

CAPÍTULO 7

INTEGRANDO A PERCEPÇÃO CLÍNICA E AS FERRAMENTAS DIGITAIS: UM CASO FICTÍCIO QUE ILUSTRA A COMPLEXIDADE DO CARCINOMA FOLICULAR DE TIREOIDE ASSOCIADO À SÍNDROME DE COWDEN

Data de aceite: 01/02/2024

Júlia Toneto Neves

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Davi Bonella Lopes

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Caio Effigen Bortolini

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Juliana Carvalho Passos

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Vinicius Eduardo Daleprane

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Gabriel Mendonça Santana

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Luana Santos Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES), Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O carcinoma folicular da tireóide é um tipo de câncer que acomete as células foliculares da tireóide, geralmente cursando de forma assintomática. **RELATO DE CASO:** Masculino, 63 anos, ex-tabagista, perda

ponderal importante nos últimos 12 meses, sudorese noturna, diarreia e nódulo tireoidiano há 3 meses. Mutação do gene *PTEN*. Histórico de câncer familiar. **RESULTADOS:** Paciente tem 62,46% de chance de possuir um câncer atual não detectado, sendo 22,39% de chance de ser de pulmão. **DISCUSSÃO:** Portadores da mutação do gene *PTEN*, junto com acometimento da tireóide, como no carcinoma folicular, geralmente se encaixam na Síndrome de Cowden, uma síndrome de herança autossômica dominante rara. **CONCLUSÃO:** A análise destaca a importância da abordagem integrada no estudo do câncer de tireoide, ressaltando a relevância da investigação clínica, heredograma e ferramentas digitais para diagnóstico precoce, planejamento terapêutico e acompanhamento de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma folicular de tireoide 1. Mutação do gene *PTEN* 2. Síndrome de Cowden 3.

INTEGRATING CLINICAL INSIGHT AND DIGITAL TOOLS: A FICTITIOUS CASE ILLUSTRATING THE COMPLEXITY OF FOLLICULAR THYROID CARCINOMA ASSOCIATED WITH COWDEN SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Follicular thyroid carcinoma is a type of cancer that affects the follicular cells of the thyroid and usually develops asymptotically. **CASE REPORT:** Male, 63 years old, former smoker, important weight loss in the last 12 months, night sweats, diarrhea and thyroid nodule for 3 months. *PTEN* gene mutation. Family history of cancer. **RESULTS:** The patient has a 62.46% chance of having a current undetected cancer, 22.39% of which is lung cancer. **DISCUSSION:** Carriers of the *PTEN* gene mutation together with thyroid involvement, such as follicular carcinoma, generally fall into Cowden Syndrome, a rare autosomal dominant inheritance syndrome. **CONCLUSION:** The analysis emphasizes the importance of an integrated approach in studying thyroid cancer, highlighting the significance of clinical investigation, pedigree analysis, and digital tools for early diagnosis, therapeutic planning, and patient monitoring.

KEYWORDS: Thyroid Follicular Carcinoma 1. Cowden's Syndrome 2. *PTEN* mutation 3.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é considerado um importante carcinoma da cabeça e pescoço, sendo que a estimativa para o triênio 2023/2025 é de que sejam diagnosticados 16.660 novos casos de câncer no Brasil a cada ano. Essa neoplasia ocupa a sétima posição entre os tipos de câncer mais frequentes no país, acometendo mais a população feminina que a masculina.¹ Vale ressaltar que a maior parte dos nódulos que surgem na glândula não são malignos. O carcinoma folicular da glândula, em muitos casos, permanece assintomático por períodos prolongados, manifestando-se frequentemente como um nódulo solitário na tireóide.² Segundo as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), os principais tipos histológicos das neoplasias de tireoides são três. O primeiro deles, os tumores diferenciados, incluem os foliculares, os papilíferos e os oncocíticos. O segundo é o carcinoma medular da tireóide, com origem nas células parafoliculares da glândula. Por fim, existe o carcinoma anaplásico ou o carcinoma indiferenciado, o qual apresenta alta taxa de mortalidade.²

Para o relato de caso fictício trabalhado, atenta-se para o carcinoma folicular de tireóide. Estudos indicam a correlação dessa neoplasia com a mutação do gene *PTEN*. Ele é um supressor tumoral, que em condições saudáveis bloqueia a proliferação e o crescimento celular e, ao mesmo tempo, estimula a apoptose. Quando possui a sua expressão diminuída, ocorre a inibição do controle celular realizado pelo gene.³

Nesse contexto, a presença da mutação do gene *PTEN*, concomitantemente à descoberta de um carcinoma folicular da tireóide, aumenta a suspeição do acometimento do paciente pela Síndrome de Cowden - doença de herança autossômica dominante rara que aumenta o risco de diversos tipos de cânceres, a exemplo do carcinoma tireoideano.⁴

RELATO DE CASO

B.E, homem, 63 anos, pardo, medindo 1,77m e pesando 58kg. Relata perda ponderal importante nos últimos 12 meses, acompanhada de episódios recorrentes de palpitações, sudorese noturna e diarreia. Informa que notou “nódulo” tireoidiano há 3 meses, sendo realizada PAAF e diagnóstico de carcinoma folicular de tireóide, com imunohistoquímica positiva para mutação em *PTEN*. Ainda, foi submetido à biópsia excisional de lipoma esternal e papiloma de oromucosa no último mês. Afirma que é casado com uma mulher, 55 anos, e possui 2 filhos: sua filha mais velha foi diagnosticada aos 38 anos com câncer de mama bilateral e seu filho mais novo, 29 anos, nasceu com macrocefalia e déficit cognitivo. Refere que sua mãe, 80 anos, e seu pai, 85 anos, são hipertensos e fazem tratamento para dislipidemia. Atualmente, faz acompanhamento no ambulatório de oncologia para investigação oncogenética. É ex-tabagista, 25 maços/ano, desde os 28 anos, realizando tratamento farmacológico para DPOC desde os 55 anos. Nega etilismo ou outras comorbidades.

RESULTADOS

A partir do relato de caso, foram utilizadas ferramentas digitais a fim de analisar mais profundamente determinadas características do paciente, a exemplo do seu histórico familiar e dos riscos que ele possui para o aparecimento de diferentes tipos de câncer.

