

Relato de caso / Case report

Carcinoma de células escamosas em língua pós-transplante de medula óssea por Anemia de Fanconi *Squamous cell carcinoma of the tongue due to Fanconi's Anemia after bone marrow transplantation*

Ricardo Pasquini¹
José Z. Neto²
Carlos R. Medeiros³
Marco A. Bitencourt⁴
Carmem M. S. Bonfim⁵
Vaneuza A. Moreira⁶
Daniela C. Setúbal⁷
Mary E. D. Flowers⁸
Elcio Kupka⁹
Marcos V. Araújo⁹

Anemia Fanconi (AF) é uma síndrome autossômica recessiva, caracterizada por pancitopenia progressiva com hipoplasia de MO, em associação com várias anormalidades constitucionais, tendo como único recurso terapêutico com possibilidade potencial de cura o transplante de medula óssea, e sendo tais pacientes propensos ao desenvolvimento de malignidades hematológicas e carcinoma de células escamosas (CEC) em diversos locais: reto, vagina, cérvix, esôfago, cavidade bucal, faringe ou pele, mas especialmente em cabeça e pescoço. Relatamos aqui três casos de pacientes portadores de AF, que após TMO desenvolveram CEC em língua. Além disso, mencionamos fatores de risco relatados para tal evento, como diagnóstico de AF, condicionamento pré-transplante (quimioterápicos e irradiação), terapia com drogas imunossupressoras para tratamento de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda ou crônica, sexo e idade avançada. Além do que, discorremos sobre a existência de três mecanismos postulados que predispoem indivíduos com AF ao desenvolvimento de neoplasia: (1) defeito na reparação do DNA; (2) defeito na detoxificação de radicais de oxigênio; e (3) imunodeficiência. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(4):239-246.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi; carcinoma de células escamosas; transplante de medula óssea; agentes alquilantes; ciclofosfamida; citogenética.

¹ Médico, professor titular e chefe da especialidade de Hematologia e Oncologia da UFPR. Chefe da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba-PR.

² Serviço de Transplante de Medula Óssea (TMO), Disciplina de Hematologia e Oncologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR – Brasil.

³ Médico, mestre em Medicina Interna. Professor adjunto da disciplina de Hematologia e Oncologia da UFPR.

⁴ Médico da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba-PR.

⁵ Mestre em Medicina Interna, médico da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba – PR.

⁶ Médico da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba-PR.

⁷ Médico da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba-PR.

⁸ Cursando o terceiro ano do mestrado em Medicina Interna da UFPR.

⁹ Médico da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Fred Hutchinson Cancer Research Center, em Seattle, Washington, Seattle – USA. Estudante de 10º período do Curso de Medicina da UFPR – Curitiba-PR.

Correspondência para: José Z. Neto
Rua Prefeito Sílvio Barros, 101 – Bairro Pilarzinho
80520-680 – Curitiba-PR-Brasil
Fax: 41-264-5472 – e-mail: jose.zanis@avalon.sul.com.br

Introdução

Em 1927, Fanconi¹ relatou três irmãos com um quadro de anemia progressiva e hiperpigmentação de pele.

Em 1929, Uehlinger² relatou um paciente com pancitopenia e malformação dos polegares e rins. Desde então, a Anemia Fanconi (AF) é conhecida como síndrome autossômica recessiva, é diagnosticada a partir de testes de instabilidade cromossômica em resposta ao diepoxibutano, mitomicina C ou outros agentes clastogênicos.

Afeta aproximadamente 1/360.000 pessoas e caracteriza-se por pancitopenia progressiva com hipoplasia de medula óssea, em associação com várias anormalidades constitucionais (baixa estatura, hiperpigmentação de pele, predominando em flexuras, tronco inferior e pescoço, deformidades esqueléticas, anormalidades renais e hipogonadismo). Temos citada, ainda, a consangüinidade como fator predisponente.³

O único recurso terapêutico com possibilidade de cura é o transplante de medula óssea, e tais pacientes são propensos ao desenvolvimento de malignidades hematológicas e carcinoma de células escamosas (CEC), especialmente em cabeça e pescoço.

