona, e da resposta do GH e do cortisol, durante teste farmacológico. Em conclusão, a PYCD parece ser uma condição heterogênea com apresentação clínica variável. Assim, embora não tenha sido observado nestes casos, mas tendo em vista as descrições prévias, consideramos importante que pacientes com PYCD sejam rotineiramente submetidos à avaliação hormonal. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:95-101**)

Descritores: Picnodisostose; Displasia esquelética; Baixa estatura; Catepsina K; Hormônio de crescimento.

ABSTRACT

Pycnodysostosis: Report of Two Cases.

Pycnodysostosis (PYCD) is a rare autosomal recessive skeletal dysplasia, due to a defect in the gene encoding cathepsin K, and characterized by short stature (SS), osteosclerosis, acro-osteolysis, skull deformities, and bone fragility. Although SS is characteristic in PYCD, GH deficiency has been reported only in some cases. We present two isolated cases, with typical clinical-radiological pictures. Case 1: a 9 year-old boy, offspring of consanguineous parents, presenting SS, osteosclerosis, bone fragility, bilateral ocular proptosis, frontal bossing, brachycephaly, wide cranial sutures, open fontanels, micrognathia, abnormal teeth, brachydactyly, dystrophic nails, and acro-osteolysis of the distal phalanges. Case 2: a 17 year-old boy, presenting SS, prominent nose, brachycephaly, plastibasia, separated cranial sutures, large fontanels, mandibular hypoplasia, abnormal teeth, diffuse osteosclerosis, brachydactyly, acro-osteolysis and increased cutaneous pleats in the hands. Both patients presented normal levels of TSH, free T₄, gonadotropins and testosterone, and normal GH and cortisol responses to pharmacological stimuli. In conclusion, PYCD is a heterogeneous condition with variable clinical presentation. Thus, although not observed in these cases, but in light of previous descriptions, we consider important that patients with PYCD be routinely submitted to hormonal evaluation. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:95-101**)

Keywords: Pycnodysostosis; Skeletal dysplasia; Short stature; Cathepsin K; Growth hormone.

***Rosana Quezado
Renan M. Montenegro Jr.
Fabiana F. A. Araripe
Rafaela Vieira Corrêa
Renan M. Montenegro***

*Serviço de Endocrinologia e
Diabetes do Hospital Universitário
Walter Cantídio, Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
do Ceará, Fortaleza, CE.*

*Recebido em 03/09/01
Revisado em 19/11/02
Aceito em 29/11/02*

RECONHECIDA COMO ENTIDADE distinta em 1962 por Maroteaux e Lamy, a picnodisostose (PYCD) (do grego picnos - denso; dis - defeituoso; ostose - osso) é uma doença esquelética rara. Em 1965, estes autores concluíram ter sido esta a misteriosa doença que vitimou o famoso pintor francês Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901) (1). Desde então, mais de 150 casos foram descritos em diferentes grupos étnicos.

Ambos os sexos são igualmente afetados, sendo relatada consangüinidade dos pais em aproximadamente 30% dos casos (2). Trata-se de uma condição de herança autossômica recessiva, sendo o gene responsável pela doença localizado no cromossomo 1q21 (3).

Esta displasia esquelética caracteriza-se por baixa estatura importante, osteoesclerose, com tendência a fraturas ósseas múltiplas, hipoplasia mandibular, ângulo mandibular obtuso, atraso no fechamento das fontanelas, suturas cranianas separadas, alterações na formação dentária, displasia das clavículas e aplasia das falanges terminais. As alterações crânio-faciais reduzem o espaço aéreo superior e podem aumentar o risco de insuficiência respiratória. Pacientes com PYCD têm, geralmente, desenvolvimento mental e sexual normais, e caracteristicamente não apresentam anemia ou compressão de feixes nervosos. Outras alterações menos freqüentemente descritas na PYCD são esclera azul, unhas anormais, bossa frontal, cifose e escoliose (4-13).

