

LÍQUEN AMILOIDE CUTÂNEO ASSOCIADO À NEM 2A: DESCRIÇÃO DE COORTE RETROSPECTIVA E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E MOLECULARES.

Jessica Oliboni Scapineli¹ e Ana Luiza Maia².

1- Acadêmica da Faculdade de Medicina da UFRGS e bolsista PIBIC UFRGS CNPQ ; 2- Orientadora e Professora da Faculdade de Medicina da UFRGS Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre/RS - Brasil

INTRODUÇÃO

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 2A (NEM 2A) pode ser raramente associada ao líquen amiloide cutâneo (CLA), uma lesão de pele descrita como pruriginosa, papular e pigmentada, localizada na região interescapular, afetando quase que exclusivamente pacientes com a mutação do códon 634 no proto-oncogene *RET*.

OBJETIVOS

Analisar as características clínicas, bioquímicas e moleculares de famílias com NEM 2A e CLA.

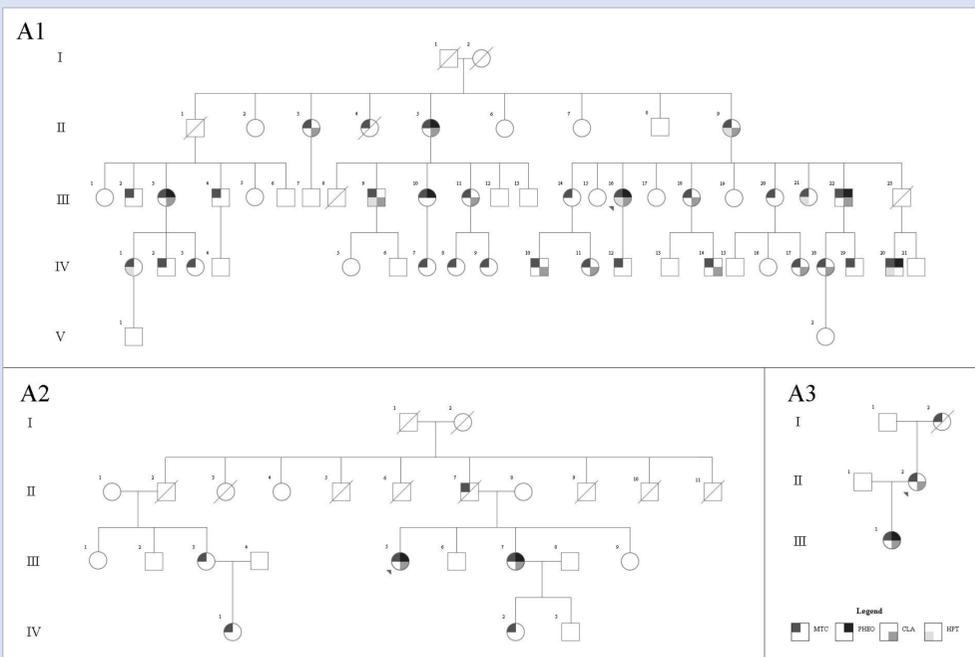
MATERIAIS E MÉTODOS

Avaliação da coorte de famílias com NEM 2A e CLA em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e revisão sistemática da literatura sobre as características clínicas, bioquímicas e moleculares de pacientes com NEM 2A e CLA.

RESULTADOS

Foram analisadas 3 famílias com NEM 2A e CLA em acompanhamento no HCPA, totalizando 38 membros afetados, todos com a mutação do códon 634.

A busca de artigos para a revisão sistemática da literatura foi realizada nas bases de dados EMBASE e MEDLINE utilizando os termos de busca “Amyloidosis, Familial Cutaneous Lichen” AND “Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A”, sem filtros adicionais. As referências bibliográficas dos artigos identificados também foram revisadas.



	TOTAL	CLA -	CLA +	Valor P
Total de pacientes (%)	38* (100)	18 (47,3)	18 (47,3)	-
Mulheres (%)	26 (68,4)	12 (66,7)	14 (72,2)	0,71
Idade ao Diagnóstico (anos)	25 (13 - 41) ^a	16 (12 - 36) ^a	31 (14 - 43) ^a	0,26
Diagnóstico por Screening (%)	18 (47,4)	11 (61,1)	6 (33,3)	0,09
Calcitonina Sérica ao Diagnóstico (pg/ml)	251 (35 - 1112) ^a	118 (31 - 491) ^a	930 (35 - 2214) ^a	0,12
CEA Sérico ao Diagnóstico (ng/ml)	6,0 (1,8 - 44,5) ^a	4,4 (2,2 - 32,8) ^a	13,2 (1,2 - 102,7) ^a	0,82
Tamanho do Tumor (cm)	1,2 (1,0 - 2,9) ^a	1,0 (1,0 - 3,0) ^a	1,7 (1,0 - 3,0) ^a	0,61
Metástases em Linfonodos N1 (%)	12 (36,4)	4 (26,7)	7 (41,2)	0,38
Metástases à Distância M1 (%)	3 (9,1)	0 (0)	2 (11,8)	0,48
Feocromocitoma ao Diagnóstico (%)	10 (27,8)	3 (17,6)	7 (38,9)	0,26
Hiperparatireoidismo ao Diagnóstico (%)	6 (19,4)	2 (15,4)	4 (23,5)	0,67
Seguimento (anos)	10 (9 - 11) ^a	9 (4,7 - 11) ^a	11 (10 - 13) ^a	0,01
Sem Doença Após Tratamento (%)	22 (57,9)	11 (61,1)	11 (61,1)	0,15