A AF pertence a um grupo de síndromes caracterizadas por fragilidade cromossômica ou defeito no reparo do DNA, assim como ocorre na ataxia, telangiectasia, síndrome de Bloom, disceratose congênita, xeroderma pigmentoso. Há uma alta incidência de malignidades nestas doenças mencionadas. Entre estas, CEC, o qual pode envolver um dos diversos locais: reto, vagina, cérvix, esôfago, cavidade bucal, faringe ou pele.

Descrição de Casos

Neste relato apresentamos três casos de AF tratados com transplante de medula óssea (TMO) que, em sua evolução pós-transplante, desenvolveram neoplasia, caracterizada histologicamente como CEC, em todos os casos acometendo cavidade oral, mais especificamente a língua.

Caso 1

Paciente masculino, 4 anos de idade, admitido no Serviço de TMO do HC-UFPR em novembro de 1988, para investigação de possível AF. Apresentava história de 11 transfusões prévias e qua-

dros de repetição de broncopneumonia. Ao exame apresentava-se anêmico, com manchas hiper-crômicas em tórax, dorso e principalmente em face, ausência de visceromegalias e dedo supranumerário em mão direita.

Realizou-se exame citogenético, que confirmou a existência de AF em fase aplástica. Em sua história familiar, encontramos consangüinidade entre os progenitores. Mãe com cinco filhos vivos e uma história de aborto espontâneo, sendo o paciente em questão o 4º filho. Os três primeiros não apresentavam alterações até a data do diagnóstico do paciente, e havia história de transfusão por anemia no último filho. Ausência de história familiar de neoplasias, doenças hematológicas ou diabetes mellitus.

Proposto TMO, sendo o doador a irmã do paciente (2ª filha), a qual nunca sofreu transfusão. O transplante foi realizado em agosto de 89.

O condicionamento pré-transplante ocorreu com ciclofosfamida (CFA) 200 mg/kg dividido em quatro doses com um dia de descanso, além de imunoprofilaxia com metotrexate (MTX) + ciclosporina (CSA), e antibioticoterapia profilática.

Teve como complicações imediatas do TMO: epigastralgia, dor em hipofaringe, hematêmese, mucosites com velamento oral, ulcerações em lábio e picos febris.

Na evolução, apresentou Doença do Enxerto-contra-Hospedeiro (DECH) aguda, com posterior cronificação, e recebeu o tratamento preconizado com CSA, sendo acrescido posteriormente prednisona.

Em 1990, houve suspeita de hepatite não-A não-B não confirmada. Em 1994, suspeitou-se de hepatite C, confirmada por anti-HCV positivo em 95. Houve persistência crônica das lesões de boca, e, em outubro de 2000, cerca de 134 meses pós-TMO, diagnosticou-se CEC estágio IV em terço médio de língua, tendo como indicação terapêutica quimioterapia e radioterapia, indo o paciente a óbito em março de 2001, devido a complicações do tumor.

Caso 2

Paciente masculino, 6 anos, admitido no Serviço de TMO do HC-UFPR em fevereiro de 1997, encaminhado com diagnóstico de AF para tratamento.

Apresentava história de anemia e febre esporádica desde abril de 1996, tendo sido internado

em outro serviço em outubro de 1996, confirmando-se o diagnóstico de AF por análise citogenética diepoxibutano.

Nesta internação, sofreu um acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico por uma plaquetopenia severa, restando como seqüela hemiparesia à esquerda. Relatou-se a administração prévia de, no mínimo, 25 unidades de hemoderivados.

Proposto TMO alogênico, tendo como doadora a irmã, sendo que a tipagem sanguínea desta era AB positivo contrastando com a do receptor que era tipo B positivo. Devido a tal fato, houve tratamento da MO com hidróxi-etil-amido por incompatibilidade ABO maior, não havendo intercorrências.