Deficiência de GH, diagnosticada através de resposta inadequada do GH após testes de estímulo e de níveis basais reduzidos de IGF-1, tem sido descrita em pacientes com PYCD (11-13). Em alguns casos, contudo, tem sido demonstrada secreção normal desse hormônio e níveis normais de IGF-I (12,13). Em um estudo recente de Soliman e cols. (13), onde foram avaliados 8 casos de PYCD, 50% apresentavam déficit de GH, e nestes foi detectada, através de ressonância nuclear magnética (RNM), hipoplasia da hipófise anterior. Tem sido postulado por esses autores que o aumento do volume ósseo e relativa rigidez da parede da sela túrcica na PYCD poderia resultar em um aumento de pressão intra-selar e determinar um hipopituitarismo. Não obstante, outras deficiências hormonais não foram demonstradas até o momento nessa condição. Nesse mesmo estudo, os pacientes com PYCD foram também submetidos ao teste de geração de IGF-I, sendo verificada uma resposta significativa e, portanto, excluída resistência ao GH (13).

No presente relato, descrevemos dois casos não relacionados desta rara condição, atendidos no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Univer-

sitário Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará, onde não foi evidenciado comprometimento endócrino.

CASO 1

AESF, sexo masculino, cor parda, 9,7 anos de idade, procedente de Pacatuba, CE, foi admitido em 09/1996, com queixas de baixa estatura e dedos pequenos notada aos cinco anos de idade, época em que sofreu fratura na tíbia esquerda por leve trauma. Tinha história de consangüinidade entre os pais (a mãe era tia do pai da criança) e a mãe informava não ter havido anormalidades durante a sua gestação, tendo nascido de parto normal, cefálico, domiciliar, sem complicações.

O exame físico revelava baixa estatura (107cm; DP -4,69), exoftalmia bilateral, região frontal proeminente, fontanelas abertas, micrognatia (figuras 1A e B), implantação anormal dos dentes, braquidactilia e unhas distróficas. Apresentava baixo peso (16,5kg), embora adequado para a estatura. A genitália era masculina, com estadio puberal G₁P₁, pelos critérios de Tanner & Whitehouse (14). A tireóide apresentava-se normal à palpação, não sendo observadas anormalidades cardiovasculares, assim como hepatoesplenomegalia.

Os exames de raios-X revelaram braquicefalia, com desproporção crânio-facial e alargamento das suturas. Sela túrcica de volume aparentemente normal (figura 2A). Em mãos e punhos foi observada displasia óssea, acentuação difusa da densidade óssea e acrosteólise das falanges distais do 1°, 2° e 3° quirodáctilos bilateralmente. A idade óssea inicial, de acordo com Greulich-Pyle (15), foi compatível com 7 anos (figura 2B).

Foi realizada uma tomografia de crânio que mostrou parênquima cerebral homogêneo, ventrículos simétricos, sulcos corticais, cisternas silvianas e cisternas anatômicas, elementos da fossa posterior sem alterações, alargamento das suturas cranianas e fontanelas abertas.

As dosagens hormonais foram determinadas por RIE, utilizando kits comerciais (Coat-A-Count, DPC, Los Angeles, CA), que revelaram níveis basais normais de T₄ livre, TSH, cortisol, e respostas normais do GH e do cortisol durante teste provocativo pela hipoglicemia insulínica (com 0,1UI/kg de insulina regular endovenosa) (16). Hemograma completo, sumário de urina e determinações bioquímicas (uréia, creatinina, glicemia, fosfatase alcalina, sódio, potássio, cálcio e fósforo séricos) também estavam normais.

Em 04/2000, durante seguimento, apresentou fratura da clavícula esquerda após leve trauma, seguido por fratura espontânea da perna esquerda que, após dois meses de imobilização, obteve consolidação.



Figura 1. Caso 1: A - Fácies. B - Perfil realçando a bossa frontal e a micrognatia.