A primeira ferramenta utilizada foi a *Family History Tool* da *Invitae*, na qual foi construído o heredograma familiar do paciente (Figura 1). Através dela, pode-se esquematizar de forma dinâmica as relações familiares do paciente com as respectivas informações de cada membro, a exemplo da idade, sexo, doenças as quais são portadores, entre outras informações possíveis de serem adicionadas.⁵

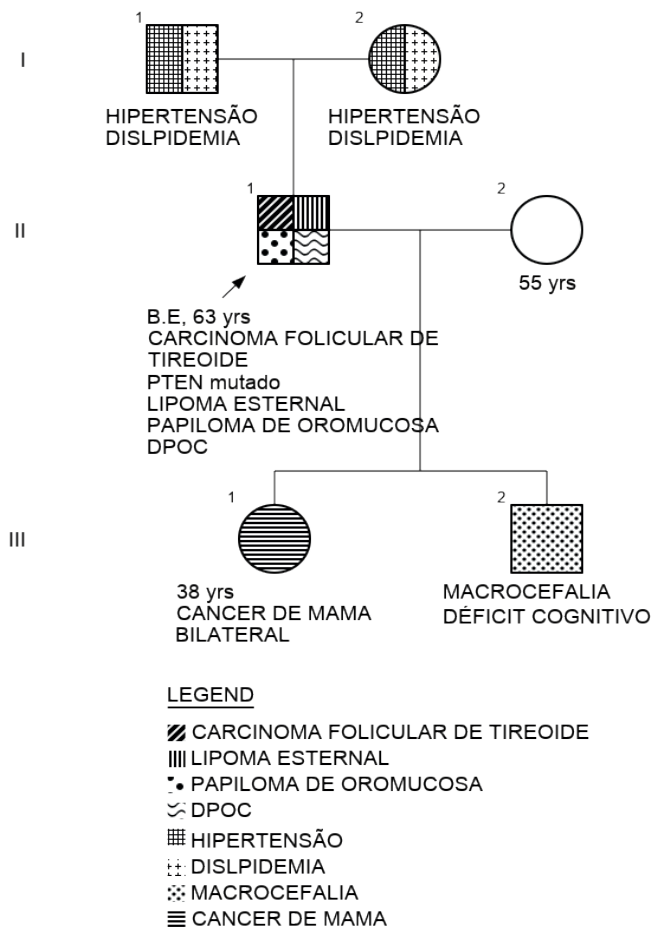


Figura 1. Heredograma do paciente B.E. A partir desse heredograma, que ilustra o histórico patológico pregresso do paciente e dos seus familiares. Percebe-se que os pais de B.E. eram portadores de Hipertensão e Dislipidemia. O paciente, além do Carcinoma folicular de tireoide, acompanhado da mutação do gene *PTEN*, apresenta Lipoma esternal e Papiloma de oromucosa. Por outro lado, o histórico patológico pregresso e hábitos de vida, como o hábito tabagista, chamam atenção já que evoluiu para um quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Ademais, nota-se que a filha apresenta câncer de mama bilateral, sendo o único caso da família. O filho, por sua vez, apresenta macrocefalia e déficit cognitivo, sinais os quais podem indicar que a mutação do gene *PTEN* foi herdado.

Fonte: *Invitae Family History Tool*.⁵

A segunda ferramenta escolhida foi a plataforma *Qcancer*, na qual foi calculado o risco do paciente possuir câncer no momento atual, mas que ainda não tenha sido diagnosticado. Para tal, leva-se em consideração seus fatores de risco e sintomas atuais. Os dados do paciente que foram utilizados pela ferramenta foram: peso e altura, presença de doença pulmonar coronariana obstrutiva, perda ponderal, nódulo na região cervical, sudorese noturna, mudanças no hábito intestinal (Figura 2).⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		37.54%
Any cancer		62.46%
	lung	22.39%
	blood	22.27%
	other	15.57%
	gastro-oesophageal	0.84%
	renal tract	0.43%
	prostate	0.42%
	pancreatic	0.32%
	colorectal	0.22%
	testicular	0%

Figura 2. Riscos que o paciente B. E. apresenta para a presença de diferentes tipos de câncer. Pode-se inferir que o risco calculado para câncer não diagnosticado é de 62,46% e 35,54% de não ter câncer algum. Dentre as possibilidades de diagnósticos, o câncer de pulmão (22,39%) e o sanguíneo (22,27%) apresentam maiores chances. Outros possíveis, mas com baixas possibilidades, são gastro-esofágico, do trato renal, próstata, pâncreas e colorretal.

Fonte: *QCancer*.⁶

Outra ferramenta utilizada foi a *Risk Assessment Tools*, a qual fundamenta-se na aplicação de algoritmos que calculam a probabilidade de um paciente apresentar um câncer não diagnosticado, expresso como um valor preditivo positivo (PPV) com base nos sintomas atuais. A partir dos dados obtidos da plataforma *Qcancer*, os dois tipos de câncer com maior probabilidade de ocorrência para o paciente em questão foram aplicados na nova ferramenta. Para o câncer de pulmão em tabagistas (Figura 3), a associação da dor torácica ou da perda de peso com a trombocitose revelaram os maiores PPVs (>10%), assim como a junção da espirometria abdominal com um dos seguintes sintomas: dor torácica, perda de peso, fadiga ou dispneia. Dentre os sarcomas sanguíneos, é possível a análise específica do mieloma (Figura 4) e do linfoma não Hodgkin (Figura 5), haja vista que foram os únicos disponibilizados pela *Risk Assessment Tools*.⁷ Para o mieloma (figura 4), a combinação entre dorsalgia e epistaxe (PPV de 1,5%). Para o linfoma não Hodgkin (figura 5), linfadenopatia e dor abdominal com o maior valor preditivo positivo (13%).⁷

