

Carcinoma de células de Merkel – A propósito de um caso clínico

Merkel cell carcinoma – case report

M.M. Canelas*, S. Monteiro**, P. Dias***, P. Moura§, R. Vieira§§, M. Julião§§§, A. Figueiredo±, J.J. Moura±±

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 68 anos de idade, internada numa enfermaria de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), com o diagnóstico de tromboembolia pulmonar (TEP). No decurso deste internamento foi conhecido o resultado do estudo histológico de um conglomerado adenopático inguinal direito anteriormente biopsado, que revelou tratar-se de metástases sugestivas de carcinoma de células de Merkel (CCM). Após pesquisa exaustiva da pele encontrou-se o tumor cutâneo primário, de características e localização pouco comuns.

A incidência relativamente rara desta neoplasia e a apresentação clínica incomum deste tumor numa enfermaria de Medicina justificam a apresentação deste caso clínico.

Palavras chave: carcinoma neuro-endócrino, tumor cutâneo, células de Merkel, tromboembolia venosa.

Abstract

The authors present the case of a 68 year-old woman, admitted to an Internal Medicine ward, with the diagnosis of pulmonary embolism. During the stay in that ward, the histopathological analysis of an inguinal lymph node cluster biopsed previously to her admittance, suggested metastases of Merkel Cell Carcinoma. After thorough examination of the skin the primary tumour was found, being of unusual localization and characteristics.

The rare incidence of such neoplasia and its uncommon clinical presentation justifies reporting this case.

Key words: neuroendocrine carcinoma, skin tumour, Merkel cells, venous thromboembolism.

Introdução

Os carcinomas neuro-endócrinos da pele, também chamados de CCM, são neoplasias raras, geralmente observadas nos idosos. O diagnóstico é feito pela histologia e confirmado pelos estudos imuno-histoquímicos. Caracterizam-se por uma taxa elevada de recorrências e metástases, e mau prognóstico.

O carcinoma neuro-endócrino cutâneo foi originalmente classificado sob o nome de carcinoma trabecular, por Toker, em 1972, e actualmente é frequentemente denominado de CCM.¹⁻⁵ A maioria dos autores assume que o CCM se desenvolve a partir das células de Merkel, localizadas na epiderme basal e junção dermoepidérmica, intimamente associadas a fibras nervosas mielinizadas.^{1,2} A histogénese do CCM continua por resolver. São admitidas três hipóteses diferentes: origem epitelial com diferenciação neuro-endócrina, origem numa “stem cell” epidérmica pluripotencial ou origem numa célula neuro-endócrina dérmica.¹

A tromboembolia venosa (TEV) é uma complicação comum nos doentes oncológicos e uma causa importante de morbidade e mortalidade.⁶

A associação entre TEV e cancro pode aparecer de duas formas: doentes com cancro apresentam um risco superior de episódios trombóticos e a TEV idiopática pode ser o primeiro sinal de malignidade oculta.⁶

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 68 anos de idade, caucasia-

*Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia em estágio na Medicina Interna

**Interna do Internato Complementar de Cardiologia

***Assistente de Medicina Interna

§Assistente Graduado de Medicina Interna

§§Assistente de Dermatologia e Venereologia

§§§Assistente Graduada de Anatomia Patológica

±Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

±±Director do Serviço de Medicina 2 dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina 2 dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 08.02.07

Aceite para publicação a 02.10.08

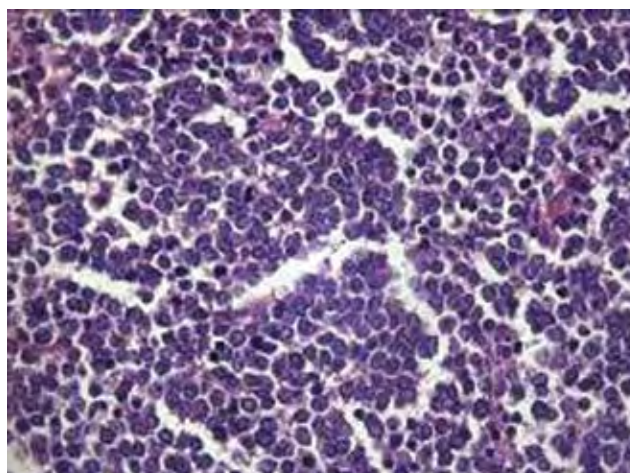
na, natural e residente em Coimbra, reformada, que recorreu ao Serviço de Urgência (S.U.) dos HUC a 16/8/2004, por toracalgia esquerda de características pleuríticas e dispneia, com evolução de 12 horas e dor e edema do membro inferior direito. A doente tinha sido recentemente submetida a biopsia de uma tumefacção da região inguinal direita com aparecimento há cerca de 5 meses e de crescimento progressivo e indolor. Referia edema do membro inferior direito, com agravamento progressivo nos últimos dias.

