



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR PROFESSOR EDGARD SANTOS
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA



**Diagnóstico de Berardinelli-Seip durante o curso de Carcinoma Papilífero
de Tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso**

RELATO DE CASO

IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA

SALVADOR

2024

IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA

**Diagnóstico de Berardinelli-Seip durante o curso de Carcinoma Papilífero
de Tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso**

RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão do programa de residência médica em Endocrinologia e Metabologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia apresentado à Comissão de Residência Médica (COREME) como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Dra. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

Co-orientadora: Dra. Cynthia Paula Barros Chauhud

SALVADOR

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

TÍTULO DO TRABALHO:

Diagnóstico de Berardinelli-Seip durante o curso de Carcinoma papilífero de tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso

ORIENTADORA

Alcina Maria Vinhaes Bittencourt

Graduação em medicina pela Universidade Federal da Bahia, professora associado em medicina e doutora em medicina e saúde pela Universidade Federal da Bahia. Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

CO- ORIENTADORA:

Cynthia Paula Barros Chauhud

Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS
MATERNIDADE OLÍMPIA DE OLIVEIRA



TERMO DE APROVAÇÃO

Parcer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia.

Aluno: Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina

Professor-Orientador: Dra. Alcina Maria Vinhas Bittencourt

Título: Diagnóstico de Berardinelli-Seip durante o curso de Carcinoma Papífero de Tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso

Relevância:

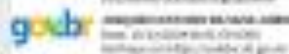
Descobri uma doença rara, bizarra e congênita em paciente adulto portador de carcinoma de tireoide, doença mais prevalente não em homens.

Avaliação do desempenho do(a) aluno(a):


A aluna primou por seu trabalho com perfeição. A literatura foi explorada com obstinação. Relatos e séries de casos foram buscados com rigor, embora com escassez de informações. Submeteu a tema livre no CBEM 2024 sendo considerada a associação inédita e aceita para publicação nos ABE&M. Cumpriu os prazos das sugestões e entrega dos mesmos. Pesquisou com colegas com expertise a síndrome de Berardinelli associada à carcinoma de tireoide os quais desconheciam. É possível ser a primeira publicação no Brasil. O trabalho tem sido elogiado pelos seus pares.

Espero que sua trajetória venha a ser espelhada de brilho em prol da população de doenças raras.

NOTA: 10 (Der).



Salvador, 12 de dezembro de 2024.


Prof. Dr. Joaquim Custódio da Silva Júnior
Vice-Supervisor do Programa de Residência Médica de Endocrinologia e Metabologia
HUPES/ MCQ/UFBA

AGRADECIMENTOS

“Tão pouco somos, que parecemos
um só. Tão pouco nos parecemos,
e parecemos um só.”

Waldemar Berardinelli

RESUMO

Diagnóstico de Berardinelli-Seip durante o curso de Carcinoma papilífero de tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso

Paciente Masculino, 28 anos, lavrador, procurou assistência médica após observar nódulo na topografia na tireoide. Realizou PAAF sugestiva de malignidade. Foi submetido a tireoidectomia total que confirmou carcinoma papilífero subtipo clássico, invasão vascular focal (< 4 vasos), invasão linfática e metástase para linfonodo (4/6), o maior de 7mm. Posteriormente realizou radioiodo. Além disso, foi observado algumas dismorfias como lipoatrofia facial, hipertrofia muscular, hiperfagia e alterações laboratoriais como hipertrigliciridemia e hiperglicemia que chamaram atenção. Antecedentes familiares, pais consanguíneos, negava histórico familiar de câncer de tireoide, exposição prévia à radiação ionizante e lipodistrofia. Ao exame físico: acantose nigricans em região cervical e axilar, lipoatrofia generalizada com pseudohipertrofia muscular, ausência da bola gordurosa de Bouchard, protrusão da cicatriz umbilical e presença de hepatomegalia 3 cm do rebordo costal. Prega cutânea em face anterior da coxa de 7 mm e IMC 27,8. Nos exames laboratoriais, Triglicérides: 305, LDL 30, HDL 45, GJ 111, HBA1C 6%, Leptina <0,42 (VR 2,0-5,6), Insulina 40,8 (1,9-23), Índice de Homa 11,07. O USG e TC de abdome evidenciou hepatoesplenomegalia. A biopedância mostrou 44,2% de massa muscular e 7,6% de massa gorda. O teste genético confirmou lipodistrofia congênita generalizada tipo 2, com variante patogênica em homozigose no gene *BSCL2*. A lipodistrofia generalizada congênita (LGC), também chamada lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip é uma doença rara, autossômica recessiva com frequente associação à consanguinidade parental. A LGC tipo 2 é a segunda forma mais comum de LGC, causada por mutações no gene *BSCL2*. Embora a LGC do tipo 2 seja uma patologia rara é importante reconhecer os sinais e sintomas para um diagnóstico e intervenção precoce visto que atrasos predisõem a danos irreversíveis nos órgãos. O tratamento restringe a controlar a hiperlipidemia, o diabetes e suas complicações. A leptina recombinante, metreleptina, mostrou diminuir a hiperfagia, melhorou a sensibilidade à insulina, reduziu a esteatose hepática e melhorou o escore NASH em amostras de biópsia. Entretanto, seu uso na prática clínica ainda é limitado devido ao seu alto custo. Pacientes com extrema resistência á insulina têm uma prevalência aumentada para nódulos tireoidianos podendo ser um fator de risco para câncer de tireoide. A vigilância constante poderá beneficiar esses pacientes.

