

Carcinoma de células de Merkel

A propósito de um caso clínico

A. M. Moura Alves*, Guilherme Gomes**,
Rosário Araújo*, Carmen Pereira***, A.
Rodrigues Dias****

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 80 anos de idade, internada no Serviço de Medicina 1 (SM-1) do Hospital de S. Marcos de Braga (HSM-B), para estudo de "metástases ganglionares de origem desconhecida" tendo-lhe sido diagnosticado um «carcinoma de células de Merkel» fazendo, a propósito, uma breve revisão sobre este tipo de neoplasia relativamente rara e pouco conhecida.

Palavras chave: cancro da pele; carcinoma de células de Merkel; metástases de origem desconhecida.

Abstract

In the present work the authors make a presentation of a clinical case relative to a woman of 80 years old, admitted to an Internal Medicine Service grounds, by a question of lymph node metastasis of unknown primary carcinoma, that resulted in a diagnosis of "Merkel Cell Carcinoma". The case, taken on account its relative rarity, motivated a comprehensive review about the origin, pathogenesis, clinical behaviour and therapeutic solutions.

Key words: skin cancer; Merkel cell carcinoma; metastasis of unknown primary carcinoma.

Introdução

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma neoplasia primária da pele, relativamente rara e pouco conhecida. Tem origem na pele a partir de células neuro-endócrinas com aspectos de diferenciação epitelial^{1,2,3}. A individualização de um carcinoma neuro-endócrino de entre o grupo das neoplasias cutâneas foi a inevitável con-

sequência do conceito emergente de "Sistema Neuro-endócrino Difuso".

O CCM foi inicialmente descrito por Toker em 1972^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11} como "carcinoma trabecular da pele" e, posteriormente, por Tang e Toker que demonstraram por microscopia electrónica a génese neuro-endócrina das células constitutivas desta neoplasia¹².

A célula de Merkel, identificada pela primeira vez por Fredrick Sigmund Merkel em 1875^{4,8,10,11}, os seus aspectos de diferenciação, simultaneamente neuro-endócrina e epitelial¹³, tem levado a considerável controvérsia quanto à origem celular, sendo admitidas três hipóteses prováveis: a partir da crista neural, com migração posterior para a derme e epiderme; a partir do sistema neuro-endócrino difuso; a partir de uma "stem cell" epidérmica primitiva^{3,4}.

Este tipo celular localiza-se profundamente na derme^{10,12} (camada basal) e a sua função permanece ainda por definir⁶.

A literatura dá particular ênfase ao carácter agressivo e potencialmente letal destes tumores, nomeadamente quando em presença de doença em estádios avançados, situação em que o prognóstico a longo prazo é sombrio⁷.

A regressão espontânea de qualquer tumor maligno é um achado raro; contudo, e no que toca ao CCM, apesar do prognóstico global ser desfavorável, estão descritos quatro casos de regressão espontânea¹. O mecanismo não é conhecido em definitivo, mas Kayashima et al. propuseram, como possíveis mecanismos responsáveis pela evolução de algumas das situações, a participação de fenómenos de apoptose e de mecanismos mediados imunologicamente¹⁴.

Caso clínico

C.O.F., 80 anos, sexo feminino, raça caucasiana, casada, natural e residente em Adaúfe, Braga.

Observada na consulta externa (CE) do HSM-B, em Novembro de 1989, por adenomegalias submandibulares esquerdas, com cerca de 3 meses de evolução. Foi realizada biópsia excisional, cujo exame anatomopatológico mostrou tratar-se de metástases de carcinoma de grandes células, não diferenciadas. A investigação preliminar não permitiu a identificação da neoplasia primária.