B Lung Cancer Assessment Tool for Smokers									
					Male <input type="checkbox"/>			Female <input type="checkbox"/>	
Cough	Fatigue	Dyspnoea	Chest pain	Loss of weight	Loss of appetite	Thrombocytosis	Abnormal spirometry	Haemoptysis	
0.9	0.8	1.2	1.3	2.1	1.8	4.2	4.0	4.5	PPV alone
1.3	1.0	1.4	0.9	2.3	2.8	6.5	3.6	3.9	Cough
	1.2	1.4	1.3	2.0	2.3	2.4	>10	6.1	Fatigue
		1.5	2.2	3.1	5.5	2.4	>10	6.9	Dyspnoea
			1.4	4.4	7.6	>10	>10	4.1	Chest pain
				1.7	5.0	>10	>10		Loss of weight
					2.7				Loss of appetite
								12	Haemoptysis

Figura 3. Demonstra-se na tabela os valores preditivos positivos para o câncer de pulmão em pacientes tabagistas para os seguintes marcadores de risco: tosse, fadiga, dispneia, dor torácica, perda de peso, perda de apetite, espirometria abdominal e hemoptise. Tais marcadores foram calculados tanto individualmente quanto combinados em pares em relação ao câncer de pulmão. As maiores taxas de PPV são as >10%. Elas surgem na combinação entre trombocitose com dor torácica ou com perda de peso e na junção de espirometria abdominal com qualquer um dos seguintes sintomas: fadiga, dispneia, dor torácica ou perda de peso.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁷

Figure 2. Positive predictive values for non-Hodgkin's lymphoma symptoms in patients sixty years of age and over, for single and paired features.

Infection	Shortness of breath	Indigestion	Constipation	Back Pain – 2 nd occurrence	Fatigue	Vomiting & nausea	Abdominal pain	Malaise	Weight loss	Mass	Head and neck mass	Lymphadenopathy	
0.1 0.08, 0.10	0.1 0.10, 0.13	0.1 0.10, 0.14	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.15, 0.20	0.2 0.15, 0.21	0.2 0.18, 0.22	0.2 0.16, 0.24	0.4 0.3, 0.5	0.8 0.7, 1.0	2.3 1.6, 3.2	13 7-1- 22	Risk as a single symptom
	0.1 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.1 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.1, 0.2	0.2 0.15, 0.24	0.2 0.1, 0.2	0.4 0.2, 0.6	0.7 0.5, 1.1	2.8	>10	Infection
		0.3 0.2, 0.4	0.2 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.4	0.2 0.1, 0.4	0.2 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.4	0.4 0.2, 0.8	0.6 0.3, 1.2	>5	11	Shortness of breath
			0.2 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.3	0.1 0.1, 0.3	0.2 0.1, 0.4	0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 1.0	0.5 0.1, 0.7	1.1	0.9	>10	Indigestion
				0.2 0.1, 0.3	0.4 0.2, 0.6	0.2 0.1, 0.3	0.3 0.2, 0.4	0.6 0.3, 1.1	0.4 0.2, 0.9	1.0	1.5	6	Constipation
					0.4 0.2, 0.9	0.3 0.2, 0.5	0.5 0.3, 0.8	0.8	2.3	1.0	>10	>10	Back pain – 2 nd occurrence
						0.4 0.2, 0.6	0.3 0.2, 0.5	0.5 0.3, 0.8	0.9	1.8	4.9	>10	Fatigue
							0.3 0.2, 0.4	0.3 0.2, 0.6	0.6 0.3, 1.3	1.3	4.0	>10	Vomiting & nausea
								0.4 0.2, 0.6	0.6 0.4, 1.1	1.1 0.6, 1.8	2.6	13	Abdominal pain
									0.9	1.3	>10	>10	Malaise
										2.2		>10	Weight loss
											3.6	>10	Mass
												11	Head and neck mass

Figura 4. Valores preditivos positivos para o linfoma não Hodgkin. Os marcadores de risco em questão são: infecção, dispneia, dispepsia, constipação, dor lombar, fadiga, vômitos e náusea, dor abdominal, entre outros. A mais elevada taxa de valor preditivo positivo (PPV > 13%) é observada na conjunção dos marcadores de linfadenopatia e dor abdominal, ambos identificados no relato de caso do paciente em questão.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁷

Joint pain	Shortness of breath	Chest infection	Chest pain	Fracture	Nausea	Combined bone pain	Nosebleeds	Back pain	Weight loss	Rib pain	
0.05 0.04 to 0.06	0.06 0.05 to 0.06	0.06 0.05 to 0.06	0.1 0.09 to 0.11	0.1 0.08 to 0.12	0.1 0.08 to 0.12	0.1 0.1 to 0.2	0.1 0.1 to 0.2	0.1 0.1 to 0.2	0.2 0.1 to 0.2	0.2 0.1 to 0.3	Risk as a single symptom
	0.1 0.1 to 0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	n/c	0.1 0.1, 0.2	n/c	0.7	Joint pain
		0.1	0.1 0.05 to 0.10	0.1 0.1 to 0.3	0.1 0.1 to 0.2	0.2 0.1 to 0.3	0.1	0.1 0.1 to 0.2	0.1 0.1 to 0.3	0.2	Shortness of breath
			0.2 0.1 to 0.3	0.2 0.1 to 0.3	0.1 0.1 to 0.2	0.3	0.1	0.2 0.1 to 0.2	0.3	0.2	Chest infection
				0.3 0.2 to 0.6	0.3 0.2 to 0.4	0.2 0.1 to 0.4	0.3	0.3 0.2 to 0.4	0.1	0.9	Chest pain
					0.2 0.1 to 0.4	0.8	n/c	0.5 0.3 to 0.9	0.3	0.7	Fracture
						0.6	n/c	0.4 0.2 to 0.6	0.3	0.3	Nausea
							n/c	0.5 0.3 to 0.8	n/c	0.5	Combined bone pain
								1.5	0.3	n/c	Nosebleeds
									0.5	1.1	Back pain
										n/c	Weight loss

Figura 5. Revela-se os diversos valores de PPV para o mieloma. Os marcadores considerados foram: artralgia, dispneia, infecção e dor na região torácica, fratura, náusea, osteoalgia combinada em diferentes ossos, epistaxe, dorsalgia, perda de peso e dor nas costelas. A mais elevada taxa de valor preditivo positivo (1.5%) é observada na junção entre dorsalgia e epistaxe.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁷

Além disso, foi utilizada a plataforma *ASK2ME*, que permite calcular o risco de desenvolvimento de diversos cânceres a partir da idade do paciente, baseando-se nas mutações genéticas dos indivíduos.⁸ Então, a partir do seu uso, foram estimadas as chances para homens entre 63 e 85 anos, com mutação no gene *PTEN*, encaixando-se com o caso do paciente B.E. (Figura 6). Destaca-se a estimativa para o câncer renal, colorretal e para o melanoma, cujas chances para o aparecimento desses carcinomas são de 29,75%, 4,05% e 3,58%, respectivamente. Ademais, também foi demonstrado que o risco de desenvolvimento de câncer de rim para portadores de mutação no gene *PTEN* cresce de forma significativa ao longo do tempo quando comparado a indivíduos que não possuem mutação (Figura 7), diferentemente do câncer colorretal e melanoma, nos quais a presença da mutação não permite inferir chances significativamente maiores de desenvolvê-los (Figuras 8 e 9)⁸.

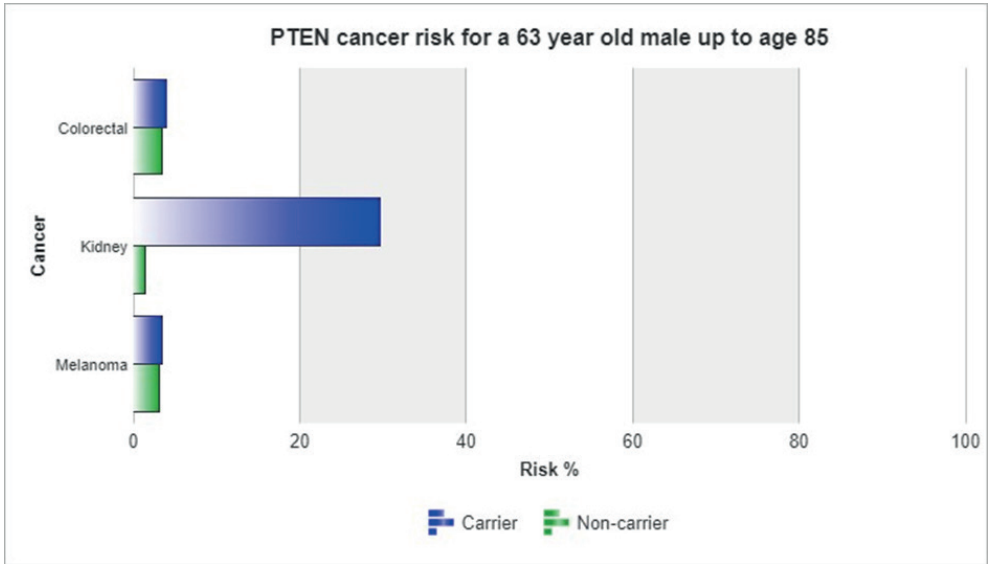


Figura 6. A ferramenta demonstra a chance de 29,75% para o desenvolvimento de câncer renal, seguida de 4,05% para o câncer colorretal e 3,58% para o melanoma, naqueles pacientes os quais se enquadram no grupo do estudo (homens na faixa etária entre 63 e 85 anos, com a mutação do gene *PTEN*).

Fonte: ASK2ME.⁸

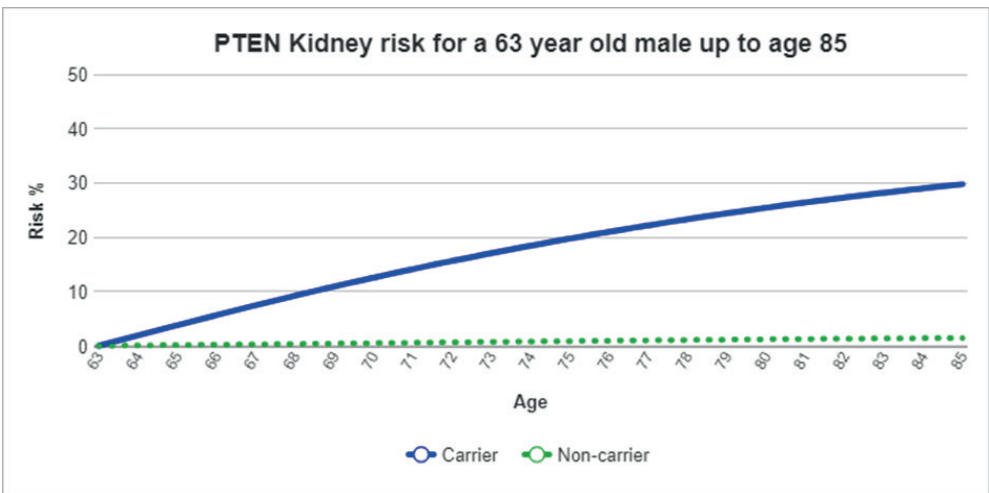


Figura 7. O risco de desenvolver câncer no rim em um intervalo de 20 anos é aproximadamente 30% maior em homens que possuem a variante patogênica *PTEN* quando comparados a não portadores.

Fonte: ASK2ME.⁸

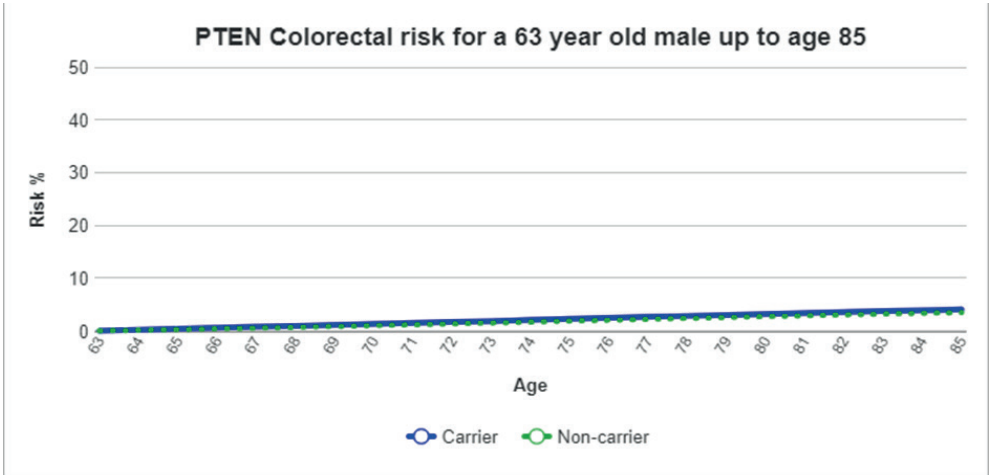


Figura 8. O risco de desenvolver câncer colorretal em um intervalo de 20 anos em homens portadores da variante patogênica *PTEN* não possui diferenças significativas quando comparado ao risco daqueles que não a possuem.