Palavra-chave: Lipodistrofia congênita generalizada; Carcinoma papilífero de tireoide; Resistência à insulina

ABSTRACT

Berardinelli-Seip diagnosis during the course of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis.

Male patient, 28 years old, farmer, sought medical assistance after observing a nodule in the topography of the thyroid. FNAB was performed suggestive of malignancy. He underwent total thyroidectomy, which confirmed classic subtype papillary carcinoma, focal vascular invasion (< 4 vessels), lymphatic invasion and lymph node metastasis (4/6), the largest of which was 7 mm. Later I had radioiodine. In addition, some dysmorphias were presented, such as facial lipoatrophy, muscular hypertrophy, hyperphagia and laboratory changes such as hypertriglyceridemia and hyperglycemia that draw attention. Family history, consanguineous parents, denied family history of thyroid cancer, previous exposure to ionizing radiation and lipodystrophy. On physical examination: acanthosis nigricans in the cervical and axillary region, generalized lipoatrophy with muscular pseudohypertrophy, absence of Bouchard's fatty ball, protrusion of the umbilical scar and presence of hepatomegaly 3 cm from the costal margin. Visible crease on the anterior surface of the thigh measuring 7 mm and BMI 27.8. In laboratory tests, Triglycerides: 305, LDL 30, HDL 45, GJ 111, HBA1C 6%, Leptin <0.42 (VR 2.0-5.6), Insulin 40.8 (1.9-23), Indicate from Homa 11.07. No abdominal USG or CT showed hepatosplenomegaly. Biopedance showed 44.2% muscle mass and 7.6% fat mass. The genetic test confirmed generalized congenital lipodystrophy type 2, with a homozygous pathogenic variant in the BSCL2 gene. Congenital generalized lipodystrophy (CGL), also called Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy, is a rare, autosomal recessive disease frequently associated with parental consanguinity. Type 2 LGC is the second most common form of LGC, caused by mutations in the BSCL2 gene. Although type 2 LGC is a rare pathology, it is important to recognize the signs and symptoms for early diagnosis and intervention as delays predispose to irreversible organ damage. Treatment restricts the control of hyperlipidemia, diabetes and its complications. The recombinant leptin, metreleptin, has been shown to decrease hyperphagia, improve insulin sensitivity, cause hepatic steatosis, and improve the NASH score in biopsy specimens. However, its use in clinical practice is still limited due to its high cost. Patients with extreme insulin resistance have an increased prevalence of thyroid nodules, which may be a risk factor for thyroid cancer. Constant surveillance may benefit these patients.