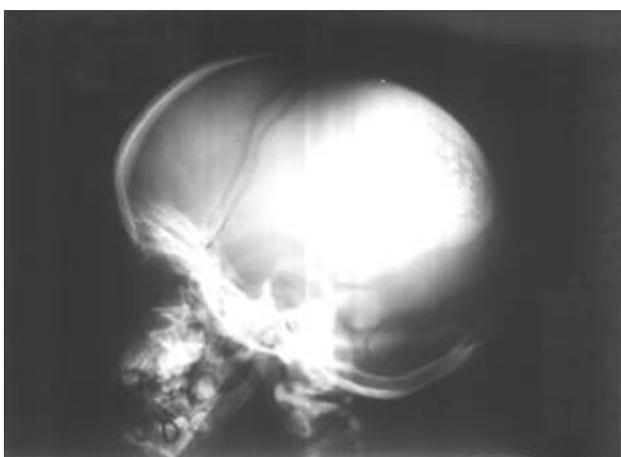


Figura 2. Caso 1: A - Radiografia do crânio em perfil. B - Radiografia de mãos e punhos.

O paciente apresentou progressão normal da puberdade. A velocidade de crescimento observada até o surgimento dos caracteres sexuais secundários (aos 13 anos) foi em média de 3cm/ano e, a partir de então, 17,3cm em 36 meses. Aos 15, encontrava-se no estágio puberal G₃P₄ (14). Em 05/2002, após queda de bicicleta, apresentou fratura do colo do fêmur direito, necessitando correção cirúrgica.

CASO 2

PSMB, sexo masculino, pardo, 17, 9 anos de idade, natural e procedente de Fortaleza, atendido em 03/1999 por baixa estatura. Informava que desde o nascimento era doente, apresentando crescimento anormal, quando comparado aos seus dois irmãos. Negava fraturas ósseas e referia epigastralgia. Não sabia informar sobre consanguinidade dos pais, condições da sua gestação ou seu nascimento.

Ao exame físico, observava-se baixa estatura importante (132cm; DP -5,51), nariz proeminente, fontanelas abertas e braquidactilia e aumento das pregas cutâneas nas mãos (figura 3). Apresentava baixo peso (32,2kg), embora adequado para a estatura. A genitália era masculina, com estadio puberal G₂P₂ (14). Apresentava dentição anormal, com periodontite associada e hérnia inguinal direita e esquerda. A palpação da tireóide mostrava-se normal, não sendo evidenciadas anormalidades cardiovasculares, assim como hepatoesplenomegalia.

Os exames de raios-X revelaram braquicefalia (índice cefálico - 0,90), acentuação difusa da densidade óssea, mastóide pouco pneumatizada, seios frontal e esfenoidal não pneumatizados, presença de ossos wormianos, ramos mandibulares hipoplásicos, com ângulo de abertura de 160 graus, plastibasia, falha de fechamen-

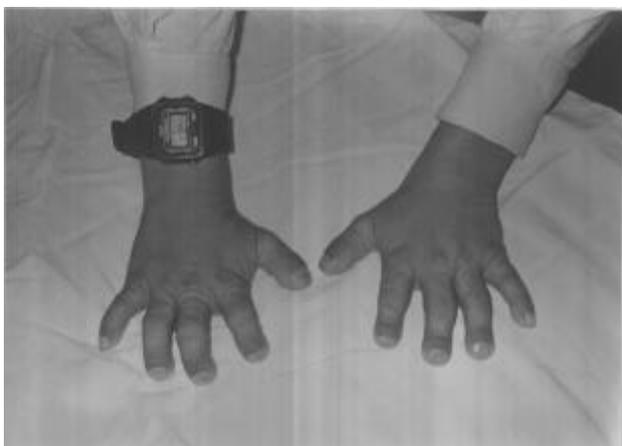
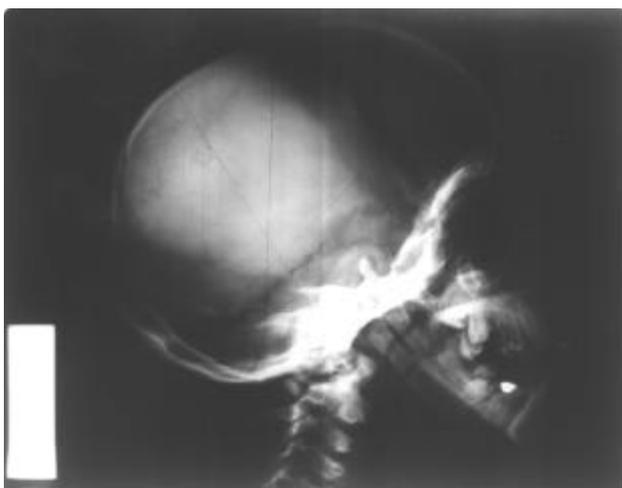