Fonte: ASK2ME.⁸

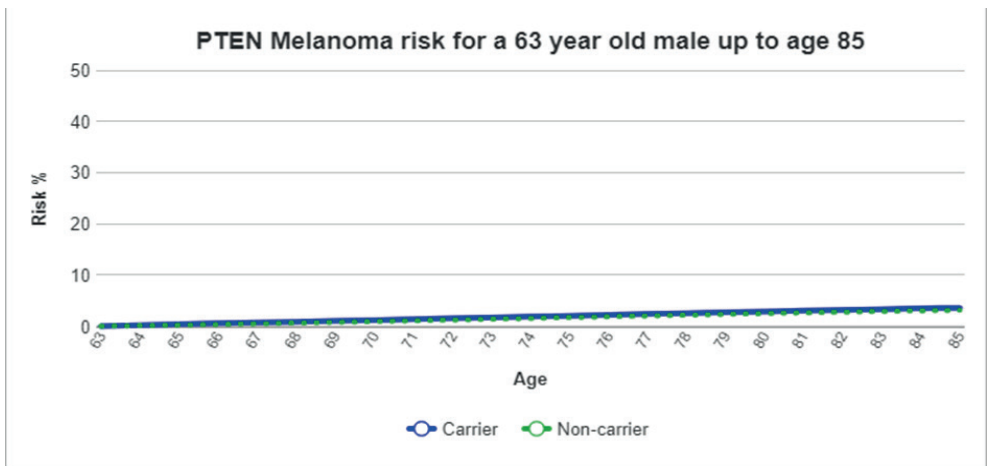


Figura 9. O risco de desenvolver melanoma em um intervalo de 20 anos em homens portadores da variante patogênica *PTEN* não possui diferenças significativas quando comparado ao risco daqueles que não a possuem.

Fonte: ASK2ME.⁸

DISCUSSÃO

O câncer de tireoide é de grande importância no estudo das neoplasias malignas. No caso hipotético trabalhado, o carcinoma tireoidiano é o folicular. Para que ele seja diagnosticado, é preciso que se evidencie invasão vascular, sendo a via hematogênica o principal meio de disseminação, ou que seja constatado a invasão da cápsula da glândula. Ademais, possui uma baixa propagação pelos linfonodos, e sítios comuns de metástase são os pulmões e os ossos.⁹

No entanto, a avaliação da malignidade de todos os nódulos torna-se desafiadora devido à alta prevalência de nódulos benignos e à raridade do carcinoma tireoidiano. Além disso, tanto os tumores benignos quanto os malignos na tireoide geralmente não apresentam sintomas, dificultando o diagnóstico clínico. Aproximadamente metade dos nódulos malignos são descobertos durante exames físicos de rotina, incidentalmente em exames de imagem ou durante cirurgias destinadas a condições benignas. Os restantes 50% são frequentemente percebidos inicialmente pelo próprio paciente, muitas vezes na forma de um nódulo assintomático, como é o caso analisado neste estudo.²

Vale ressaltar que a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), no caso do tipo histológico folicular, não é o padrão ouro para o diagnóstico específico do carcinoma, apesar de ser referência para os outros tipos de câncer da tireoide. Em 80% dos casos, os resultados com suspeita de neoplasia folicular obtidos neste exame revelam-se como adenomas foliculares benignos, e 20% são, de fato, diagnosticados com o carcinoma. A fim de ajudar no diagnóstico, testes moleculares são interessantes para ajudar a determinar se as lesões são malignas com base no perfil genético.² Contudo, no caso do paciente fictício B.E, a PAAF foi utilizada, seguido de imuno-histoquímica, confirmando o gene mutado. Outrossim, o uso da ultrassonografia é um ótimo método para detecção de nódulos, avaliando o tamanho e as características do mesmo, portanto, é referência para diagnóstico e terapêutica. O mapeamento com isótopos é utilizado na detecção de nódulos hiperfuncionantes e é interessante ao diferenciar esses nódulos das neoplasias foliculares. O uso do PET-SCAN também pode ajudar a diferenciar neoplasias benignas e malignas ao qualificar o metabolismo da molécula de glicose.¹⁰

Acerca da progressão à malignidade, embora mais de 50% de todos os nódulos malignos permaneçam assintomáticos, a probabilidade inicial de malignidade em um nódulo aumenta substancialmente na presença de sinais ou sintomas. Por exemplo, a probabilidade de um nódulo ser maligno aumenta aproximadamente sete vezes se apresentar características como firmeza pronunciada, fixação a estruturas adjacentes, crescimento rápido, associação com expansão regional de linfonodos, indução de paralisia das cordas vocais ou manifestação de sintomas relacionados à invasão de estruturas do pescoço. A existência de antecedentes familiares de câncer de tireoide também é indicativa de malignidade. Quando duas ou mais dessas características estão presentes,

a probabilidade de câncer de tireoide é praticamente assegurada; no entanto, tal cenário é infrequente. A idade e o sexo do paciente também influenciam a probabilidade de malignidade. Outros fatores que suscitam suspeitas de malignidade incluem: 1) histórico de irradiação na região da cabeça e pescoço; 2) histórico de condições associadas ao carcinoma de tireoide, como adenomatoso familiar, polipose (anteriormente conhecida como síndrome de Gardner), complexo de Carney, síndrome de Cowden, síndrome de neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 2A ou 2B; 3) entre outros.²