Keywords: Generalized congenital lipodystrophy; papillary thyroid carcinoma; insulin resistance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAT: Anti-tireoglobulina

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireoide

CT: Colesterol Total

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica

DM: Diabetes Mellitus

EDA: Endoscopia Digestiva Alta

EUA: Estados Unidos da América

GJ: Glicemia em Jejum

HBA1c: Hemoglobina Glicada

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HUPES: Hospital Universitário Professor Edgar Santos

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina

IMC: Índice de Massa Corporal

IRs: Receptores de insulina

LD: Lobo direito

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LE: Lobo esquerdo

LGC: Lipodistrofia Generalizada Congênita

SUS: Sistema Único de Saúde

T4L: Tiroxina livre

TC: Tomografia Computadorizada

TG: Tireoglobulina

TSH: Hormônio Tireoestimulante

USG: Ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. MÉTODOS	16
2.1 DESENHO DO ESTUDO	16
2.2 METODOLOGIA	16
2.3 ASPECTOS ÉTICOS	16
2.4 ASPECTOS ACADÊMICOS	16
3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO	17
4. DISCUSSÃO	20
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
7. ANEXOS	26
6.1) ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	26
6.2) ANEXO 2 – PÔSTER APRESENTANDO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (2024)	28
6.3) ANEXO 3 – CERTIFICADO DE TRABALHO CIENTÍFICO APRESENTADO COMO PÔSTER	29
6.4) ANEXO 4 –PUBLICAÇÃO DOS ANAIS DO CONGRESSO	30

1. INTRODUÇÃO

1.1. LIPODISTRODIA GENERALIZADA CONGÊNITA:

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), também conhecida como Síndrome de Berardinelli-Seip, é uma condição rara e hereditária, transmitida de forma autossômica recessiva, frequentemente associada à consanguinidade. Essa síndrome é marcada pela quase total ausência de tecido adiposo, resistência acentuada à insulina e distúrbios metabólicos precoces, como hipertrigliceridemia e diabetes mellitus. (2)

Apesar de ter sido descrita a primeira vez, em 1954, pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli, essa síndrome, mais de 70 anos depois ainda permanece desconhecida por muitas pessoas. A prevalência mundial é estimada em 1 em 12 milhões de pessoas. No nordeste do Brasil, o Rio Grande do Norte descreveu uma prevalência quase 14 vezes maior em relação a prevalência mundial. A explicação para isso seria o efeito fundador, devido à muitos casamentos consanguíneos que teria começado com a chegada dos portugueses, no século XVII. O resultado foi a manutenção e transmissão dos alelos mutados, o que pode ter influenciado na elevada prevalência de LGC na região. (9/12)

Existem quatro subtipos de LGC, sendo que os subtipos 1 e 2 representam cerca de 95% dos casos, resultando de mutações nos genes *AGPAT2* e *BSCL2*, respectivamente. A LGC tipo 3 está associada a mutações de *CAVI* e a LGC tipo 4 a mutações de *PTRF*. Esses genes codificam proteínas fundamentais na biossíntese de triglicerídeos e fosfolípidios, na formação de gotículas lipídicas e na diferenciação dos adipócitos. O subtipo 2 (LGC2) é causado por variantes patogênicas no gene *BSCL2*, que codifica a proteína seipina. A expressão do *BSCL2* é essencial para a adipogênese adequada em cultura, pois células que não expressam esse gene não conseguem produzir fatores de transcrição lipogênicos fundamentais. O LGC2 apresenta um quadro mais severo em comparação ao subtipo 1 e com maior taxa de mortalidade prematura. Pacientes com LGC2 demonstram uma ausência mais acentuada de tecido adiposo, incluindo a perda de gordura metabolizável nas regiões subcutânea, intermuscular, medula óssea, intra-abdominal e intratorácica, além de gordura mecânica em áreas como órbitas, palmas, solas e articulações. Esses pacientes também têm uma maior prevalência de deficiência intelectual e cardiomiopatia do que aqueles com LGC1. (2)

1.2. CARCINOMA PAPILIFERO DE TIREOIDE

O carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), que inclui principalmente os subtipos papilífero e folicular, é o tipo mais comum de câncer de tireoide, representando cerca de 90% dos casos. A incidência do carcinoma papilífero aumentou nas últimas décadas, com taxas variando de 1 a 15 casos por 100.000 habitantes anualmente, dependendo da região. Esse aumento é atribuído, em parte, à melhoria das técnicas de diagnóstico e triagem, que levam à detecção de casos menores e menos agressivos. (13).