Em 19 de Março de 1990, é constatado o aparecimento de duas novas adenomegalias, na região parotídea direita, tendo sido realizada exérese cirúrgica. O exame histológico revelou um gânglio ocupado por toalha de linfócitos, pequenos e grandes, sugerindo linfoma ou carcinoma indiferenciado metastático. Os exames realizados, nomeadamente os estudos analíticos, as endoscópias digestivas alta e baixa (EDA, EDB), a ecografia abdominal e o exame otorrinolaringológico, mostraram-se

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
** Especialista de Medicina Interna
*** Assistente Hospitalar de Medicina Interna (equiparada)
**** Assistente Hospitalar de Medicina Interna
Serviço de Medicina Interna do Hospital de São Marcos, Braga

infrutíferos. Enviada à Consulta de Grupo Oncológico (CGO) para decisão e orientação definitiva, foi sugerido internamento em Medicina para caracterização do tumor primitivo, o que veio a concretizar-se em 13 de Junho de 1990, no Serviço de Medicina 1 do HSM-B.

Nos antecedentes pessoais, há apenas a referir história de lesão cutânea no dorso do nariz, tendo sido observada na CE de Dermatologia do HSM-Braga, em Outubro de 1988, onde terá realizado exérese cirúrgica completa de provável "basalioma".

Na anamnese familiar, verifica-se o falecimento de uma filha com neoplasia da mama.

Subjectivamente, a doente encontrava-se bem, negando quaisquer sintomas referentes aos diferentes aparelhos e sistemas.

Ao exame objectivo, deparou-se-nos uma doente com bom estado de consciência, colaborante e orientada, apresentando um razoável estado de nutrição. A tensão arterial era de 150/90 mmHg, o pulso de 72 pulsações/min, amplo, rítmico e regular, a frequência respiratória de 16 ciclos/min e a temperatura axilar de 36,5°C.

Apresentava tumefacção submandibular à direita, bosselada, de consistência dura e aderente aos planos profundos, indolor e com aproximadamente 6x4cm de diâmetro.

Apresentava, também, uma lesão cutânea na região frontal, nodular e ulcerada, com cerca de 1 cm de diâmetro.

Durante a sua permanência no internamento, realizou exérese cirúrgica da lesão cutânea da região frontal, cujo exame histológico mostrou um "carcinoma baso-escamoso com áreas adenóides" (exérese completa).

Dos exames realizados salienta-se a TAC cervical, que evidenciou volumosa massa na região submandibular à direita, com cerca de 4 cm de maior diâmetro, compatível com conglomerado de adenomegalias (Fig. 1). Os exames tomográficos do tórax e abdómine pélvico não revelaram alterações significativas.

Em 19 de Julho de 1990, é realizada exérese cirúrgica "em bloco" da tumefacção cervical, que o exame anatomopatológico caracterizou como "metástases ganglionares de carcinoma indiferenciado de pequenas células". Realizado posteriormente a imunocitoquímica, já após a alta da doente e para melhor caracterização histológica, é então conhecido o diagnóstico definitivo de «metástases ganglionares de CCM».

E solicitada, então, opinião à CGO, que decidiu pela vigilância da doente em consulta de "follow-up", com abstenção de quaisquer atitudes terapêuticas complementares, dado o aparente controlo da doença.

Em 27 de Janeiro de 1992, foi trazida ao S.U. do HSM-Braga, por traumatismo craneano e ferida contusa na região parietal direita. Ao exame neurológico, apesar de apresentar afasia e desvio conjugado ocular para a direi-

ta, mantinha-se vigil e não apresentou progressão dos défices, pelo que foi reinternada no S.M.-1 do HSM-B, tendo feito TAC cerebral diferido. Este mostrou hipodensidade marcada da substância branca dos hemisférios cerebrais, e alguns focos de hiperdensidade cortical nos polos temporal esquerdo e frontal direito, compatíveis com o diagnóstico de múltiplos focos metastáticos (Fig. 2).

Iniciou, então, anticonvulsivantes e corticoterapia, e, em Fevereiro de 1992, tem alta com razoável estado de consciência e sem défices neurológicos focais, não apresentando já, condições para atitude agressiva dirigida à doença neoplásica.