Dos antecedentes pessoais desatacavam-se hipertensão arterial, depressão e psoríase. Relativamente aos hábitos medicamentosos, referia a toma de amlodipina, atenolol, valsartam, indapamida, tianeptina e diazepam. Negava hábitos tabágicos e alcoólicos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo no S.U. a doente encontrava-se consciente, colaborante e orientada. Estava apirética, com pele e mucosas coradas e hidratadas. À auscultação pulmonar, o murmúrio vesicular estava diminuído na base pulmonar esquerda. A auscultação cardíaca era rítmica. O abdómen estava mole e depressível, sem massas ou organomegalias palpáveis. A tensão arterial era de 120/70 mmHg. Não se palpavam adenopatias nas cadeias ganglionares cervicais, axilares e inguinais. Apresentava edema marcado do membro inferior direito, sem sinais inflamatórios e com sinal de Godet negativo, que condicionava impotência funcional para a marcha.

Laboratorialmente, havia a referir Proteína C-Reactiva de 9 mg/dl (normal < 0,5), lactato desidrogenase de 481 U/L (normal 135-225) e produtos de degradação da fibrina de 5,8 µ/ml (normal < 0,6). A gasometria arterial revelava hipoxemia com pO₂ de 63 mmHg. A radiografia do tórax demonstrava sinais sugestivos de derrame pleural à esquerda. O cintigrama pulmonar de ventilação/perfusão revelou defeitos cintigráficos marcados da perfusão no lobo inferior esquerdo e nos segmentos basal e superior do lobo inferior direito, indícios de alta probabilidade de TEP.

A doente foi internada na enfermaria de Medicina Interna com o diagnóstico de TEP com origem em provável trombose venosa profunda do membro inferior direito, para investigação etiológica e terapêutica. No decurso do internamento, foi conhecido o resultado histológico do conglomerado adenopático anteriormente biopsado. Revelou tratar-se de metástases de um carcinoma neuroendócrino, com toalias de células redondas com núcleos monótonos e cromatina



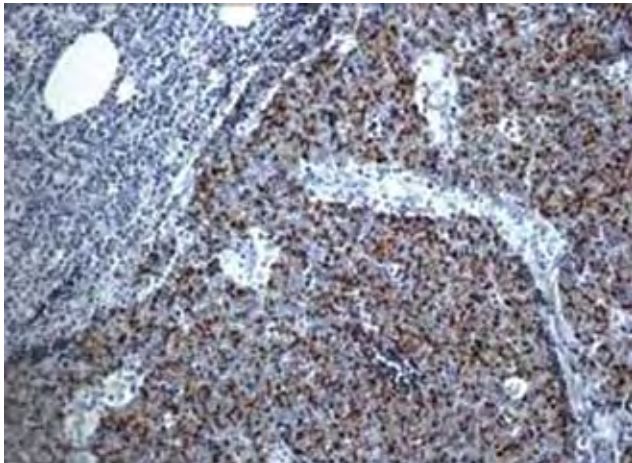
Características histológicas do CCM do tumor cutâneo (H&E). Infiltrado de células coesas de citoplasma escasso e núcleos hiper cromáticos com cromatina granular.

FIG. 1

fina e grumosa, com actividade mitótica importante e expressão positiva de citoqueratina 20 (CK20) em “borrão” citoplasmático e de neuroenolase específica (NSE), sugestivo de carcinoma de Merkel cutâneo.

