

Carcinoma de células de Merkel: uma a apresentação clínica atípica

Merkel cell carcinoma: an unusual clinical presentation

Eduardo Figueiredo Pereira, Heldenrson Folleto, Elisiário Pereira Neto, Daniel Oséias Sezerino,
Grazielle Becker Gerent, Laiza Carla dos Santos

Serviço de Dermatologia. Universidade do Vale do Itajaí. Curso de Medicina. Santa Catarina.

Correspondencia:

Eduardo Figueiredo Pereira
Curso de Medicina - Univali
Rua Uruguai, 458 - Centro
Caixa Postal 360 - CEP 88302-202 Itajaí. SC
Fone: (47) 341-7500
e-mail: dermoclin@nts.com.br

Resumo

O carcinoma de células de Merkel é uma neoplasia rara, agressiva e com mau prognóstico. Atinge principalmente cabeça, pescoço e extremidades em idosos. Relataremos o caso de uma paciente feminina, caucasiana, 77 anos, com uma lesão primária nodular friável em perna direita de 80 mm de diâmetro, confirmada como carcinoma de células de Merkel através de histopatologia e imunohistoquímica. Em poucos meses, surgiram duas novas lesões satélites acompanhadas por linfonodomegalia inguinal direita e metástases para linfonodos retro-peritoneais. O tratamento foi quimioterápico.

(Figueiredo Pereira E, Folleto H, Pereira Neto E, Oséias Sezerino D, Becker Gerent G, dos Santos LC. Carcinoma de células de Merkel: uma apresentação clínica atípica. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35:290-294)

Palavras chave: carcinoma de células de Merkel, carcinoma neuroendócrino cutâneo, carcinoma pulmonar de pequenas células, tumores raros da pele, merkeloma.

Summary

The Merkel cell carcinoma is an unusual and aggressive neoplasm with bad prognostic. Commonly is located in the head and neck or extremities in elderly people. A 77-year-old white woman with a 80 mm primary lesion in right leg was diagnosticated as a primary Merkel cell carcinoma by histopathology and immunohistochemical staining. In her follow up, two new satellites lesions have appeared in a very short time, also inguinal and retroperitoneal lymph nodes chain were observed. The treatment was chemotherapy.

Key words: Merkel cell Carcinoma, cutaneous neuroendocrine carcinoma, oat cell pulmonar carcinoma, rare skin tumours, merkeloma.

O carcinoma de células de Merkel (CCM), também conhecido como Carcinoma Cutâneo Neuroendócrino, foi descrito pela primeira vez por Toker em 1972[1-5]. O CCM é considerado uma neoplasia neuroendócrina rara, de comportamento agressivo e com prognóstico reservado de acordo com o estadiamento clínico da doença[4, 6-8].

Caso clínico

Paciente de 77 anos, sexo feminino, branca, com história pregressa de carcinoma basocelular em região nasal excisado há 30 anos e sem recorrência. Apresenta também múltiplas cera-

toses actínicas em face e exposição solar prévia durante aproximadamente 50 anos. Há 6 meses notou uma lesão endurecida de aproximadamente 3 mm de diâmetro na região pré-tibial direita de coloração eritematosa, elevada, circunscrita, indolor e com discreto prurido. A lesão evoluiu com rápido crescimento atingindo as dimensões de 20 x 10 mm em 90 dias, sem alteração de cor e com aumento de linfonodos em cadeia inguinal direita, indolores, móveis, de consistência rígida. Para a elucidação diagnóstica, a paciente foi submetida à biópsia cutânea incisional da lesão, a qual confirmou Carcinoma de Células de Merkel através de histopatologia por hematoxilina e eosina (Figura 1) e imunohistoquímica (Figura 2).

Após 60 dias, surgiram outras duas lesões satélites próximas à lesão primária (Figura 3A), com aspecto clínico idêntico à lesão inicial que também apresentaram evolução rápida, com fusão da lesão primária com um dos tumores satélite. O aspecto da superfície tornou-se friável, e com odor fétido devido a infecções secundárias.

A paciente nesta fase queixava-se de dor e notou edema na perna direita, confirmado ao exame clínico. A bioquímica sanguínea de rotina apresentou resultados dentro dos padrões de normalidade excetuando o hemograma que revelou uma anemia hipocrônica e microcítica discreta e a velocidade de hemossedimentação na primeira hora de 45 mm. A calcitonina e o ACTH estavam dentro dos padrões de normalidade. O Rx tórax não revelou alterações, enquanto a tomografia computadorizada apresentou aumento de linfonodos retroperitoneais e inguinais à direita.