Finalmente, em 6 de Março do mesmo ano, é de novo internada no nosso serviço com quadro de insuficiência respiratória por "broncopneumonia", episódio na sequência do qual viria a falecer, dois dias depois.

Comentários

O CCM é de entre as neoplasias primárias da pele do idoso a que com maior frequência ocorre nas zonas de pele expostas ao sol¹. A sua verdadeira incidência é desconhecida, ocorrendo tipicamente em pessoas idosas (65 anos), embora estejam descritos casos de ocorrência entre os 7 e os 95 anos de idade³. Tem ainda sido descrito em adultos jovens e portadores de síndromes displásicas congénitas da ectoderme. Os indivíduos de raça caucasiana são mais frequentemente afectados, e não foi ainda encontrada uma clara diferença na incidência entre os sexos^{3,11}. A localização mais comum do CCM é a pele da cabeça e pescoço (50%)^{3,4,6,10,11}; em cerca de 40% dos casos estão afectadas as extremidades¹¹ e, em menos de

QUADRO 1
Tipos histológicos do Carcinoma de células de Merkel

Tipos Histológicos	Características
Trabecular ou clássica	<ul style="list-style-type: none"> * 1/4 dos casos * Tipo mais bem diferenciado * Rede de trabéculas separadas por bandas de tecido conjuntivo * Pseudo-rosetas ou formações pseudo-glandulares ocasionais
De células intermédias	<ul style="list-style-type: none"> * Ninhos compactos de células de tamanho intermédio * Padrão trabecular à periferia * Necrose de células isoladas ou em pequenos focos
De pequenas células	<ul style="list-style-type: none"> * Padrão menos frequente * Pior diagnóstico * Células pequenas, às vezes, misturadas com células intermédias * Núcleos irregulares, hiper cromáticos e citoplasma escasso

10%, há atingimento primário do tronco e mucosas³. Raramente foram descritos casos de CCM múltiplos.

A sua apresentação típica é sob a forma de uma lesão nodular única, avermelhada ou violácea, de superfície brilhante, por vezes acompanhada de telangiectasias^{3,6,11,14}. A ulceração é rara, observando-se em menos de 10% dos casos, e a maioria dos tumores tem menos de 2 cm de diâmetro. O tumor pode estender-se para a hipoderme, gordura subcutânea e músculo esquelético subjacente, mas raramente há invasão da epiderme^{2,3,6,10}.

Se bem que à microscopia óptica o padrão histológico possa sugerir o diagnóstico, há evidente risco de confusão com outros tumores pouco diferenciados de pequenas células, pelo que está recomendado complementar este método com microscopia electrónica e/ou imunocitoquímica⁹.

As células tumorais do CCM são ultra-estruturalmente semelhantes às células de Merkel normais¹⁴. Apresentam núcleo lobulado com múltiplos pequenos nucléolos e, caracteristicamente, aparecem grânulos densos citoplasmáticos^{9,11,14}, delimitados por membrana¹⁰, com cerca de 80 a 120 nm de diâmetro, e agregados paranucleares de filamentos intermediários^{3,8}. Trata-se geralmente de um tumor de células arredondadas e uniformes, com núcleo bem definido, oval ou arredondado, por vezes com indentações, e citoplasma variável¹⁰ (Fig. 3). O índice mitótico é habitualmente alto, surgindo focos de necrose e apoptose celular. São achados comuns a invasão linfática e vascular, bem como a infiltração periférica por linfócitos e plasmócitos^{1,10,14}.

Histologicamente, definem-se três tipos estruturais básicos^{2,3} (Quadro 1): "Trabecular ou clássico", "células intermédias" e "pequenas células".