Em relação à prevenção e aos fatores de risco, o excesso de gordura corporal, a modificação do metabolismo de hormônios sexuais, inflamações crônicas, estresse oxidativo, alterações na função imune, resistência à insulina e alteração na produção de adipocinas constituem fatores de risco para o desenvolvimento do câncer da tireoide. No caso em questão, o paciente foi tabagista com uma alta carga tabágica (25 maços/ano), fator que o predispõe à doença apresentada. Especificamente em relação ao carcinoma folicular, o baixo consumo de iodo constitui um fator de risco. Por isso no Brasil ele é raro, haja vista o consumo de sal iodado.¹¹

Como já foi abordado, algumas doenças hereditárias aumentam o risco do câncer de tireoide. Uma vez que o paciente do caso clínico possui mutações no gene *PTEN* confirmadas por imuno-histoquímica, há um forte indício para o diagnóstico da Síndrome de Cowden (SC).¹² Essa síndrome rara é considerada um fator que aumenta a probabilidade de malignidade de tumores difusos de tireoide, a exemplo do carcinoma folicular, como o presente no caso.¹³ O seu padrão de herança é autossômico dominante, e o principal gene relacionado é o *PTEN*, apesar de ter sido relatada uma heterogeneidade genética, com mutações encontradas em *SDHB*, *SDHD*, *AKT*, *PIK3CA*, *CHEK2*, *SEC23B*.¹²

O gene *PTEN* é um supressor tumoral, logo, a sua mutação leva a uma proliferação celular descontrolada, ocasionando diversas manifestações multissistêmicas. O aumento do risco de câncer não só é para o de tireoide (em especial o folicular), mas também para os de mama, cólon, rim e endométrio. Alguns achados cutâneos e de exames de imagem são sinais importantes indicativos da SC. Entre as manifestações mais relevantes da síndrome estão: fibromas escleróticos, triquilemomas faciais múltiplos, papilomas orais, papilomas mamários, poliposes gastrointestinais, lipomas, malformações vasculares, miomas uterinos, papilomas mamários, macrocefalia e retardo mental em crianças, entre outros.¹⁴

A síndrome de Cowden é uma herança autossômica dominante rara. Como já foi dito, o principal gene relacionado é o *PTEN*. Ele é um supressor tumoral, então, a sua mutação leva a uma proliferação celular descontrolada, ocasionando diversas manifestações multissistêmicas. O aumento do risco de câncer não só é para o de tireoide, mas também para os de mama, cólon, rim e endométrio. Alguns achados cutâneos e de exames de imagem são sinais importantes indicativos dessa síndrome genética. Entre as manifestações mais relevantes da síndrome estão: fibromas escleróticos, triquilemomas

faciais múltiplos, papilomas orais, papilomas mamários, poliposes gastrointestinais, lipomas, malformações vasculares, miomas uterinos, papilomas mamários, macrocefalia e retardo mental em crianças, entre outros.¹⁴

Constatou-se no relato de caso fictício que B. E. era acometido por carcinoma folicular de tireoide com imuno-histoquímica confirmando a mutação do gene *PTEN*. Além disso, foi submetido à biópsia excisional de lipoma esternal e papiloma de oromucosa. Sendo assim, o quadro do paciente encaixa-se com os sinais típicos da Síndrome de Cowden. Ademais, o heredograma do paciente (Figura 1) revela que os seus filhos apresentam possíveis características dessa condição genética, indicando que a mutação do gene pode ter sido transmitida à prole: a filha diagnosticada com câncer de mama bilateral e o filho com macrocefalia e déficit cognitivo.¹⁴ Apesar dos indícios de que B. E. é acometido pela SC, ele não se encaixa nos critérios diagnósticos definidos pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).¹⁵

A ANS estabelece oito critérios para a Síndrome de Cowden. O primeiro deles envolve indivíduos com macrocefalia, não se encaixando com o paciente estudado. Apesar do filho dele ser acometido pela macrocefalia, ele deveria apresentar pelo menos um câncer do espectro da Síndrome de Cowden ou uma lesão benigna típica ou ser diagnosticado com transtorno do espectro autista para se encaixar no critério, fato que não é condizente com o relato. O segundo inclui pacientes de ambos os sexos, sem macrocefalia, com pelo menos três lesões citadas a seguir, sejam elas malignas (Câncer de mama; Ca de endométrio; Ca de tireoide folicular) ou benignas (múltiplos hamartomas gastrointestinais; ganglioneuromas; pigmentação macular da glândula do pênis; triquilemoma comprovado por biópsia; múltiplas queratoses palmo-plantares; papilomatose multifocal ou extensa de mucosa oral; inúmeras pápulas faciais). Nesse segundo critério, o paciente B.E. apresenta apenas duas lesões, o câncer folicular de tireoide e o papiloma de oromucosa. O terceiro inclui pessoas com diagnóstico de pelo menos quatro critérios menores da Síndrome, entre elas, pode-se citar o carcinoma de células renais, de tireoide papilífero ou de cólon, nódulos de tireoide, adenoma de tireoide, anomalias vasculares, déficit cognitivo com $QI \leq 75$, lipomas e lipomatose testicular. Contudo, o paciente B.E. apresenta apenas dois dos critérios, que é o nódulo tireoidiano e o lipoma. O quarto critério envolve pessoas com um câncer típico de Cowden e mais três lesões menores, enquanto o paciente estudado apresenta um câncer e apenas uma dessas lesões. O quinto, por sua vez, inclui aqueles com uma lesão benigna e três menores, e B.E. apresenta uma lesão benigna, mas apenas uma menor. O sexto envolve paciente com diagnóstico de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou de Lhermitte-Duclos no adulto, o que não é o caso. O sétimo critério envolve paciente sem macrocefalia com pelo menos dois triquilemomas comprovados por biópsia, o qual o paciente em estudo não se encaixa. Por fim, o oitavo envolve indivíduos maiores de 18 anos quando possuem mutações deletérias em *PTEN* em familiares de 1º, 2º ou 3º grau. Apesar de comprovada a mutação do B.E., não foi relatada se a mutação que ele possui é de fato deletéria, então, não é possível encaixar seus filhos nesse critério.¹⁵