Após o resultado dos exames, foi indicado o tratamento cirúrgico através da excisão ampla dos tumores com linfadenectomia juntamente com a quimioterapia adjuvante. Entretanto, a paciente recusou a realização da cirurgia. Foi encaminhada apenas para a quimioterapia paliativa por 6 meses, já obtendo resposta parcial após dois ciclos de três dias consecutivos com cisplatina e etoposide intravenosa, com remissão quase completa dos 3 tumores (Figura 3B).

Comentário

O interesse pela apresentação deste caso se evidencia pela apresentação clínica de duas lesões satélites próximas ao tumor primário, contrastando com os dados da literatura que relatam o CCM como nódulo solitário[13, 15], e pela rapidez com que surgiram as novas lesões. Também merece citação pelos membros inferiores não serem o local mais frequente da apresentação clínica do CCM[9, 10].

O CCM está associado com a exposição solar, principalmente em pacientes caucasianos, como no caso apresentado[7, 14]. Pode também envolver a mucosa nasal, oral, faríngea e laríngea[11], relacionando-se com o etilismo e trauma crônico[11]. O CCM pode cursar com alterações hormonais séricas da calcitonina e ACTH[13]; contudo, no caso apresentado, os resultados permaneceram dentro da normalidade.

Após o diagnóstico imuno-histoquímico, a paciente realizou exames de tomografia computadorizada para pesquisa de metástases, sendo encontrados nódulos sugestivos em retroperitônio e em cadeia inguinal direita. Estes achados demonstram a agressividade e evolução rápida do tumor, coincidindo com os dados da literatura.

A taxa de mortalidade é descrita em torno de 65%[1], mas apesar da agressividade deste tumor na precocidade

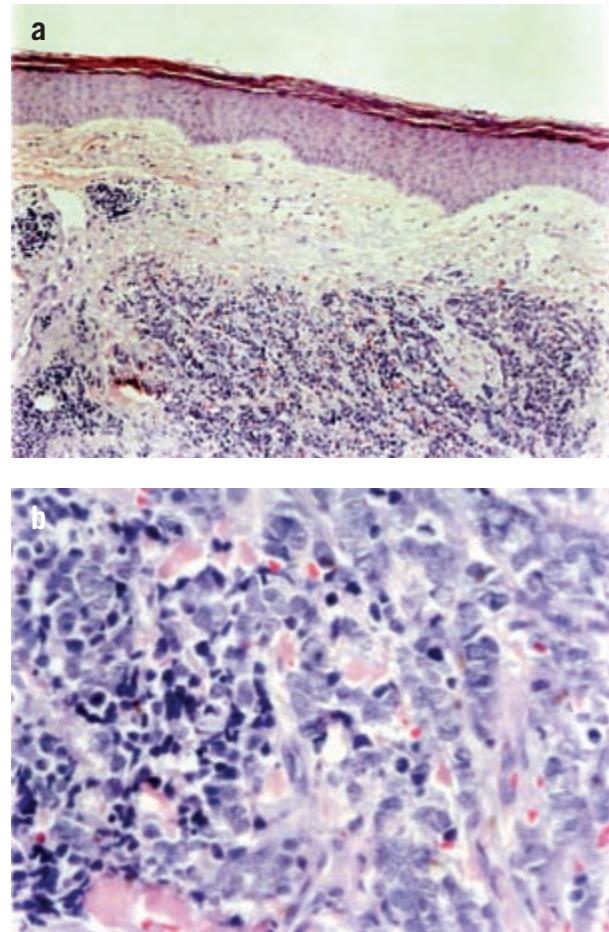


Figura 1. a) Infiltração dérmica por células de citoplasma indistinto e núcleos pequenos e intermediários, com faixa de colágeno pouparando a epiderme. (HE 40 X). b) Detalhe celular com sobreposição e aumentada densidade de núcleos, vesiculosos (intermediários) e hiperchromáticos (pequenos) (HE 400 X).

em que produz metástases, há descrição na literatura de remissão espontânea da doença[7].

O uso de cisplatina é realizado em um grande grupo de pacientes e a combinação com o etoposide parece ser bastante efetiva no tratamento do CCM[9].