Figura 3. Caso 2: Anormalidades em mãos e unhas.



to de suturas e fontanelas e sela túrcica de tamanho normal (figura 4A). No exame de mão e punho esquerdos, observou-se acentuação difusa da densidade óssea, acrosteólise das falanges distais do 1° ao 4° quirodáctilos e reabsorção do terço distal do 5° quirodáctilo. A idade óssea (15) foi compatível com 13 anos (figura 4B). A radiografia do tórax evidenciou acentuação difusa da densidade óssea e ausência de ossificação dos 2/3 inferiores do esterno (figuras 5A e B).

As dosagens hormonais por RIE, utilizando kits comerciais (Coat-A-Count, DPC, Los Angeles, CA), mostraram níveis basais normais de T₄ livre, TSH, cortisol, LH, FSH e testosterona, e respostas normais do GH e do cortisol durante teste provocativo pela hipoglicemia insulínica (0,1UI/kg de insulina regular endovenosa) (16). Hemograma completo, sumário de urina e determinações bioquímicas (uréia, creatinina, glicemia, fosfatase alcalina, sódio, potássio, cálcio e fósforo séricos) também estavam normais.

Em 02/2000, com 18 anos de idade, apresentava estatura de 137,6cm. Em 04/2000 foi submetido a hernioplastia inguinal direita. Após a cirurgia não retornou para as consultas subseqüentes, embora se

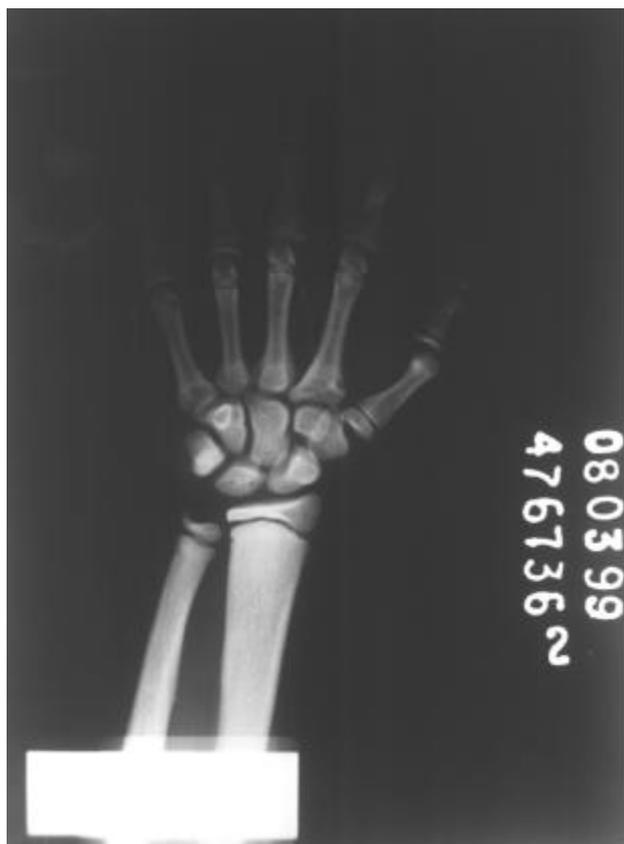


Figura 4. Caso 2: A - Radiografia do crânio em perfil. B - Radiografia de mão e punho esquerdos.



Figura 5. Caso 2: A - Radiografia do tórax em AP. B - Radiografia do tórax em perfil.

tenha informado, por meio de busca ativa, que o seu estado era bom e não tem apresentado fraturas ósseas ou outras intercorrências.