O receptor apresentava sorologia positiva para citomegalovírus e a doadora era negativa.

O condicionamento pré-transplante foi realizado com CFA 100 mg/kg, e imunoprofilaxia com CSA e MTX, além de antibioticoprofilaxia.

As complicações pós-transplante foram mucosite, infecções, hipertensão arterial após 10^o dia, e hepatite medicamentosa por fluconazol, o qual foi substituído por outro antifúngico.

Teve alta hospitalar cerca de trinta dias após transplante, efetuado em fevereiro de 1997, sendo que não havia sinais de DECH, até então.

Em janeiro de 2002, cerca de 59 meses pós-TMO, relatou lesão progressiva em língua, com sintomas de disfagia, sendo diagnosticado CEC após glossectomia de terço ântero-lateral direito, sem evidências de complicações até o momento.

Caso 3

Paciente portador de Anemia de Fanconi, com 20 anos de idade, foi admitido na unidade de transplante de medula óssea em setembro de 1991. Ele apresentava um história de pancitopenia severa de um mês de evolução e já havia recebido 74 transfusões de hemocomponentes. Análise citogenética com diepoxibutano confirmou o diagnóstico de AF em fase aplástica.

O paciente foi submetido a transplante de medula óssea em setembro de 2001; o doador foi seu irmão HLA, totalmente idêntico e com análise citogenética normal. O regime de condicionamento foi com ciclofosfamida na dose de 200 mg/kg dividida em quatro dias. Ele recebeu um total de 4.79×10^8 células mononucleares/kg de peso corporal. Recebeu também antibioticoterapia profilática. Profilaxia para DECH foi a associação clá-

sica de MTX e CSA de acordo com o protocolo de Seattle.

As complicações imediatas pós-transplante foram: mucosite severa grau IV, esofagite e gastrite, hipertensão arterial e cistite hemorrágica.

Assim como os demais pacientes, ele teve recuperação hematológica completa, e estudo de quimerismo com VNTR (*variable number of tandem repeats*), mostra que 100% de suas células sanguíneas foram de origem do doador. O paciente desenvolveu DECH aguda grau IV, que foi responsivo ao tratamento e evoluiu para DECH crônica moderada extensa, e por isso recebeu ciclosporina e corticóide continuamente.

Complicou com estenose de esôfago no período pós-transplante, que foi corrigida cirurgicamente.

Em abril de 1997 foi diagnosticado, por biópsia, carcinoma de células escamosas estágio IV em língua. Foi submetido a hemiglossectomia e esvaziamento cervical. Faleceu em março de 2000 devido a recidiva do tumor em complicações relacionadas ao mesmo.

Discussão

Entre as complicações que têm sido descritas após TMO, as doenças malignas têm um papel de destaque, devido à maior sobrevivência dos pacientes livres da doença primária.⁴

Tumores sólidos podem ser vistos como complicação maligna de TMO, ocorrendo vários anos após, geralmente cinco a dez anos.⁴

Demonstrou-se que, ao longo do tempo de evolução pós-TMO, o risco de desenvolvimento de malignidade linfóide decai rapidamente, enquanto o risco para tumores sólidos aumenta progressivamente. Socié et al relataram 18 pacientes, dentre setecentos avaliados no estudo, que apresentaram tumores sólidos diagnosticados de 30 a 221 meses (média 99 meses) pós-TMO.⁵

Em um estudo retrospectivo de 2.246 pacientes transplantados por leucemia ou anemia aplástica, encontraram-se 35 casos (1-6%) de câncer secundário entre 1,5 meses e 13,9 anos pós-transplante.⁶ A incidência destes tumores secundários era seis a sete vezes mais alta no grupo com tumor primário que na população geral, com idade comparada. Embora a malignidade mais comum fosse linfoma não-Hodgkin (16 pacientes), 13/35 casos eram de tumores sólidos, incluindo três CEC (lín-

gua, cavidade oral, vulva). Foi proposto que irradiação de corpo total (ICT) e certos tratamentos para DECH aguda (globulina antitimócito ou anticorpo monoclonal anti-CD3) foram fatores de risco no desenvolvimento de tumores secundários.⁷