A escassez de publicações em relação à terapia sistêmica adjuvante na literatura torna difícil padronizar protocolos para estes pacientes. A idade avançada associada à condição clínica da paciente podem ser fatores limitantes na aplicação de estratégias para o tratamento da doença[7]. Espera-se portanto, um prognóstico bastante reservado para este caso.

Localiza-se principalmente em áreas expostas ao sol como cabeça, pescoço e membros[2, 3]. Predomina em faixas etá-

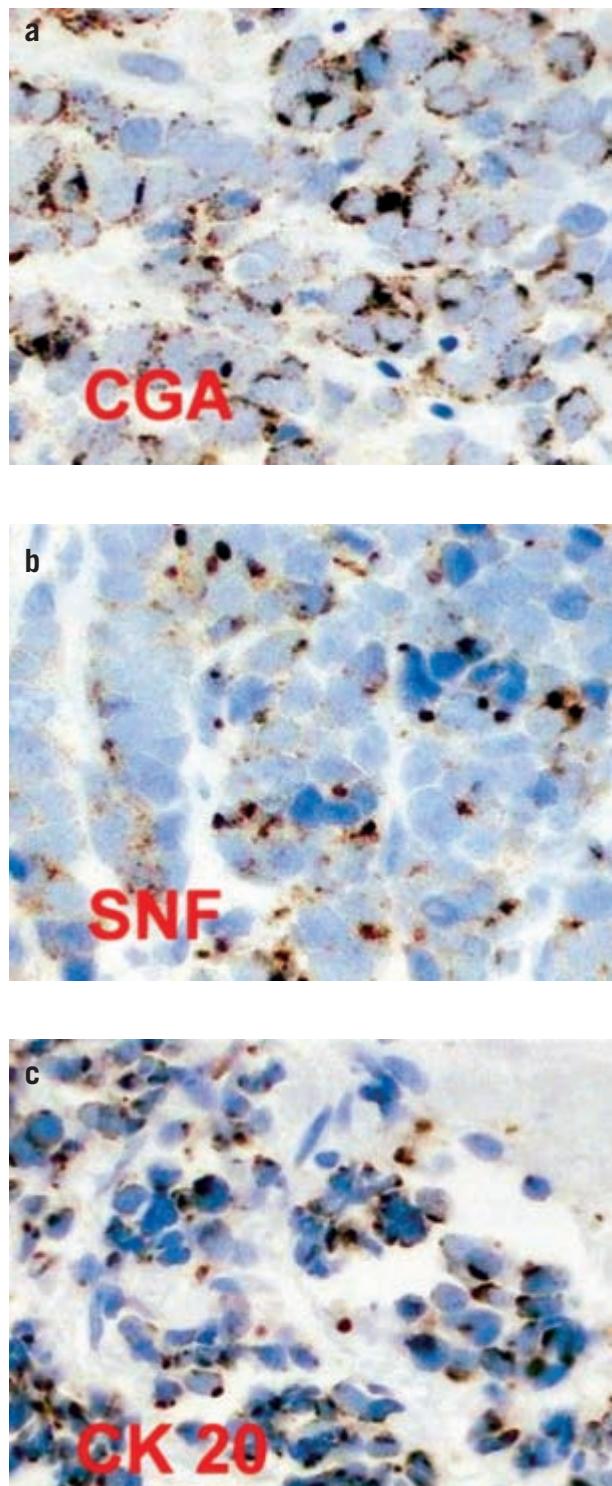


Figura 2. A positividade para cromogranina (a), sinaptofisina (b) e para citoqueratina 20 (c) em padrão golgi, nesse contexto morfológico, confirma o diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.

rias acima de 65 anos[4, 9-11] e sem distinção entre os sexos[9, 10]. A taxa de recorrência local é de 36%-50%, a de metástase regional de 46% a 66% e a de metástase à distância de 28%[2, 3]. A sobrevida dos pacientes sem envolvimento nodal é de 88% em cinco anos, com envolvimento regional é de 48% e com metástase à distância é de 0% em cinco anos[3].

Os principais fatores prognósticos de sobrevivência estão associados ao CCM em membros, estadio inicial da doença, em pacientes jovens e do sexo feminino[7, 11].

Essas células são normalmente encontradas na junção dermo-epidérmica e na epiderme basal e estão intimamente associadas com a mielina das fibras nervosas, com características epiteliais e neuroendócrinas[2].

O tamanho médio das lesões varia de 02 mm a 50 mm[12]. Clinicamente se caracteriza como um nódulo cutâneo solitário, elevado, endurecido, eritematoso ou violáceo, doloroso e com rápido crescimento[11]. Correlaciona-se com história prévia de exposição química, radiação, imunossupressão e associa-se com outras neoplasias[7, 9, 11].