No Brasil, o câncer de tireoide ocupa a sétima posição entre todos os tipos de câncer mais frequentes, e estima-se que para o ano de 2023 a 2025, 16.660 novos casos, o que corresponde a 7,68 por 100 mil habitantes, sendo 2500 em homens e 14.160 em mulheres. (6)

Os fatores de risco incluem exposição à radiação, idade, sexo feminino, histórico familiar de doenças tireoidianas e certas condições genéticas. (6) Apesar do CDT ser mais comum nas mulheres, em geral, o CDT tende a ser mais agressivo nos homens. (8)

1.3 LGC E CARCINOMA PAPILIFERO DE TIREOIDE

Segundo LIMA, a resistência severa à insulina, frequentemente observada em pacientes com LGC, especialmente no tipo 2, pode estar relacionada a uma forma agressiva de carcinoma papilífero de tireoide (CPT). A insulina atua como um fator de crescimento que estimula a proliferação celular. Pesquisas indicam que os receptores de insulina (IRs) estão superexpressos na maioria dos casos de câncer diferenciado de tireoide. Além disso, a insulina diminui os níveis da proteína que se liga ao fator de crescimento semelhante à insulina, o que resulta em aumento dos níveis de IGF, promovendo a multiplicação celular e a diminuição da apoptose. A insulina também eleva o risco de mutações e do desenvolvimento de câncer. O IGF-1 tem um papel importante em diversas malignidades e potencialmente no câncer de tireoide. O IGF-1 é crucial para o crescimento e desenvolvimento da tireoide, assim como o hormônio estimulante da tireoide (TSH). Ademais, os receptores de IGF estão superexpressos no câncer diferenciado de tireoide, potencializando o efeito anabólico sobre os tireócitos. (7/11)

Este trabalho tem como objetivo relatar o caso de um paciente do sexo masculino com diagnóstico de CDT metastático com necessidade de tratamento cirúrgico e

radioiodoterapia e posteriormente recebeu o diagnóstico de LGC2 condição nunca diagnosticada antes, apesar das dismorfias, apetite veroz e alterações laboratoriais em um paciente jovem, até então, sem comorbidades.

2. MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de caráter narrativo e reflexivo no qual é relatado caso clínico uma paciente acompanhada no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto – Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

2.2 METODOLOGIA

Foram realizadas coletas de informações em prontuário, entrevista com a paciente e revisão da literatura sobre o tema.

2.3 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados clínicos foram obtidos com autorização do paciente, tendo sido aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

2.4 ASPECTOS ACADÊMICOS

Este relato de caso foi apresentado em forma de pôster físico no Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia em 2024 (Anexo 2). Sua estruturação aqui demonstrada segue as normas estabelecidas pela comissão organizadora daquele evento.

3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino, 28 anos, lavrador, acompanhado com endocrinologista em sua cidade de origem devido ao diagnóstico em 2022 de Carcinoma Papilífero da Tireoide subtipo clássico com metástase para linfonodo. Foi submetido a Tireoidectomia total com estadiamento de alto risco de recorrência e posteriormente encaminhado para Radioiodoterapia.

O anatomopatológico foi compatível com carcinoma papilífero variante clássica, multifocal, 2,5 cm em LD e 1,2 cm em LE, margens livres com invasão vascular focal (<4 vasos), invasão linfática, metástase para 4/6 linfonodos, o maior 0,7 cm.

Antecedentes pessoais apresentava DM2 em uso de Metformina 850mg/dia e Puran 200 mcg/dia. Antecedentes familiares, pais consanguíneos e negava histórico de câncer na família e exposição à radiação ionizante.

Devido as distúrbios e alterações laboratoriais o paciente foi encaminhado ao Ambulatório Magalhães Neto para ser acompanhado pela equipe de Endocrinologia do HUPES.

Apresentava apetite voraz e queixava-se de dor epigástrica. Ao exame físico apresentava em bom estado geral, eufórico, corado. Sinais vitais estáveis, IMC 27,8 (sobrepeso), acantose nigricans em região cervical, axilar e inguinal. Presença de grande quantidade de massa magra, hérnia umbilical, presença de acrocórdons difusas e perda da bola de gordura de bichat. Hepatomegalia a 3 cm do rebordo costal direito. Prega cutânea em face anterior da coxa de 7 mm. Restante do exame físico sem alteração.

A evolução dos exames laboratoriais está na tabela 1.

Realizou exames de imagem como USG e TC de abdome total que confirmava a hepatoesplenomegalia, ecocardiograma e eletrocardiograma sem alterações e EDA com sinais de gastropatia congestiva portal e gastrite endoscópica erosiva plana leve de fundo com H.Pylori positivo no anatomopatológico.