Fatores de risco para tumores sólidos identificados incluem diagnóstico de AF, terapia com azatioprina para DECH crônica, irradiação (total ou tóraco-abdominal), DECH crônica ou aguda, sexo masculino e idade avançada.^{5,7-10}

Encontramos relatos mencionando um predomínio de casos femininos em AF associada com neoplasias,^{11,12} mas destacando o fato que a relação M:F é 2:1 na AF isoladamente. Tal predominância feminina levantou a hipótese de estar relacionada a fatores hormonais, os quais poderiam estar envolvidos na patogênese do CEC.¹³

Em revisão da literatura realizada em uma publicação de relato de caso,⁷ constataram-se 27 casos de tumor pós-TMO por AF, dos quais 22 acometiam o sexo feminino, quatro o masculino e um não foi mencionado, indicando maior prevalência de tumores pós-transplante acometendo o sexo feminino.

Foi relatado que os CEC em AF têm envolvimento predominante de membranas mucosas; dos 29 relatados até o momento, todos, exceto um, apresentavam envolvimento mucoso.⁷

Somente nove casos de CEC envolvendo cabeça e pescoço foram relatados, com cinco destes envolvendo a língua.⁸ Em outra publicação, encontrou-se um levantamento de 27 casos de tumores pós-TMO por AF, sendo 10 casos com acometimento de língua.⁷

Socié et al relataram caso de um menino de 12 anos, que desenvolveu CEC de língua 74 meses após TMO por AF,¹⁴ sendo que os mesmos estimaram riscos de tumor sólido 22 vezes maior em transplantados por AA que na população geral,¹⁵ mencionando-se que o paciente tinha como fatores de risco: predisposição genética, condições pré-transplante (CFA/ICT), DECH crônica, tratamento imunossupressivo prolongado.⁷

Um paciente de 29 anos, com dez anos de DECH crônica, desenvolveu CEC de língua, relatado por Bradford.¹⁶

Encontrou-se um estudo mostrando acompanhamento de oito pacientes, entre estes quatro com AA, e quatro com AF, dos quais seis desenvolveram lesão mucosa (CEC em cabeça e pescoço em cinco casos, e lesão disceratótica em um caso) e

dois CEC de pele. Todos desenvolveram CEC em áreas envolvidas com DECH crônica e eram pacientes masculinos. A lesão disceratótica ocorreu em um paciente mais jovem que havia recebido TMO cinco anos antes por AF (aos 10 anos), desenvolvendo DECH crônica tratada com CSA e prednisona.⁹

Existem três mecanismos postulados que predispoem indivíduos com AF ao desenvolvimento de neoplasia: (1) defeito na reparação do DNA; (2) defeito na detoxificação de radicais de oxigênio; e (3) imunodeficiência.^{17,18}

Defeito na reparação do DNA tem sido bem estudado em células com AF.^{19,20} Estas apresentam aumentada sensibilidade a mutágenos como irradiação e drogas alquilantes (mitomicina C ou ciclofosfamida^{23, 24}),²¹ assim como maior susceptibilidade a transformação pelo vírus SV40.²²

Zanis et al³ demonstraram que doses menores de CFA, 100 mg/kg, e ausência de ICT no condicionamento pré-transplante permitem melhora objetiva na sobrevida, diminuição considerável na toxicidade global, ausência de rejeição, regeneração hematológica completa e persistente e significativa diminuição da incidência de DECH aguda e crônica, havendo, assim, base para persistência na redução da dose, até se chegar a taxa menos tóxica possível e capaz de levar a uma pega completa do enxerto.