O diagnóstico diferencial com tumores cutâneos primários ou metastáticos (carcinoma basocelular, carcinoma epidérmico, linfoma, melanoma amelanótico)[13] freqüentemente se torna difícil, sob o aspecto clínico e/ou histopatológico, sendo necessária a microscopia eletrônica e/ou a imuno-histoquímica para a confirmação diagnóstica[2]. Estes exames apresentarão positividade para marcadores específicos para o CCM, tais como a enolase e a citoqueratina-20[2].

A enolase neuro específica, a citoqueratina-20 e o antígeno membrano epitelial encontram-se em 100% dos casos de CCM. Já o marcador BER-EP4 está presente em 96%, enquanto a cromogranina e o Leu-7 estão presentes em 41% e 26% respectivamente. A Proteína S-100 está ausente em todos os casos de CCM[8].

A enolase neuro específica é o marcador mais constante no CCM. As células tumorais têm propriedades epiteliais e neurais devido à co-expressão dos filamentos de citoqueratina e neurofilamentos. A cromogranina A/B e a sinaptofisina também estão presentes no CCM[13] (Figuras 3A e 3B). A citoqueratina-20 é um marcador imuno-histoquímico sensível e específico para distinguir o CCM de outras neoplasias malignas, incluindo o carcinoma pulmonar de pequenas células[2, 13] (Figura 3C).

Do ponto de vista microscópico, o CCM apresenta-se com morfologia histopatológica trabecular, de células intermediárias, ou de células pequenas. Esta última forma é mais freqüente e comumente associada (Figura 2A e 2B). É comum a associação de forma precedente ou concomitante com lesões actínicas, de ceratose, carcinoma basocelular ou espinocelular[14].

O CCM causa dificuldade diagnóstica diferencial com outras condições, como linfoma cutâneo, melanoma e metástase cutânea do carcinoma pulmonar de pequenas células (oat cell) [6, 14].

O CCM pode conter vários neuropeptídeos incluindo calcitonina, bombesina, gastrina, metaencefalina, substância P, somatostatina, ACTH e polipeptídeo intestinal vaso-ativo[10, 15]. A expressão destas substâncias é inconstante, sendo que a proteína S-100, actina, vimentina e proteína ácida glial geralmente não são descritas no CCM[10, 13].

Uma análise citogenética dos CCM demonstrou alterações freqüentes no cromossomo 1. Também podem exercer um papel importante no seu desenvolvimento os genes localizados nos cromossomos 3, 6, 18 e 20[2, 13].

O diagnóstico é realizado com o estudo histopatológico com a coloração H & E. Nos casos duvidosos é confirmado posteriormente com a imuno-histoquímica[15].

A realização da biópsia do linfonodo sentinelा é eficaz para definir a presença de metástase na cadeia linfonodal que define o prognóstico e as opções terapêuticas mais eficazes ao paciente[6].

O tratamento é feito de acordo com o estadiamento clínico, que deve incluir exame físico completo, RX de tórax, tomografia computadorizada do abdômen, exames bioquímicos séricos e biópsia do linfonodo sentinelा[15].

Nos casos de tumor primário local sem metástase para os linfonodos regionais (estadio 1), recomenda-se excisão com margens amplas para evitar recorrência tumoral[6, 9, 15]. Quando há invasão de cadeia linfática regional (estadio 2), indica-se além da ressecção ampla do tumor, a excisão radical da cadeia ganglionar seguida de radioterapia[6, 15]. Em casos onde há metástases à distância do tumor (estadio 3), está indicada a quimioterapia, que embora paliativa, melhora a qualidade de vida e a sobrevida do paciente. Geralmente os protocolos usados são semelhantes aos usados para o Carcinoma de Pequenas Células (Oat Cell) Pulmonar[9, 15].