Tabela 1: Evolução dos exames laboratoriais

DATA	13/06/2024	22/11/23	21/08/23
GJ	111		99
HBA1C	5,7%	6,2%	6%
CT	141	136	
HDL	49	45	45
LDL	50,5		30
TRIGLICERÍDEOS	209	305	305
TSH	0,19	0,25	0,14
T4L	1,1	0,9	0,9
AAT	<3,0		<3,0
TG	<0,2		<0,2
INSULINA	40,8		
LEPTINA		< 0,42 (VR 2,0 - 5,6)	

Devido à grande suspeita de Lipodistrofia, foi realizado o teste genético que confirmou a Síndrome de Berardinelli-Seip- Variante patogênica em homozigose BSCL2.

Paciente segue em acompanhamento regular com a equipe de endocrinologia, genética e hepatologia, com resposta estrutural e bioquímica excelente em relação ao câncer de tireoide. Referente a LGC2, o paciente apresenta alteração metabólica e por isso foi feito

relatório para judicialização da Metroleptina, droga aprovada para tal condição. Até o momento, segue em tratamento farmacológico para DM, com metformina.

4. DISCUSSÃO

Sabe-se que pacientes com lipodistrofia congênita generalizada (LCG) apresentam deficiência de leptina e estão propensos a desenvolver complicações metabólicas, como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. Essas anormalidades metabólicas podem levar ao desenvolvimento de aterosclerose, pancreatite aguda e podem evoluir para a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) mais grave e cirrose. (2)

A leptina é uma adipocitocina que regula vários processos metabólicos, incluindo a homeostase da glicose, a sensibilidade à insulina e a oxidação de ácidos graxos. (5)

As manifestações clínicas mais marcantes da LCG são aparência anormal devido à ausência de gordura subcutânea no abdômen e tórax, que se torna evidente nos primeiros anos de vida. As crianças podem apresentar apetite voraz, crescimento linear acelerado, aumento da taxa metabólica e idade óssea avançada. Outras anormalidades incluem acantose nigricans, abdômen protuberante devido à hepatomegalia, cirrose, musculatura proeminente, puberdade precoce e retardo mental. Na LCG2, devido à mutações de seipina, a patologia se manifesta como um fenótipo de doença mais grave. (1/2)

Estudos indicam que indivíduos com lipodistrofia generalizada, especialmente do subtipo 2, apresentam resistência à insulina severa, o que pode afetar o comportamento tumoral. A insulina atua como um fator de crescimento, e em certos casos, a superexpressão dos receptores de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) tem sido identificada em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide. Essa relação sugere que a resistência à insulina em indivíduos com lipodistrofia pode estar relacionada a um risco elevado de desenvolver câncer de tireoide, embora sejam necessárias mais estudos para esclarecer esses mecanismos. (7)

Um estudo realizado na Coreia, entre os anos de 2011 á 2012, com 1.272 participantes com carcinoma papilífero da tireoide (CPT) demonstrou que a prevalência deste tipo de câncer estava fortemente associada ao aumento dos níveis de insulina e glicose, além do índice HOMA-IR. Os achados patológicos mostraram que níveis elevados de insulina e glicose, assim como um HOMA-IR aumentado, estavam ligados ao câncer papilífero multifocal.(3)

Já é bem reconhecida a existência de diversos fatores de risco para o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), como a exposição à radiação ionizante, os níveis de TSH, sexo feminino, histórico familiar de câncer, ingestão de iodo e doenças prévias da tireoide. Recentemente, muitos estudos têm se esforçado para identificar fatores de risco metabólicos que possam contribuir para o surgimento do câncer de tireoide. (3/4)

A resistência à insulina e a hiperglicemia são conhecidas como fatores de risco significativos para a carcinogênese. A insulina apresenta semelhança estrutural com o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), que se liga ao receptor IGF-1 e atua como um potente fator de crescimento, desempenhando papéis cruciais na transformação maligna, progressão tumoral e metástase em vários tipos celulares. O IGF-1, seu receptor e os receptores de insulina têm sido demonstrados em casos de câncer de tireoide, sugerindo que a hiperinsulinemia, uma consequência da resistência à insulina, pode contribuir para a carcinogênese tireoidiana. Vários estudos têm evidenciado uma associação entre resistência à insulina, nódulos tireoidianos e câncer de tireoide. Além disso, a resistência à insulina também está ligada à doença nodular da tireoide, com pacientes apresentando um volume tireoidiano maior e um risco elevado de formação de nódulos. (5/7)