Contudo, seguindo os critérios diagnósticos revisados do artigo “*Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria*”, publicado pelo Jornal do Instituto Nacional do Câncer, é possível incluir o paciente fictício B. E. nos critérios diagnósticos para a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*. Esse termo refere-se ao espectro de distúrbios associadas a mutações germinativas em tal gene, incluindo a Síndrome de Cowden, a Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) e a Doença de Lhermitte-Duclos do adulto (LDD).¹²

Para a análise dos pacientes de acordo com a literatura citada, existem dois critérios a serem considerados. O primeiro deles constitui os “Critérios maiores”, os quais incluem câncer de mama, câncer de endométrio, câncer de tireoide (do tipo histológico folicular), hamartomas gastrointestinais, macrocefalia, papilomas orais múltiplos, entre outros. O segundo deles, por sua vez, são os “Critérios menores”, compostos por desordem do espectro autista, câncer de cólon, lipomas (≥ 3), carcinomas de células renais, retardo mental, câncer de tireoide (do tipo histológico papilar), entre outros.¹²

Enfim, para realizar o diagnóstico operacional da Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN* em uma família na qual um indivíduo possui mutação no gene *PTEN* (como no caso estudado), são necessários: Dois critérios maiores quaisquer, com ou sem critério menor; Um maior e dois menores; ou Três critérios menores. Analisando B.E., constata-se que ele apresenta dois critérios maiores -carcinoma folicular de tireoide e papiloma de oromucosa- e um menor -lipoma. Ou seja, é possível a confirmação do diagnóstico clínico desse indivíduo fictício para a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, abrindo então, possibilidades para a investigação da Síndrome de Cowden.¹²

O artigo utilizado como referência enfatiza as limitações dos dados disponíveis na literatura a respeito da SC. Apesar disso, os autores destacam a importância do desenvolvimento de critérios diagnósticos mais fundamentados para a aplicação da prática clínica, então, as suas revisões excluíram características inconclusivas e adicionaram outras baseadas em critérios mais rigorosos. Dessa forma, a proposta deles é que seus critérios orientem os diagnósticos clínicos das doenças relacionadas ao *PTEN*, englobando a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, por isso a importância da utilização desse trabalho acadêmico para o estudo do caso relatado.¹²

Ademais, é recomendado pelo artigo, sempre que possível, a adoção dos testes moleculares para confirmar o diagnóstico clínico e para facilitar os testes em familiares em situação de risco. A prole de B.E. encontra-se nessa circunstância, seja pela macrocefalia e pelo déficit cognitivo do filho, seja pelo câncer de mama da filha. Logo, é interessante o acompanhamento dos dois a fim de que, caso apresentem outros sinais os quais se encaixem no diagnóstico tanto para a Síndrome de Cowden quanto para a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, planos terapêuticos sejam traçados a fim de evitar novas malignidades e garantir a sobrevida deles.¹²

Dessa forma, a realização de testes genéticos é importante não só para desenvolver uma estratégia terapêutica exclusiva para o paciente, mas também é importante o rastreio da família, pois os descendentes podem igualmente realizá-lo e ter um acompanhamento médico precoce. Os testes genéticos constituem uma prática que tem se expandido, oferecendo informações importantes a respeito da predisposição genética a diversas condições de saúde. Contudo, vale ressaltar a importância do suporte psicológico adequado durante todo o processo da realização desses testes, já que estudos têm indicado que o conhecimento de informações genéticas é capaz de ocasionar alterações emocionais, a exemplo de ansiedade e depressão. Além das implicações psicológicas, a realização de testes genéticos pode estar sujeita a discriminações socioeconômicas. A disponibilidade e acessibilidade desses exames podem variar significativamente entre diferentes grupos sociais e econômicos, perpetuando desigualdades no acesso à informação genética.¹⁶

Em relação ao tratamento do câncer folicular de tireoide, ele é essencialmente cirúrgico e depende em qual estágio a doença se encontra. Ao trabalhar o estadiamento e a avaliação de risco pré-cirurgia, é interessante considerar a idade, o sexo, o tamanho do tumor e as metástases. Pacientes com maior tendência a evoluírem mal encaixam-se nas características de: pertencente a população masculina e com mais de 45 anos de idade, perfil do paciente do caso.⁹ Para os carcinomas foliculares minimamente invasivos e neoplasias foliculares da tireóide não invasivas com aspectos nucleares de carcinoma papilar (NIFTP), é recomendada a lobectomia, seguida de vigilância. Como tratamento inicial do carcinoma folicular de tireoide, a lobectomia associada a istmectomia é utilizada. A tireoidectomia é recomendada no caso de evidências no exame de imagem, no intraoperatório ou na revisão patológica de invasão extratireoidiana da neoplasia. A retirada total da glândula também pode ser escolhida por pacientes que querem evitar outras cirurgias, em casos de recidivas ou da não retirada completa das células cancerosas.²

O pós-operatório pode ser seguido da terapia de radioiodo. Existem diretrizes que auxiliam na decisão a respeito dessa abordagem. Ela normalmente não é indicada para pacientes com baixo risco de recidiva e de mortalidade, sendo frequentemente indicada para casos de metástases conhecidas ou até mesmo suspeitas.²

Pacientes cujos níveis de TSH estejam elevados ou normais, e que apresentem citologia suspeita de neoplasia folicular ou oncocítica, devem ser submetidos a uma lobectomia ou tireoidectomia total, dependendo da preferência do paciente, a menos que o teste de diagnóstico molecular indique um baixo risco de malignidade. No caso de pacientes com neoplasia folicular ou oncocítica identificadas na PAAF que sejam encaminhados para cirurgia tireoidiana para obtenção de um diagnóstico definitivo, a tireoidectomia total é recomendada em casos de doença bilateral, doença unilateral com tamanho superior a 4 cm (especialmente em indivíduos que se declaram homens ao nascer), câncer invasivo, câncer metastático ou se o paciente expressar preferência por essa abordagem.²