A intervenção precoce da doença nos estadios 1 e 2 resulta em um longo período livre da doença no total de sobrevida. Recomendações claras não podem ser feitas em relação ao manejo dos linfonodos regionais e radioterapia adjuvante devido à limitada e controversa literatura[2]. É conhecido que a dissecção linfonodal profilática e/ou radio-terapia e radioterapia adjuvante aumentam a sobrevida[1, 2, 7, 9]. A ressecção eletiva dos linfonodos regionais deve ser considerada naqueles pacientes com linfonodos clinicamente negativos com fator de pior prognóstico[2]. A maioria

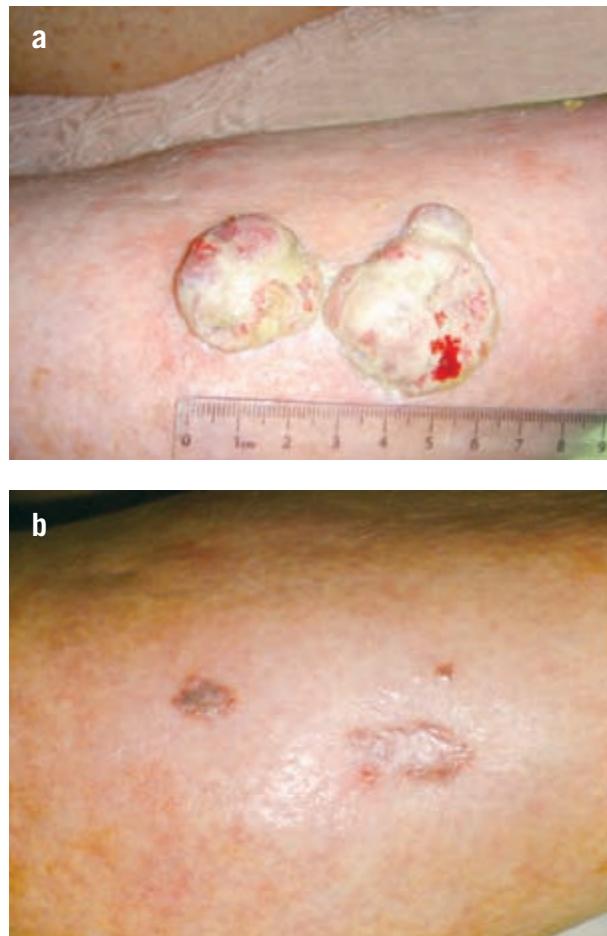


Figura 3. a) Lesões nodulares, elevadas, eritematosas, com áreas hemorrágicas e purulentas demonstrando a lesão primária e as lesões satélites. b) Mesma paciente após 2 ciclos do tratamento quimioterápico.

das recorrências ocorrem no primeiro ano de doença[2, 7], sendo portanto, recomendado o seguimento dos pacientes principalmente neste período inicial, como foi relatado neste caso[2].

O seguimento deve ser feito mensalmente no primeiro semestre, de três em três meses nos próximos dois anos e a cada dois anos posteriormente. É requerida a pesquisa de enolase neuro específica para o seguimento da doença naqueles pacientes com doença metastática[15].

A quimioterapia é ainda controversa, mas deve ser considerada em doença avançada e naqueles não candidatos à cirurgia[2].

Referências

1. Boyle F, Pendlebury S, Bell D. Further Insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (merkel cell) carcinoma. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:315-23.
2. Chiarelli TG, Grant-Kels JM, Sporn, JR. Unusual presentation of a Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:366-69.
3. Herbst A, Haynes HA, Nghiem P. The standard of care for merkel cell carcinoma should include adjuvant radiation and lymph node surgery. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 640-41.
4. Krasagakis K, Almond-Roesler B, Zouboulis CC. Merkel cell carcinoma: report of ten cases with emphasis on clinical course, treatment, and *in vitro* drug sensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:727-32.
5. Sibley RK, Dehner LP, Rosai J. Primary Neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin: a clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9:95-108.
6. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Surg* 1995;21:669-83.
7. Lien HC, Tsai TF, Lee YY. Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:641-43.
8. Pfeifer T, Weinberg H, Brady MS. Lymphatic mapping for Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:650-51.
9. Queirolo P, Gipponi M, Peressini A. Merkel cell carcinoma of the skin. Treatment of Primary, Recurrent and Metastatic Disease: Review of Clinical Cases. *Anticancer Res* 1997;17:2339-42.
10. Su LD, Lowe L, Bradford CR. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:661-66.
11. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 832-41.
12. Akhtar S, Oza KK, Wright, J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 755-67.
13. Kerl H, Hofmann-Wellenhof R. Cutaneous neuroendocrine carcinoma: Merkel cell carcinoma. En: Fredberg I, Eisen A, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; pp. 914-18.
14. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Neuroendocrine carcinoma of the skin. En: Pathology of the Skin with Clinical Correlations, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005; pp. 1230-38.
15. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 885-92.