DISCUSSÃO

A PYCD (OMIM 265800) é uma displasia esquelética osteoesclerótica autossômica recessiva que decorre de defeitos no gene codificador da enzima catepsina K (CK), localizado no cromossomo 1q21, resultando em deficiência na atividade dessa enzima. Até o momento, diferentes mutações neste gene foram descritas em diversas populações com esta condição (3,17-21).

A CK é uma protease lisossômica com importante papel na reabsorção da matriz óssea, e se expressa abundantemente nos osteoclastos, sendo secretada no espaço sub-osteoclástico onde a matriz é degradada. Estudos *in vitro* revelam que a CK mutante da PYCD não degrada o colágeno tipo I, de que se constituem 95% da matriz orgânica óssea. Assim, a contínua formação óssea e a incapacidade de reabsorção levam a uma remodelação óssea alterada, resultando em um aumento generalizado da densidade e do vo-

lume do osso, esclerose, fragilidade óssea e conseqüente maior predisposição de fraturas ósseas (2,3). Um estudo recente demonstrou níveis normais de marcadores de formação óssea (pro-peptídeo carboxi-terminal do colágeno I e osteocalcina), e níveis baixos de marcadores de reabsorção óssea (telo-peptídeos do colágeno tipo I - NTX e CTX), em 7 pacientes com PYCD. Um terceiro marcador da porção mais proximal do colágeno I - ICTP estava paradoxalmente elevado neste estudo (22).

As manifestações clínicas mais freqüentes na PYCD incluem baixa estatura, micrognatia, atraso ou má formação ou mau posicionamento dos dentes, fragilidade óssea, com fraturas ósseas patológicas. Bossa frontal, exoftalmia, escleróticas azuladas, cifose, escoliose e unhas distróficas são achados menos comuns. As alterações orofaciais aumentam a morbidade e a mortalidade decorrentes da doença. A osteomielite é a mais séria complicação advinda dos problemas orais, sendo comum em adultos com PYCD, mas incomum em crianças. Os exames radiológicos mostram fontanelas abertas, suturas cranianas alargadas, seios paranasais hipoplásicos ou não pneumatizados, ossos wormianos, braquicefalia, ramos mandibulares hi-

poplásticos, ângulos mandibulares obtusos, osteosclerose generalizada, displasia da porção distal das clavículas e acrosteólise distal. A hipoplasia da glândula hipofisária anterior pode ser um achado associado. Sinais de desmielinização cerebral também podem ser percebidos na RNM de alguns pacientes com PYCD, sem, contudo, manifestar alterações significantes no intelecto, nos reflexos, nos sistemas motores e sensoriais ou na coordenação motora dos afetados (1-13).

Embora os conhecimentos genéticos e bioquímicos no campo das displasias ósseas estejam progredindo, as características clínicas e principalmente as radiológicas ainda são as bases diagnósticas da PYCD (23).

No presente estudo, descrevemos dois casos isolados de PYCD cujo quadro clínico-radiológico se mostrou característico. Os pacientes apresentavam baixa estatura, nariz proeminente, hipoplasia mandibular, dentição anormal, braquicefalia, com desproporção crânio-facial, alargamento das suturas cranianas e fontanelas abertas, braquidactilia, displasia óssea em mãos e punhos, com acentuação difusa da densidade óssea e acrosteólise das falanges distais. Algumas manifestações menos comuns como exoftalmia e unhas distróficas foram encontradas somente no caso 1, enquanto que aumento das pregas cutâneas nas mãos e ausência de fraturas patológicas (fragilidade óssea) foram observados apenas no caso 2, demonstrando haver certa heterogeneidade na apresentação clínica dessa doença.

A baixa estatura é uma característica importante na PYCD. Além do comprometimento pela displasia óssea esclerosante (afetando também ossos longos e coluna vertebral), outros fatores têm sido implicados na ocorrência de baixa estatura na PYCD, tais como: anormalidades cromossômicas, desnutrição secundária a alterações dentárias, obstrução pulmonar crônica e hipoxemia e endocrinopatias (13).