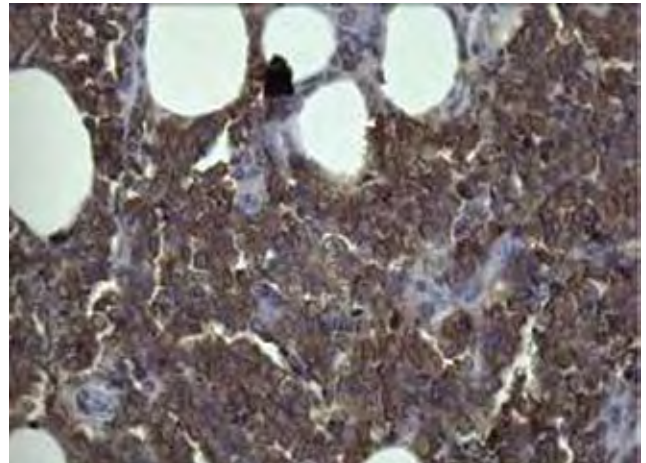
Por não ser conhecida a localização do tumor primário após as primeiras avaliações clínicas e exames complementares, procedeu-se repetidamente ao exame exaustivo da pele, tendo sido descoberta na nádega direita, por palpação, uma pequena lesão nodular dérmica, dura, móvel, indolor, com cerca de 2 cm de diâmetro, que condicionava, à superfície, um leve eritema violáceo, de difícil percepção e valorização. Esta lesão teria uma evolução de 6 meses, não tendo sido valorizada pela doente, e foi biopsada. O estudo histológico desta lesão demonstrou infiltrado multinodular de células coesas e citoplasma escasso, núcleos hiper cromáticos e com cromatina finamente granular. O estudo imuno-histoquímico revelou positividade das células neoplásicas para a CK 20 (tipo borrão citoplasmático) e para a NSE, confirmando o diagnóstico de carcinoma Merkel cutâneo primário (Fig. 1, 2 e 3).

Dos restantes exames efectuados destacou-se a ecografia com *doppler* do membro inferior direito, que demonstrou uma massa sólida hipocogénica de contornos bosselados a envolver os vasos ilíacos direitos, que condicionava obstrução do fluxo venoso. Apesar de não se evidenciarem coágulos



Características imuno-histológicas do CCM do tumor cutâneo. Positividade para a CK 20 em “borrão citoplasmático”.

FIG. 2



Características imuno-histológicas do CCM do tumor cutâneo. Positividade para a NSE.

FIG. 3

organizados nas veias do membro inferior direito, estas encontravam-se ectasiadas e preenchidas por sangue descrito como muito espesso. A tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica revelou um conglomerado adenopático pélvico direito, com 11 por 5 cm, que englobava a artéria ilíaca, não a distorcendo ou comprimindo e pequena lâmina de derrame pleural esquerdo.

O tratamento instituído no Serviço de Medicina incluiu enoxaparina, varfarina e oxigenoterapia, além da terapêutica habitual de ambulatório.

Foi transferida para o Serviço de Dermatologia a 7/9/2004, onde inicia poliquimioterapia. Efetuou 5 ciclos de CAVP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona), período durante o qual se associou a enoxaparina em substituição da varfarina. Assistiu-se a regressão parcial da dor e edema do membro inferior direito, com melhoria na marcha da doente. Após a terapêutica citostática reintroduziu-se a varfarina em substituição da enoxaparina, não se tendo registado recorrência dos fenômenos tromboembólicos.

Realizou-se vigilância no Serviço de Dermatologia, sem manifestações de recidiva local ou metastização ganglionar. A TC, efectuada 4 meses após a apresentação inicial, não demonstrou processos expansivos na escavação pélvica ou adenopatias nas cadeias ilíacas (Fig. 4). Passados 10 meses, a doente surge com queixas algícas localizadas à fossa ilíaca esquerda, com massa palpável nesta localização e

nódulo hipodérmico duro e mal delimitado com cerca de 4 cm, localizado na face externa da coxa direita. A TC toraco-abdomino-pélvica revelou três lesões expansivas, uma de 7 cm de diâmetro na fossa ilíaca esquerda internamente aos vasos ilíacos, outra na região inguinal esquerda de 4 cm e uma terceira com 2 cm de diâmetro de localização suprapúbica, tendo-se optado por reiniciar quimioterapia, com cisplatina e etoposídeo. Por não se verificar melhoria clínica, foi suspensa a terapêutica citostática, tendo a doente falecido ao fim de 3 meses.

Discussão

A incidência anual de CCM é de 0,23/100.000 habitantes na população branca, muito superior à da população negra que é de 0,01/100.000 habitantes.⁵ A proporção entre o sexo masculino e feminino é de 1,4/1,0.⁴ A maioria ocorre entre a sétima e oitava décadas de vida,¹ com 5% dos casos ocorrendo em indivíduos com idade inferior a 50 anos.⁵

A etiologia do CCM continua desconhecida. Postula-se que a radiação ultra-violeta possa levar ao desenvolvimento deste tumor.^{1,5} Esta neoplasia aumenta em frequência e agressividade após imunossupressão, transplante de órgãos e neoplasia das células B.^{1,4,5} Doentes com psoríase tratados com PUVA, têm maior probabilidade de desenvolverem CCM.⁷ Existe uma proporção significativa de CCM associados a neoplasias epiteliais malignas.^{1,4,5} Na doente em causa, não se verificou associação com