^a Dados expressos em mediana (IQ 25-75).
* Dois pacientes não foram avaliados o CLA

Dados dos Estudos	Afetados MEN 2A (N)	Famílias (X)	Mutação de RET (X)	CLA+ n/N (%)	Sexo CLA+ M/F (F%)	Idade do Diagnóstico de CLA (anos) ^a	CMT n/N (%)	FEO n/N (%)	HPT n/N (%)
Scapineli et al.,	38	3	1 (634Y); 1 (634R); 1 (634W)	18/38 (47)	4/14 (78)	27 ± 11	37/38 (97)	9/38 (24)	6/38 (16)
Singh et al., [17] 2012	1	1	634	1/1 (100)	0/1 (100)	36 (NA)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)
Gullu et al., [32] 2005	1	1	634Y	1/1 (100)	0/1 (100)	34 (NA)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)
Abdullah et al., [30] 2004	4	1	634	3/4 (75)	0/3 (100)	31 ± 15	4/4 (100)	NA	NA
Lemos et al., [21] 2003	5	1	634W	4/5 (80)	1/3 (75)	40 ± 16	5/5 (100)	2/5 (40)	2/5 (40)
Verga et al., [29] 2003	25	3	1 (634Y); 2 (634R)	9/25 (36)	3/6 (50)	36 ± 19	24/25 (96)	8/25 (32)	8/25 (32)
Karga et al., [29] 1998	28	7	2 (634Y); 5 (634R)	1/28 (4)	1/0 (0)	24 (NA)	25/28 (89)	11/28 (39)	2/28 (7)
Seri et al., [28] 1997	2	1	634G	2/2 (100)	0/2 (100)	49 ± 7	2/2 (100)	1/2 (50)	NA
Hofstra et al., [31] 1996	22	2	2 (634R)	6/22 (27)	1/5 (83)	NA	NA	NA	NA
Lee et al., [24] 1996	62	7	634	19/62 (31)	3/16 (84)	21 (NA)	NA	NA	NA
Pacini et al., [33] 1993	11	1	NA	4/11 (36)	0/4 (100)	NA	NA	NA	NA
Robinson et al., [18] 1992	25	5	634R & 634Y	9/25 (36)	4/5 (56)	31,5 (NA)	25/25 (100)	NA	NA
Ferrer et al., [27] 1991	7	1	634W	5/7 (71)	2/3 (60)	21 ± 10	7/7 (100)	0/7 (0)	0/7 (0)
Kousseff et al., [9] 1991	6	1	NA	2/6 (33)	0/2 (100)	18 ± 3	6/6 (100)	4/6 (67)	0/6 (0)
Nunziata et al., [23] 1989	10	1	NA	5/10 (50)	1/4 (80)	6 ± 3	10/10 (100)	3/10 (30)	NA
Gagel et al., [8] 1989	5	1	NA	3/5 (60)	0/3 (100)	19 ± 1	5/5 (100)	1/5 (20)	NA
TOTAL	252	37	-	93/252 (37)	20/72 (77)	27,9 ± 11	153/157 (97)	41/128 (32)	18/111 (16)

NA: não avaliado; CLA: Líquen Amiloide Cutâneo; +: positivo; n: número de pacientes positivos para CLA; N: total de pacientes afetados com MEN 2A; X: número de famílias; F: feminino; M: masculino; CMT: Câncer Medular de Tireóide; FEO: Feocromocitoma; HPT: Hiperparatireoidismo. ^a Dados expressos em média e desvio padrão.

Todos os pacientes com CLA apresentavam mutação no códon 634, com as seguintes substituições de aminoácidos: Cys634Arg, Cys634Tyr, Cys634Trp ou Cys634Gly, sendo a mutação Cys634Arg (C634R) responsável por 52,4% (11/21) dos casos. Na análise conjunta dos dados, a prevalência de CLA, feocromocitoma e hiperparatireoidismo ao diagnóstico foi de 37%, 31%, e 16%, respectivamente.

CONCLUSÕES

Quando associado à NEM 2A, o CLA tem alta penetrância, sendo a segunda manifestação mais frequente da síndrome, precedida apenas pelo carcinoma medular de tireóide.