Deficiência de GH tem sido descrita em alguns pacientes com PYCD (11-13). Alguns autores têm postulado que o aumento do volume ósseo e relativa rigidez da parede da sela túrcica, assim como ocorre em ossos longos e vértebras, poderiam resultar em um aumento de pressão intra-selar e determinar o hipopituitarismo (13). Nos casos ora relatados, a avaliação hormonal realizada através de dosagens basais e estudos dinâmicos não detectou déficit de GH, assim como comprometimento de outros eixos. Os exames de imagem (RX de sela e TC de crânio) realizados nestes casos também não evidenciaram alterações na região hipofisária.

O diagnóstico diferencial da PYCD compreende outras doenças esqueléticas que afetam crânio, mandíbula e falanges distais, tais como a osteopetrose, a di-

sostose cleido-cranial, a doença de Carnurati-Engelman, a síndrome de Hadju-Cheney, a displasia mandíbulo-acral e a acrosteólise idiopática não familiar. Na osteopetrose, o osso tende a ser mais denso e apresenta achados típicos como estrias transversais paralelas às linhas epifisárias e imagens de "vértebras em sanduíche" ao exame radiológico. Há tendência para o desenvolvimento de anemia hipoplásica progressiva por obliteração dos espaços medulares e hematopoiese extramedular secundária. As características da displasia cleido-cranial são acrosteólise, clavículas hipoplásicas e fontanela anterior aberta, no entanto, a densidade óssea é normal e o modo de herança é autossômico dominante. Na doença de Carnurati-Engelman há esclerose difusa da cortical, mas as epífises são poupadas. A acrosteólise é severa, mas a osteosclerose está ausente na displasia mandíbulo-acral. A síndrome de Hadju-Cheney se apresenta com múltiplas fraturas, mas pode ser facilmente distingüida da PYCD pela presença de osteoporose. Já a acrosteólise idiopática não familiar se apresenta, apenas, com algumas alterações nas falanges terminais das mãos e pés (11,24).

Alguns autores verificaram um importante aumento da velocidade de crescimento, no decorrer de um a dois anos de acompanhamento, com a utilização de hormônio do crescimento recombinante (hGH) em algumas crianças com PYCD, que não apresentavam respostas satisfatórias aos testes para liberação de GH (11-13). Assim como observado por Soliman e cols. (13) em metade dos seus pacientes avaliados (4/8), no nosso estudo os pacientes apresentaram uma secreção normal de GH após estímulo. Embora não determinados níveis de IGF-I nos nossos pacientes, esses estudos anteriormente relatados (11-13) demonstraram níveis baixos de IGF-1 na PYCD, e resposta normal no teste de geração de IGF-I, sugerindo não haver resistência ao GH nessa condição. Assim, não seria justificada a utilização de hGH nestes pacientes.

O tratamento atual da PYCD é principalmente direcionado aos sintomas, com ênfase na prevenção de fraturas. Rigorosa higiene oral diária e profilaxia com antibióticos em casos de extração dentária são procedimentos recomendados na prevenção da osteomielite.

Em conclusão, a PYCD parece ser uma condição heterogênea com apresentação clínica variável. Assim, embora não tenha sido observado nestes casos, mas tendo em vista as descrições prévias de déficit de GH, consideramos importante que pacientes com PYCD sejam rotineiramente submetidos à avaliação hormonal e, nos casos em que essa deficiência for detectada, submetidos a uma avaliação da região hipotalâmica-hipofisária, preferencialmente através de RNM.