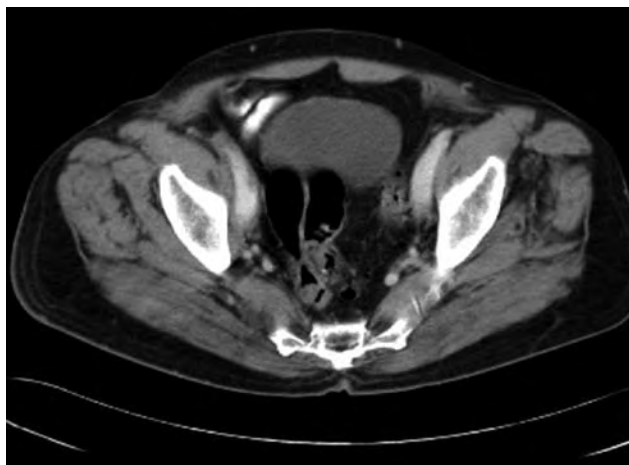
nenhuma destas entidades clínicas, nem existiu tratamento prévio com PUVA.

O CCM apresenta-se geralmente como um nódulo dérmico, duro, indolor, móvel, não ulcerado, de coloração ligeiramente eritematosa a profundamente violácea, de crescimento rápido, com 0,5 a 5 cm de diâmetro.^{1,2,3,4,5} As margens do tumor são difusas e a pele subjacente está geralmente intacta.^{1,4} Localizam-se, em 47% dos casos, na cabeça e pescoço, em 40% nas extremidades, 8% no tronco e em 5% dos casos a localização primária é desconhecida.⁵ A apresentação e localização do tumor primário descrito neste caso clínico, foram atípicas.

Em termos histológicos, o CCM é um tumor localizado na derme, com possível extensão ao tecido subcutâneo e músculo.^{1,2} A epiderme está geralmente poupada e excepcionalmente ocorre crescimento pagetóide das células tumorais.¹ É composto por células uniformes e redondas, de pequeno tamanho, com anel citoplasmático fino e núcleolos com cromatina finamente dispersa.^{1,2,3,5} Distinguem-se 3 subtipos de CCM: “trabecular”, “células intermédias” e “pequenas células”, sendo frequente a associação de características dos vários subtipos.¹ O diagnóstico do CCM deve ser confirmado por métodos imunohistológicos.^{2,5} Tal como as células de Merkel, os CCM expressam antígenos epiteliais e neuroendócrinos.^{1,2} Os anticorpos contra as citoqueratinas 8, 18, 19 e 20, tal como aqueles contra neuroenolase específica são particularmente úteis no diagnóstico imunohistológico.^{1,5} A expressão da cromogranina A é mais variável e a positividade para a S-100 tem sido descrita em algumas situações. Testes para a vimentina e o antígeno-comum-leucocitário são consistentemente negativos.^{1,2,5} No caso apresentado, a positividade para a CK 20 e NSE confirmou o diagnóstico.

O sistema de estadiamento usado no CCM baseia-se na apresentação clínica. 67% dos casos apresentam-se no estadio I (tumor primário localizado), 25% no estadio II (metástases ganglionares presentes) e 8% no estadio III (metástases à distância presentes).⁸ A doente em causa encontrava-se no estadio II.

Não existe tratamento standard para o CCM.^{1,2,4} A intervenção cirúrgica inclui excisão local ou local alargada com dissecação ganglionar (68%), ressecção radical com dissecação ganglionar (22%) e amputação (4%). O tratamento adjuvante (51%) com radioterapia ou quimioterapia, apesar de não afectar a sobrevida, diminui a taxa de recorrência.⁸ A quimioterapia é



TC pélvica passados 4 meses. Inexistência de processos expansivos ou adenopatias na escavação pélvica.

FIG. 4

especialmente útil em doentes com CCM metastático.^{1,3,5} Ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina ou etoposídeo e cisplatina são os regimes mais frequentemente utilizados.^{4,5}

São factores de prognóstico desfavorável do CCM: idade superior a 65 anos, sexo masculino, dimensão do tumor superior a 2 cm, localização no tronco, doença ganglionar ou distante à apresentação e duração da doença antes da apresentação inferior a 3 meses.^{2,3,5,9} A doença ganglionar à apresentação e a idade superior a 65 anos estavam presentes no caso descrito.

As taxas de sobrevida global são no primeiro ano de 88%, aos 2 anos de 72%, aos 3 anos de 55% e de 30% a 64% aos 5 anos.¹ Durante o curso da doença, 25% dos tumores recorrem localmente, 52% desenvolvem metástases ganglionares e em 34% surgem metástases à distância.⁵ O tempo médio de recorrência é de 8 meses,³ com uma média de 10,6 meses.⁸ Na doente descrita assistiu-se a recorrência ao fim de 10 meses.