Em relação a LGC, ainda não existe para a doença, mas medidas preventivas e de controle devem ser tomadas para modular as alterações metabólicas. O controle glicêmico é fundamental para reduzir o risco de complicações a curto e longo prazo do DM descompensado e a redução dos níveis de triglicérides, reduz a chance de episódios de pancreatite aguda e doença cardiovascular, além da mudanças no estilo de vida, que inclui acompanhamento com equipe multiprofissional, para lançar estratégias nutricionais e a realização de atividade física. (12)

A terapia de reposição de leptina foi testada em humanos com deficiência de leptina devido à Lipodistrofia ou mutações no gene da leptina, em mulheres com amenorria hipotalâmica e em pacientes com condições como obesidade, diabetes e resistência grave à insulina. A segurança e eficácia desse tratamento levaram à aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2014 do análogo da leptina metreleptina para o tratamento de formas não relacionadas ao HIV de lipodistrofia generalizada. (5/10)

No Brasil, a medicação foi aprovada pela ANVISA em março/23, mas até o momento ainda não foi incorporado nas medicações disponíveis pelo SUS. (12)

Os pacientes que receberam a metreleptina geralmente relatam uma diminuição imediata do apetite e redução na ingestão de alimentos. O tratamento com metreleptina foi associado a melhora do perfil metabólico, como também está associada à diminuição do volume hepático, dos níveis séricos de aminotransferase e estudos de biópsia hepática mostraram que a esteato-hepatite não alcoólica associada à LGC foi melhorada com o tratamento com a medicação. (2)

Devido à sua raridade e heterogeneidade, a lipodistrofia pode frequentemente não ser reconhecida ou diagnosticada incorretamente, o que é preocupante porque é progressiva e suas complicações são potencialmente fatais. Mas a intervenção rápida com o tratamento específico para tal condição, pode otimizar os resultados e trazer benefícios para os portadores dessa síndrome.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Relato de casos são estudos cuja finalidade é descrever uma situação inusitada e ampliar o conhecimento para outros estudos e/ou relatos oriundos de observação cotidiana das atividades vividas pelo pesquisador.

Esse relato de caso revela a associação de uma doença rara com uma patologia prevalente entre os endocrinologistas, que é o câncer de tireoide. Devido à associação da resistência à insulina e hiperglicemia como fatores de risco significativos para a carcinogênese, esses pacientes com LGC podem se beneficiar com a solicitação de USG de tireoide de para que intervenções possam ser tomadas de forma precoce.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANGELIDI, A. M.; FILIPPAIOS, A.; MANTZOROS, C. S. Severe insulin resistance syndromes. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 4, 15 fev. 2021.
2. ARAÚJO-VILAR, D.; SANTINI, F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 42, n. 1, p. 61–73, 27 abr. 2018.
3. BAE, M. J. et al. High prevalence of papillary thyroid cancer in Korean women with insulin resistance. *Head & neck*, v. 38, n. 1, p. 66–71, jan. 2016.
4. Hwang, H.K., et al. "The association of metabolic syndrome with differentiated thyroid carcinoma." *Thyroid*, vol. 26, no. 8, 2016, pp. 1096-1103
5. HAYMOND, M. W. et al. The Metreleptin Effectiveness and Safety Registry (MEASuRE): concept, design and challenges. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 18, n. 1, 26 maio 2023.
6. INCA. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>>.
7. LIMA, G. E. DA C. P. et al. Aggressive papillary thyroid carcinoma in a child with type 2 congenital generalized lipodystrophy. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 63, n. 1, p. 79–83, fev. 2019.
8. LIMAS, I. "Epidemiology and clinical features of differentiated thyroid cancer." *Endocrine Reviews*, vol. 41, no. 5, 2020, pp. 601-630.
9. MEDEIROS, L. B. A. et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast
10. RODRIGUEZ, A. J.; MASTRONARDI, C. A.; PAZ-FILHO, G. J. New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 11, p. 1391–1400, 2015.
11. SAVAGE, M.O. "Insulin resistance and cancer: a link between metabolic disorders and cancer." *Clinical Cancer Research*, vol. 22, no. 7, 2016, pp. 1756-1764.
12. SINDROME_BERARDINELLI_FINALIZADO_12_06_20.PDF. SINDROME_BERARDINELLI_FINALIZADO_12_06_20.pdf. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1jHVaN0bSUh5ABxDFTbnW8qOyChpucLqB/view>>. Acesso em: 8 dez. 2024.