Em termos ainda de estrutura genética, sabe-se que a AF está associada com instabilidade cromossômica, quebras randômicas, defeito nos mecanismos de reparo.²⁰

Há experimentos que detectaram a presença de p53 mutante pós-transplante, cuja forma expressa é inativa, não exercendo sua função, e resultando em acúmulo desta proteína no núcleo das células tumorais,^{25,26} assim demonstrando que os tumores em pacientes transplantados têm alguma relação genética quando comparada com pacientes não transplantados. Por outro lado, nenhum dos pacientes tinha alteração mostrando presença de anticorpos contra p53, sugerindo que o linfócito B do doador não era capaz de expressar anticorpo responsável por alteração no p53, fator que contribuiria para origem do carcinoma epitelial do receptor.⁹

O segundo mecanismo proposto, fundamentado no defeito da detoxificação de radicais de oxigênio foi primeiramente proposto por Nordensen,²⁷ em 1977, o qual verificou que aber-

rações cromossômicas espontâneas em células AF diminuem com a adição de qualquer catalase ou superóxido dismutase ao meio de cultura. Muitos estudos têm suportado esses achados, com possível diminuição da concentração da catalase dentro de células do grupo A de complementação,²⁸ diminuídos níveis de superóxido dismutase em eritrócitos de pacientes com AF^{29, 30} e aumentada sensibilidade a tensão de oxigênio.^{31,32}

A DECH crônica predispõe ao desenvolvimento de carcinoma devido a condição inflamatória crônica.^{10,14} Além disso, o infiltrado linfocítico visto na DECH crônica pode levar a um aumento da incidência de mutações; assim, um estudo relatou que leucócitos na AF liberam uma quantidade aumentada de radicais oxigênio e que esses radicais são altamente reativos, assim enfatizando mais o segundo mecanismo proposto.³⁵

Relacionado ao terceiro mecanismo, é bem conhecido que o sistema imune atua em muitas interações tumor-hospedeiro.⁸ De fato, Penn³⁴ afirmou que “qualquer forma de imunossupressão, de suficiente duração e intensidade, levará ao desenvolvimento de certas formas de câncer”.

A imunodeficiência pode atuar tanto como uma conseqüência primária da doença ou como uma complicação da terapia imunossupressiva pós-transplante.³⁵

Muitos parâmetros imunológicos em AF estão alterados, mas, em geral, a imunidade humoral tem sido relatada como normal. O número e a porcentagem de linfócitos B parecem ser normais ou quase normais. IgG e IgM do soro, assim como IgA e IgE, estão normais. Níveis do complemento têm sido normais. Os defeitos no sistema imune em AF aparecem mais proeminentes na função das células T, na imunidade mediada por células.^{8,29,31,35}

Deficiência numérica e funcional das células *natural killer* (NK) de pacientes com AF que desenvolveram CEC foi referida. Essas células NK mostraram-se não aumentadas em atividade quando expostas a linhagens de células tumorais, mas, com adição de interferon extrínseco, houve uma atividade parcial de NK restaurada.³⁶ Assim, a imunidade mediada por células está deficiente em alguns pacientes com AF pré-transplante e pode atuar na gênese da neoplasia.⁸

Hersey³⁷ demonstrou um defeito na atividade das NK em pacientes com AF que desenvolveram CEC. O defeito na atividade NK foi possivelmente causado pela falha de liberação de interferon pe-

los linfócitos defeituosos em reconhecer o antígeno tumoral,²² dando maior ênfase à proposição anterior.

Há evidência de múltiplos processos na tumorigênese, mostrando que o tumor ocorre ou dissemina-se por uma falha do sistema imune em controlar as células neoplásicas, além de outros fatores.⁹

Células de pacientes com AF são significativamente mais suscetíveis a transformação viral, como documentado pelos estudos do vírus SV40, um membro do grupo dos papovavírus,³⁸ que também inclui o papilomavírus humano (HPV). O HPV tem uma bem conhecida associação com o desenvolvimento de neoplasia de epitélio escamoso, especialmente em região ano-genital. Embora o HPV não tenha sido demonstrado em tumores de pacientes com AF, ele é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço.^{8,9,39} É demonstrado em culturas de fibroblastos de pacientes com AF a maior suscetibilidade a transformação pelo vírus SV40 do que em controles normais.^{37,39}