Quando a terapia sistêmica é indicada, as opções preferenciais são aquelas direcionadas. Dabrafenibe em combinação com trametinibe é uma alternativa para tumores com mutação *BRAF V600E* positiva; larotrectinibe ou entrectinibe são opções para tumores com fusão do gene *NTRK*; selpercatinibe ou pralsetinibe são escolhas para casos relacionados ao gene *RET*; e pembrolizumabe é uma alternativa para doenças com alta carga mutacional (TMB-H, ≥ 10 mut/Mb). Outros regimes recomendados incluem paclitaxel e monoterapias com doxorrubicina. A combinação de doxorrubicina com cisplatina é uma opção com base em resultados de um pequeno ensaio clínico randomizado. Paclitaxel em combinação com carboplatina e docetaxel em combinação com doxorrubicina também são opções de terapia sistêmica para pacientes com carcinoma anaplásico da tireoide metastático, embora essas recomendações sejam categorizadas como 2B devido à qualidade limitada das evidências.²

CONCLUSÃO

O câncer de tireoide é uma das neoplasias malignas mais comuns entre os brasileiros, apesar da maioria dos nódulos tireoidianos serem benignos. Dessa maneira, o seu estudo é de suma importância para a melhoria da saúde da população como um todo. Dentre os tipos histológicos possíveis, o paciente B.E. do relato fictício em questão apresentava o carcinoma folicular.

Algumas doenças hereditárias aumentam o risco do câncer de tireoide. Haja vista que a imuno-histoquímica do paciente indicou a mutação do gene *PTEN*, um supressor tumoral, aumentam-se as chances do indivíduo ser portador da Síndrome de Cowden. Isso porque a mutação de tal gene é a principal relacionada com a síndrome. Ademais, os seus portadores possuem maiores riscos para o câncer de tireoide, além de comumente apresentarem lipomas e papilomas de oromucosa, todos sinais clínicos que o paciente B.E. apresenta no relato de caso.

Apesar do quadro clínico sugerir a Síndrome de Cowden, o paciente não atende aos critérios diagnósticos da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Ao adotar os critérios revisados da Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN*, proposto pelo artigo publicado no Jornal do Instituto Nacional do Câncer, B. E. se encaixa nos padrões, indicando a necessidade de investigação mais ampla.

Os critérios operacionais para diagnosticar a Síndrome do Tumor de Hamartoma *PTEN* em casos com mutação no gene *PTEN*, como o de B. E., incluem a presença de dois critérios maiores, um maior e dois menores, ou três critérios menores. No caso, o indivíduo fictício cumpre dois critérios maiores (carcinoma folicular de tireoide e papiloma de oromucosa) e um menor (lipoma), confirmando o diagnóstico clínico da síndrome. Logo, a análise da Síndrome de Cowden nesse paciente torna-se relevante. O estudo enfatiza as limitações da literatura sobre a SC, mas destaca a importância de critérios mais robustos

para orientar práticas clínicas. Recomendam-se testes moleculares para confirmar o diagnóstico e facilitar testes em familiares em risco, como os filhos de B. E., possibilitando a implementação de planos terapêuticos preventivos.

Além disso, o uso das outras ferramentas digitais, como o *QCancer* e *Risk Assessment Tool*, auxiliaram na previsão de possíveis tipos de câncer que o paciente pode apresentar e que não tenham sido diagnosticados. Por exemplo, para o paciente B.E., as informações dessas plataformas alertaram para a possibilidade do câncer de pulmão: além de ser tabagista, os pulmões são sítios comuns de metástases do carcinoma folicular de tireóide (Figuras 2 e 3). Logo, o uso desses recursos é interessante pois, caso fosse um caso real, os dados alertariam aos profissionais quais os possíveis sítios a serem investigados, aumentando as chances de diagnóstico precoce e a sobrevida do paciente. Pensando em um acompanhamento a longo prazo dos pacientes, outra ferramenta interessante aplicada no caso é a *ASK2ME*, pois de acordo com a mutação e a idade do indivíduo, pode-se calcular o risco para o desenvolvimento futuro de carcinomas. Para o relato fictício, relatou-se grandes chances para o câncer renal (Figuras 6 e 7). Novamente, a sua aplicação para casos reais é de suma importância para traçar um plano terapêutico específico para cada caso, antecipando condutas a fim de postergar ou até mesmo impedir o aparecimento de novas neoplasias.

Assim, torna-se evidente a importância de adotar uma abordagem integrada em situações semelhantes ao do caso do paciente estudado. Isso envolve a combinação de métodos de investigação clínica com o emprego de plataformas digitais, que servem como orientação para decisões terapêuticas.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Síntese de Resultados e Comentários [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado em 16 de Jan de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios#:~:text=O%20>
2. Nccn.org. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
3. Costa J. Análise da proteína PTEN em carcinoma papilar de tireóide [Dissertação de mestrado na Internet]. Belo Horizonte (Brasil): Universidade Federal de Minas Gerais; 2012 [citado em 16 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-AQ3PQK/1/mestrado_final_2017.pdf

4. Balthazar P, Klontzas ME, Heng LXX, Kearns C. Cowden Syndrome. *RadioGraphics*. 2022 Mar;42(2):E44–5.
5. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>
6. QCCancer [Internet]. www.qccancer.org. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.qccancer.org>
7. Cancer decision support tools overview [Internet]. Cancer Research UK. 2016. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview#CDS_Overview0
8. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
9. What Is Thyroid Cancer? [Internet]. www.cancer.org. [citado em 12 de dezembro de 2023] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/about/what-is-thyroid-cancer.html>
10. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007 Jul;51(5):867–93.
11. Centro de Referência em Tumores de Cabeça e Pescoço Câncer de Tireoide [Internet]. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://accamargo.org.br/sites/default/files/2021/03/cartilha_tireoide.pdf
12. Lachlan KL. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: How to Define Rare Genetic Syndromes. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Oct 17;105(21):1595–7.
13. Redirect Notice [Internet]. www.google.com. [citado em 12 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.google.com/url?q=https://academic.oup.com/jnci/article/105/21/1595/2517796?login%3Dfalse&sa=D&source=docs&ust=1702414638612710&usg=AOvVaw3BHh0dw3Kc5BWvpLcvsqjM>
14. Balthazar P, Klontzas ME, Heng LXX, Kearns C. Cowden Syndrome. *RadioGraphics*. 2022 Mar;42(2):E44–5.
15. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. *Psicologia para América Latina* [Internet]. 2007 Apr 1;(9). Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012