13. SOSA, J.A., ET AL. "Increased incidence of thyroid cancer in the United States: a 20-year analysis of the National Cancer Data Base." *Surgery*, vol. 150, no. 6, 2011, pp. 1030-1036.

7. ANEXOS

6.1) ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Diagnóstico de Berardinelli-Selp durante o curso de Carcinoma Papilífero de Tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso

Pesquisador Responsável: Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o relato de caso e solicitar a sua permissão para que o mesmo seja publicado em meios científicos como revistas, congressos e/ou reuniões científicas de profissionais de saúde ou afins.

O objetivo desta pesquisa é relatar um caso de Síndrome de Berardinelli-Selp durante o curso de Carcinoma Papilífero de Tireoide com metástase para linfonodo

Se o(a) Sr.(a) aceitar participar desse relato de caso, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: consulta ao prontuário e realização de entrevista com duração média de 30 minutos.

A descrição de relato de caso envolve o risco de quebra de confidencialidade. Para minimizar esse risco, nenhum dado que possa identificar o Sr(a) como nome, codinome, iniciais, registros individuais, informações postais, números de telefone, endereços eletrônicos, fotografias, figuras entre outros serão utilizados sem sua autorização,


Contudo, esse relato de caso também pode trazer benefícios. Os possíveis benefícios resultantes da participação na pesquisa são aumento de conhecimento sobre uma associação entre Síndrome Berardinelli-Selp e Carcinoma Papilífero de Tireoide com metástase para linfonodo, podendo beneficiar futuros pacientes que possam ter sinais e sintomas semelhantes com o enriquecimento de dados na literatura médica.

Sua participação nesse relato de caso é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o(a) Sr.(a) decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento durante a pesquisa, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação nesse relato de caso e o(a) Sr.(a) não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra algum problema ou dano com o(a) Sr.(a), resultante de sua participação no relato de caso, o(a) Sr.(a) receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal e garantimos indenização diante de eventuais fatos comprovados, com nexos causal com o relato de caso.

Solicitamos também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da


Rubrica do pesquisador


Rubrica do participante/responsável

publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto, bem como em todas fases da pesquisa.

Caso o(a) Sr.(a) tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina, pelo telefone 71 99988-1314 endereço Rua Padre Feijó, 240 e/ou pelo e-mail caroljacobina@hotmail.com ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/HUPES – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA, Endereço: Rua Dr. Augusto Viana, S/n, 1º andar - Canela, SSA (BA) - Cep: 40.110-060. Telefone: 3646-3450 / Email: cep.hupes@ebserh.gov.br

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma do(a) Sr.(a) e a outra para os pesquisadores.

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado: Diagnóstico de Berardinelli-Selp durante o curso de Carcinoma Papilífero de Tireoide com metástase para linfonodo- Um Relato de Caso


<u>Robson Barbosa dos Santos</u> Nome do participante ou responsável	
<u>Robson Barbosa dos Santos</u> Assinatura do participante ou responsável	Data: <u>26 / 09 / 24</u>

Eu, Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina declaro cumprir as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, da Resolução nº 466/2012 MS.


<u>Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina</u> Assinatura e carimbo do Pesquisador	Data: <u>26 / 09 / 24</u>
---	---------------------------

Dr. Iva Caroline Chaves da Silva Jacobina
Médica
CRM BA 5203

6.2) ANEXO 2 – PÔSTER APRESENTANDO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (2024)



11º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
CBEM 2024
11 A 13 DE OUTUBRO
CURITIBA - PARANÁ



Complexo HUPES

DIAGNÓSTICO DE BERARDINELLI-SEIP DURANTE O CURSO DE CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE COM METÁSTASE PARA LINFONODO.

Autor(es): João Carlos Chaves da S. Jacóbia, Eva Paloma Duarte, Sybil Márcia Ferraz dos S. Lima, Maira Celia P. Bezerra, Patric Jansen Saldá, Felipe Quadros Costa, Francisco Sacramento Lopes, Rodrigo Nicol de Oliveira Costa, Sérgio Ruyelly L. da Silva, Alana Vinícius Bilancouli.