Culturas de células com AF mostram aberrações cromossômicas espontâneas, hipersensibilidade do DNA a quebras cruzadas por agentes como mitomicina C e diepoxibutano, e aumento da suscetibilidade a tumorigênese viral.³⁸

Clinicamente, há um aumento na incidência de transformação maligna na AF, com leucemia aguda, carcinoma hepatocelular e CEC, sendo as mais comuns malignidades.⁷ Uma incidência aumentada de carcinoma hepatocelular em pacientes com AF sugere relação com o uso de andrógenos no tratamento da pancitopenia.^{40,41}

Conclusão

Na análise do primeiro caso apresentado mostramos a presença de sinais físicos característicos da AF. Temos neste, ainda, a presença de consangüinidade dos progenitores como fator predisponente à doença. Confirmamos alguns dos fatores de risco relatados na literatura, dos quais podemos citar: DECH crônica, principalmente em cavidade oral; imunossupressão crônica; uso de medicamentos imunossupressores, relatados como propensores a tumorigênese, porém não houve irradiação no seu condicionamento. A época de gênese tumoral neste paciente enquadra-se entre os limites já relatados. Temos neste quadro a pre-

sença concomitante do vírus da Hepatite C, o qual é um fator já conhecido na predisposição ao hepatocarcinoma. Na terapêutica não houve uso de andrógenos neste paciente, sem evidências clínicas de tal patologia até o momento de seu óbito.

No segundo caso, embora mais precocemente que o primeiro, a gênese tumoral também se encontra nos limites de tempo relatados. Entretanto, não houve evidências de DECH crônica e imunossupressão prolongada, embora tenha ocorrido o desenvolvimento de CEC 5 anos pós-TMO. Acrescentamos, ainda, que houve um melhor condicionamento pré-transplante conforme preconizado por estudo realizado por Zanis et al, além de inexistência de irradiação no condicionamento.³ Concluimos que, neste caso, não houve presença dos fatores clássicos referidos como relacionados à gênese tumoral na evolução natural do binômio doença-tratamento.

No terceiro caso houve uma toxicidade significativa relacionada ao regime de condicionamento, levando à estenose de esôfago. Neste caso encontramos a ocorrência de DECH e o uso crônico de imunossupressores em um paciente de idade mais avançada, bem acima da média de idade que em geral é diagnosticado AF, o que pode ser outro fator predisponente para neoplasia.

Abstract

Fanconi's Anemia, first described in 1927, is a rare autosomal recessive disease characterized by progressive pancytopenia, congenital malformations, spontaneous or chemically induced chromosome breakage and increased incidence of leukemia and other cancers. The onset of bone marrow hypoplasia and its hematological manifestations is usually in the 3 - 7 year age range. The disease has traditionally been managed clinically through administration of blood products, treatment of infections and prolonged administration of androgens, growth factors and more recently with gene therapy. The value of bone marrow transplantation in correcting the hematological manifestations of Fanconi's anemia has been established. Alkylating agents and radiation have been utilized as a conditioning regimen in bone marrow transplantation for Fanconi's anemia, but these patients are particularly hypersensitive to these agents and its toxicity is the main cause of mortality and morbidity. Bone marrow transplantation is at the moment the only therapeutic modality able to bring

hematological cure. Fanconi's anemia patients are particularly susceptible to the development of hematological malignancies and squamous cell carcinoma in the epithelium of the rectum, vagina, cervix, esophagus, oral cavity, pharynx or skin in general but more frequently on the head and neck; probably not only because the basic cellular defect but also because of the conditioning regimen. We report on three cases of Fanconi's anemia patients developing squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation. Furthermore, there is mention of the risk factors linked in an event, such as the diagnosis of Fanconi's anemia, pre-transplant conditioning regimen that usually includes alkylating agents and irradiation; immunosuppressive prophylactic therapy for acute and chronic graft-versus-host-disease, gender and age. Additionally, we discussed the existence of three postulated mechanisms that make individuals with Fanconi's anemia susceptible to the development of neoplasias: (1) deficiency in the DNA repair system, (2) deficiency in oxygen radical detoxification; and (3) immunodeficiency. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003; 25(4):239-246.