REFERÊNCIAS

1. Maroteaux P, Lamy M. The malady of Toulouse-Lautrec. **JAMA** 1995;191:111-3.
2. O'Connell AC, Brennan MT, Francomano CA. Pycnodysostosis: orofacial manifestations in two pediatric patients. **Pediatr Dent** 1998;20:204-7.
3. Gelb BD, Shi G-P, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. **Science** 1996;273:1236-8.
4. Muganagowda, Banapurmath CR, Kesaree N, Hegde SR. Pycnodysostosis. **Indian Pediatr** 1993;30:798-800.
5. Edelson JG, Obad S, Geiger R, On A, Artul HJ. Pycnodysostosis. Orthopedic aspects with a description of 14 new cases. **Clin Orthop** 1992;280:263-76.
6. Elmore SM. Pycnodysostosis: a review. **J Bone Joint Surg** 1967;49A:153-63.
7. Elmore SM, Nance WE, McGee BJ, Engel-de Montmollin M, Engel E. Pycnodysostosis, with a familial chromosome anomaly. **Am J Med** 1966;40:273-82.
8. Figueiredo J, Reis A, Vaz R, Leao M, Cruz C. Porencephalic cyst in pycnodysostosis. **J Med Genet** 1989;26:782-4.
9. Zenke MS, Hatori M, Tago S, Hosaka M, Kokubun S. Pycnodysostosis associated with spondylolysis. **Arch Orthop Trauma Surg** 2002;122:248-50.
10. Landa S, Esteban S, Montes E, Santamaria J, Vitoria A, Santolaya JM. Maxillofacial alterations in a family with pycnodysostosis. **Med Oral** 2000;5:169-76.
11. Darcan S, Akisu M, Taneli B, Kendir G. A case of pycnodysostosis with growth hormone deficiency. **Clin Genet** 1996;50:422-5.
12. Soliman AT, Rajab A, Al-Salmi I, Darwish A, Asfour M. Defective growth hormone secretion in children with pycnodysostosis and improved linear growth after growth hormone treatment. **Arch Dis Child** 1996;75:242-4.
13. Soliman AT, Ramadan MA, Sherif A, Aziz Bedair ES, Rizk MM. Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. **Metabolism** 2001;50:905-11.
14. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Arch Dis Child** 1976;51:170-9.
15. Greulich WW, Pyle SI. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2nd ed. Stanford:Stanford University Press, 1959.
16. Stern N, Griffin D. Protocols for stimulation and suppression tests commonly used in clinical endocrinology. In: Lavin N, ed. **Manual of endocrinology and metabolism**. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co., 1994.p.651-2.
17. Hou WS, Bromme D, Zhao Y, Mehler E, Dushey C, Weinstein H, et al. Characterization of novel cathepsin K mutations in the pro and mature polypeptide regions causing pycnodysostosis. **J Clin Invest** 1999;103:731-8.
18. Ho N, Punturieri A, Wilkin D, Szabo J, Johnson M, Whaley J, et al. Mutations of CTSK result in pycnodysostosis via a reduction in cathepsin K protein. **J Bone Miner Res** 1999;14:1649-53.
19. Fujita Y, Nakata K, Yasui N, Matsui Y, Kataoka E, Hiroshima K, et al. Novel mutations of the cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:425-31.
20. Haagerup A, Hertz JM, Christensen MF, Binderup H, Kruse TA. Cathepsin K gene mutation and 1q21 haplotypes in patients with pycnodysostosis in an outbred population. **Eur J Hum Genet** 2000;8:431-6.
21. Haagerup A, Christensen MF, Hertz JM, Kruse TA. Pycnodysostosis - common ancestor of some Danish patients. Examination and diagnosis based on molecular genetics. **Ugeskr Laeger** 2002;164:887-90.
22. Nishi Y, Atley L, Eyre DE, Edelson JG, Superti-Furga A, Yasuda TRJ, et al. Determination of bone markers in pycnodysostosis: effects of cathepsin K deficiency on bone matrix degradation. **J Bone Miner Res** 1999;14:1902-8.
23. Vanhoenacker FM, De Beuckeleer LH, Van Hul W, Balemans W, Tan GJ, Hill SC, et al. Sclerosing bone dysplasias: genetic and radioclinical features. **Eur Radiol** 2000;10:1423-33.
24. Khawali C, Rezende CAC, Castro ML. Retardo de desenvolvimento associado a osteopetrose. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:483-8.

Endereço para correspondência:

Rosana Quezado
Av. Santos Dumont, 1343 - sala 705
60150-160 Fortaleza, CE
e.mail: rquezado@uol.com.br