* Complexo Hospitalar Universidade Professor Edgêio Santos (HUPES), Salvador-BA, Brasil

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente Masculino, 28 anos, lavrador, procurou assistência médica após observar nódulo na topografia na tireoide. Realizou PAAF sugestiva de malignidade. Foi submetido a tireoidectomia total que confirmou carcinoma papilífero subtipo clássico, invasão vascular focal (< 4 vasos), invasão linfática e metástase para linfonodo (4/6), o maior de 7mm. Posteriormente realizou radioiodo. Além disso, foi observado algumas dismorfias como lipoatrofia facial, hipertrofia muscular, hiperfagia e alterações laboratoriais como hipertensão, hiperlipidemia e hiperglicemia que chamaram atenção. Antecedentes familiares pais consanguíneos, negava histórico familiar de câncer de tireoide, exposição prévia à radiação ionizante e lipodistrofia. Ao exame físico: acantose nigricans em região cervical e axilar, lipoatrofia generalizada com pseudohipertrofia muscular, ausência da bola gordurosa de Boychard, protrusão da cicatriz umbilical e presença de hepatomegalia 3 cm do rebordo costal. Prega cutânea em face anterior da coxa de 7 mm e IMC 27,8. Nos exames laboratoriais, Triglicérides: 305, LDL 30, HDL 45, GJ 111, HBA1C 6%, Leptina <0,42 (VR 2,0-5,6), Insulina 40,8 (1,9-23), Índice de Homa 11,07. A biopsedância mostrou 44,2% de massa muscular e 7,6% de massa gorda. O teste genético confirmou Lipodistrofia Congênita Generalizada tipo 2, com variante patogênica em homozigose no gene BSCL2.

DISCUSSÃO

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), também chamada Lipodistrofia Congênita de Berardinelli-Seip é uma doença rara, autossômica recessiva com frequente associação à consanguinidade parental. A LGC tipo 2 é a segunda forma mais comum de LGC, causada por mutações no gene BSCL2. Embora a LGC do tipo 2 seja uma patologia rara é importante reconhecer os sinais e sintomas para um diagnóstico e intervenção precoce visto que atrasos predisõem a danos irreversíveis nos órgãos. O tratamento restringe a controlar a hiperlipidemia, o diabetes e suas complicações. A leptina recombinante, metreleptina, mostrou diminuir a hiperfagia, melhorou a sensibilidade à insulina, reduziu a esteatose hepática e melhorou o escore NASH em amostras de biópsia. Entretanto, seu uso na prática clínica ainda é limitado devido ao seu alto custo. Pacientes com extrema resistência à insulina têm uma prevalência aumentada para nódulos tireoidianos podendo ser um fator de risco para câncer de tireoide. A vigilância constante poderá beneficiar esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1) JHUICOURMNH, Undy T et al. A rapid action plan to improve diagnosis and management of lipodystrophic syndromes. *Trans Endocrinol*, v. 15, p. 1-10, Jun. 2024. <https://doi.org/10.1093/trace/tkaf001>

2) MUKHOPADHYAY, V. S. et al. Thyroid Abnormalities in Patients With Congenital Insulin Resistance Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 104, n. 6, p. 2216-2226, 16 Jun. 2012.

3) TUMA, G. E. DA C. R. et al. Aggressive papillary thyroid carcinoma in a child with type 2 congenital generalized lipodystrophy. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 62, n. 1, p. 79-80, Feb 2018.

6.3) ANEXO 3 – CERTIFICADO DE TRABALHO CIENTÍFICO APRESENTADO COMO PÔSTER



6.4) ANEXO 4 –PUBLICAÇÃO DOS ANAIS DO CONGRESSO

Archives of Endocrinology and Metabolism

ISSN 2446-5321

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Vol. 68 – Supplement 02 – October – 2024

DISLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE

1801

BERARDINELLI-SEIP DIAGNOSIS DURING THE COURSE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH LYMPH NODE METASTASIS.....S123

IVA CAROLINE CHAVES DA SILVA JACOBINA; ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT; EVA PALOMA DE OLIVEIRA DUARTE; SYLVIA MARCIA FERNANDES DOS SANTOS LIMA;
RAFAEL JONAS SARDÁ; MARINA CEDRO PLATON BEZERRA; FILIPE QUADROS COSTA; TAIANA SACRAMENTO LOPES; RODRIGO MACIEL DE OLIVEIRA COSTA; SILVANIA
BRUNELLY LIMA DA SILVA