Key words: *Fanconi's anemia; squamous cell carcinoma; bone marrow transplantation; alkylating agents; cyclophosphamide; cytogenetic.*

Referências Bibliográficas

1. Fanconi G. Familiare perniziösaartige anämie (perniziöse blutblid und konstitution). *Jahr Kinderheilkd* 1927; 117:257-80.
2. Uehlinger F. Konstitutionelle infantile (perniziösaartige) anämie. *Klin Wochenschr* 1929;8:1501-3.
3. Zanis JN. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia, decreasing the cyclophosphamide dose without irradiation. Brazil, Curitiba, 1999. 128 f. Dissertation (Doctorate in Internal Medicine) – Section of Science of Health, Federal University of Paraná.
4. Socié G. Secondary malignancies. *Curr Opin Hematol* 1996;38:66.
5. Socié G, Deeg HJ, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi Anemia: A Joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87(01):386-392.
6. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, Martin P, Sullivan KM, Sanders J, Deeg HJ, Doney K, Thomas D & Storb R. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1989;321:784-9.

7. Millen FJ; Rainey MG; Hows JM; Burton PA; Irvine GH, Swirsky D. Oral Squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi Anemia. *British Journal of Haematology* 1997;99:410-4.
8. Somers GR, Tabrizi SN, Tiedemann K, Chow CW, Garland SM, Venter DJ. Squamous cell carcinoma of the tongue in a child with Fanconi Anemia: A case report and review of the literature. *Pediatric Pathology e Laboratory Medicine* 1995;15:597-607.
9. Socié G, Scieux C, Gluckman E, Soussi T, Clavel C, Saulnier P, Birembault P, Bosq J, Morinet F, Janin A. Squamous cell carcinomas after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* 1998; September, 15:667-670.
10. Lishner M, Patterson B, Kandel R, Fyles G, Curtis JE, Meharchand J, Minden MD, Messner HA. Cutaneous and mucosal neoplasms in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1990;65:474-6.
11. Esparza A, Thompson WK. Familial hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (Fanconi's syndrome) – report of three cases. *Rhode Island Med J* 1966;49:103-10.
12. Murayama S, Manzo RP, Kirkpatrick DV, Robinson A E. Squamous cell carcinoma of the tongue associated with Fanconi's anemia. MR characteristics. *Pediatr Radiol* 1990;20:347.
13. Lebbé C, Pinquier L, Rybojad M, Chomienne C, Ochonisky K, Miclea JM, Gluckman E, Morel P. Fanconi's anaemia associated with multicentric Bowen's disease and decreased NK cytotoxicity. *British Journal of Dermatology* 1993;129:615-8.
14. Socié G, Henry-Amar M, Devergie A, Cosset JM, Girinsky T, Gluckman E. Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1991;78:277-9.
15. Socié G, Henry-Amar M, Devergie A. Poor clinical outcome of patients developing malignant solid tumours after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Leukaemia and Lymphoma* 1992; 7:419-423.
16. Bradford CR, Hoffman HT, Wolf GT, Carey TE, Baker SR, MacClatchey KD. Squamous carcinoma of the head and neck in organ transplant recipients: possible role of oncogenic viruses. *Laryngoscope* 1990; 100: 190-4.
17. Levine AS, ed. Workshop on Molecular, Cellular, and Clinical Aspects of Fanconi Anemia. *Exp Haematol* 1993; 21:703-26.
18. Strathdee CA, Buchwald M. Molecular and cellular biology of Fanconi anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:177-85.
19. Poon PK, O'Brien RL, Parker JW. Defective DNA repair in Fanconi's Anaemia. *Nature* 1974;250:223-5.
20. Sasaki MS. Is Fanconi's Anaemia Defective in a Process Essential to the repair of DNA Cross Links? *Nature* 1975;257:501-3.