A apresentação clínica do CCM descrito incluiu uma TEP. As causas de trombose são a tríade de estase sanguínea, alterações da composição do sangue e alterações da parede dos vasos (tríade de Virchow).¹⁰

Os mecanismos patogénicos de trombose venosa na presença de neoplasia são múltiplos.¹⁰ Trombocitose e níveis aumentados de factor VIII, fibrinogénio e trombina podem estar presentes. O tumor pode comprimir vasos adjacentes, resultando em estase sanguí-

nea ou invadir e lesar o endotélio vascular, activando a cascata da coagulação.¹⁰ Adicionalmente, existem factores extrínsecos como a cirurgia, a quimioterapia e a colocação do cateter venoso central que promovem um estado de hipercoagulabilidade.⁶ Os factores de risco sobrepostos ao doente oncológico são a idade, imobilização, obesidade, trombofilia, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca.^{6,10} Os tumores que se associam com maior frequência a trombose são o do ovário, do pâncreas e do sistema nervoso central.⁶ O estudo *doppler* efectuado nesta doente, demonstrou compressão com ectasia das veias do membro inferior direito, e apesar de não se terem evidenciado coágulos, estas eram descritas como preenchidas por sangue muito espesso. O edema condicionado, embora associado a impotência funcional, não condicionou imobilidade total.

O tratamento anticoagulante é a terapêutica de eleição da TEV, com duração mínima de 12 meses. Na prática clínica, a associação de neoplasia e TEV apresenta vários problemas clínicos, nomeadamente o maior índice de recidivas tromboembólicas.¹⁰ A terapêutica anticoagulante foi realizada na doente apresentada, não se assistindo a recorrência de fenómenos tromboembólicos.

Em cerca de 10% dos doentes com TEV idiopática existe uma neoplasia subjacente.¹¹ Recomenda-se realizar história clínica, exame físico, análises laboratoriais e radiografia do tórax nos doentes com doença TEV idiopática.¹⁰

A TEV é a segunda causa mais comum de mortalidade nos doentes com cancro,¹¹ em média um em cada sete destes doentes hospitalizados, morre devido a TEP.⁶

Este caso encerra várias situações importantes e relevantes na prática da Medicina Interna. Para além da raridade do diagnóstico, há a considerar a questão das metástases de origem indeterminada, tendo sido possível, através do exame físico rigoroso, a descoberta do tumor primário, confirmação do diagnóstico e orientação terapêutica mais adequada. O interesse da ocorrência do tromboembolismo venoso e a sua associação com a neoplasia maligna, assim como a fronteira entre a compressão vascular (venosa e linfática, dos membros inferiores) e a trombose venosa profunda, no contexto de TEP e cancro, são aspectos a reter. ■

Bibliografia

1. Rainer HR, Wellenhof H. Cutaneous Neuroendocrine Carcinoma: Merkel Cell Carcinoma. *Fitzpatrick* 2005; 86: 1716-1725.
2. Hauschild A, Garbe C., Cutaneous Neuroendocrine Carcinoma. *Diagnostic and Therapeutic Standards in Dermatological Oncology* 2003; 7: 1-8.
3. Coit DG, MD, FACS. Merkel Cell Carcinoma. *Ann of Surg Oncol* 2001; 8: 99-102
4. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Merkel Cell Carcinoma. *The Laryngoscope* 2004; 114:906-910.
5. Suárez C, Rodrigo PR, Ferlito A et al. Merkel cell carcinoma of the hand and neck. *Oral Oncology*. Elsevier 2004; 40:773-779.
6. Kakkar A, Levine M, Pinedo H et al. Venous Thrombosis in Cancer Patients: Insights from the Frontline Survey. *The Oncologist* 2003; 8 (4): 381-388.
7. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med* 1998; 339 (17): 1247-1248.
8. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD et al. Treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27 (5): 510-515.
9. Tai PT, YU E, Tonita J et al. Merkel cell carcinoma of the skin. *J Cutan Med Surg* 2000; 4 (4): 186-195.
10. Karen PL, McCready Y, McCready DR. Deep Vein Thrombosis and Malignancy: A Surgical Oncologist's Perspective. *Asian J Surg* 2004; 3: 249-252.
11. Luxembourg B, Bauersachs R. Malignancy and Thrombosis: a double-sided clinical relationship. *Vasa* 2005; 34 (4): 225-234.