21. Sasaki MS, Tonomura A. A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosomal breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res* 1973;33:1.829-36.
22. Todaro GJ, Green H, Swift MR. Susceptibility of human diploid fibroblast strains to transformation by SV40 virus. *Science* 1966;153:1.252-4.
23. Auerbach AD, Adler B, Chaganti RSK. Prenatal and Postnatal Diagnosis and Carrier Detection of Fanconi's Anemia by a Cytogenetic method. *Pediatr* 1981;67:128-35
24. Marx MP, Smith SJ, Heyns A et al: Fanconi's Anemia: A cytogenetic Study on Lymphocyte and Bone Marrow Cultures utilizing 1,2:3,4- Diepoxybutano. *Cancer Genet Cytogenet* 1983;9:51-60
25. Ahomadegbe JC, Barros M, Fogel S et al. High incidence of p53 alterations (mutation, deletion, overexpression) in head and neck primary tumors and metastases: absence of correlation with clinical outcome. *Oncogene* 1995;10:1.217.
26. Jacobs MV, De Roda Husman AM, Van den Brule AJC, Snijders PJ, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Group-specific differentiation between high-and low-risk human genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol* 1995;20:901.
27. Nordensen I. Effect of superoxide dismutase and catalase on spontaneously occurring chromosome breaks in patients with Fanconi's anemia. *Hereditas* 1977;86:147-50.
28. Takeuchi T, Morimoto K. Increased formation of 8-hydroxydeoxyguanosine, an oxidative DNA damage, in lymphoblasts from Fanconi's anemia patients due to possible catalase deficiency. *Carcinogenesis* 1993; 14:115-20.
29. Joenje H, Frants RR, Arwert F et al. Erythrocyte superoxide dismutase deficiency in Fanconi's anemia established by two independent methods of assay. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:759-64.
30. Mavelli I, Ciriolo MR, Rotilio G, De-Sole P, Castorino M, Stabile A. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in oxidative hemolysis. A study of Fanconi's Anemia erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;106:286-90.
31. Joenje H, Arwert F, Eriksson AW, De Koning J, Oostra AB. Oxygen-dependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anemia. *Nature* 1981;290:142-3.
32. Schindler D, Hoehne H. Fanconi anemia mutation causes cellular susceptibility to ambient oxygen. *Am J Hum Genet* 1988;43:429-35.
33. Korkina LG, Samochatova EV, Maschan AA, Suslova TB, Cheremisina ZP, Afana's ev, I.B. Release of active oxygen radicals by leukocytes of Fanconi anemia patients. *J Leukoc Biol* 1992;52:357-62.
34. Penn I. Cancers following cyclosporin therapy. *Transplantation* 1987;43:32-5

35. Kaplan MJ, Sabio H, Wanebo HJ, Cantrell RW. Squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient: Fanconi's anemia. Laryngoscope 1985;95:771-5.
36. Hersey P, Edwards A, Lewis R et al. Deficient natural killer cell activity in a patient with Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma. Association with defect in interferon release. Clin Exp Immunol 1982;48:205-12.
37. Trizna Z, Schantz SP. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. Otolaryngol Clin North Am 1992; 25:1089-103.
38. Dosik H, Hsu LY, Todaro GJ et al. Leukemia in Fanconi's Anemia: Cytogenetic tumor virus susceptibility studies. Blood 1970;36:341-52.
39. Beard MEJ, Young DE, Bateman CJT et al: Fanconi's Anemia. Quart J Med 1973;42:403.
40. Gutman AB (Ed.): Clinico-pathologic Conference on Fanconi's Anemia and Hepatic Cirrhosis. Am J Med 1965;39:464-75.
41. Sarna G, Tomasulo P, Lotz MJ et al. Multiple Neoplasms in two siblings with a variant form of Fanconi's Anemia. Cancer 1975;36:1029-33.

Avaliação:

Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 13/07/2003

Aceito após modificações: 10/09/2003