O diagnóstico definitivo do CCM pode ser ainda confirmado pela apresentação de marcadores epiteliais e neuro-endócrinos característicos¹⁴, nomeadamente a positividade para citoqueratinas de baixo peso molecular (Fig.4), proteínas dos neurofilamentos (em localização paranuclear), enolase neurónio-específica (Fig.5), cromogranina (proteína secretora dos grânulos densos) e sinaptofisina (proteínas de membrana das vesículas neuro-endócrinas), e negatividade para a proteína S100 e para o antígeno leucocitário comum^{2,3,6,7}. Numa minoria de casos, foram ainda detectados alguns neuropeptídeos, especificamente: VIP, calcitonina, ACTH, gastrina e somatostatina³.

Colocada a hipótese diagnóstica de CCM, torna-se, então, necessário proceder a uma avaliação clínica global, com história e exame físico completos, que deve sempre incluir o exame completo do tegumento cutâneo, palpação das cadeias ganglionares, fígado e baço.

Subsidiariamente, devido à implicação da extensão da doença na estratégia terapêutica, deve completar-se o estudo com hemograma completo, provas de função hepática, radiografia simples do tórax e ecografia abdominal.

A TAC só deverá ser solicitada na presença de lesões de alto risco ou na suspeita de metástases à distância^{6,7}.

O CCM tem um comportamento biológico agressivo, apresentando elevada incidência de recorrências locais (mais de 30% dos casos ocorrem durante o primeiro ano após excisão da lesão), regionais (40-70%) e de disseminação sistémica (25-40%, geralmente detectadas nos 2 primeiros anos de doença)^{3,6,9}. Não existem dados seguros sobre as taxas de sobrevida aos 5 anos, mas alguns

QUADRO 2
Directrizes para o tratamento dos doentes com CCM

Grupo / definição	Tratamento de eleição	Tratamentos alternativos
Doença Localizada (limitada ao local da lesão primária)	* Exérese cirúrgica com margens de 2,5-3 cm * RT adjuvante (a)	* RT como tratamento primário (b) * Outros (c)
Doença Regional (invasão dos gânglios regionais) ou Doença local recorrente	* Excisão cirúrgica + dissecação dos linfáticos de drenagem primária + RT complementar (d)	* QT? (e) * Outros (c)
Doença sistémica (metastização à distância)	* QT (f)	* Combinações de CIR + RT + QT

a) Nas situações seguintes: excisão cirúrgica com margens inferiores às previstas de segurança; quando há evidência de invasão angio-linfática

b) Nos doentes com tumor irressecável ou com neoplasia localizada em estruturas vitais (ex: olho)

c) Terapêuticas experimentais: Factor de necrose tumoral (FNT) intralesional; interferão alfa-2b intralesional.

d) Segundo o esquema: dose total de 4000-5000 cGy em 20-25 sessões, por um período de 4-5 semanas.

e) Segundo alguns autores estará indicado o seu uso precoce. neoplasia composta por «pequenas células»; envolvimento ganglionar à data do diagnóstico; doença local extensa e irressecável; doença recorrente e doença sistémica.

f) Regimes equivalentes aos usados no tratamento do Ca. de Pequenas Células do Pulmão.

autores acreditam que seja inferior a 50%³. São conhecidos, contudo, os valores relativos à sobrevida média aos 2 e 3 anos e para os sexos masculino e feminino: de 58% e 79% para 36% e 68%, respectivamente^{3,8}.

Alguns indicadores clínicos e histopatológicos parecem correlacionar-se com um pior prognóstico³, a saber:

Tumor > 2 cm.

Localização na cabeça e pescoço.

Metástases à data de apresentação.

Evidência de invasão linfática e/ou vascular.

Padrão histológico de pequenas células.

Índice mitótico > 10/ campo de grande amplificação.

Os locais de metastização mais frequentemente implicados na fase de disseminação da doença são o fígado, os pulmões, o cérebro, os ossos e a pele, embora tenham sido descritas metástases em quase todos os órgãos¹⁰.

Dada a raridade destes tumores e a curta experiência de "follow-up", a abordagem e manuseamento ideais não estão, ainda, claramente definidos.

Devido ao seu comportamento agressivo e à capacidade de metastização regional e à distância, tornam-se fundamentais o seu reconhecimento precoce e a excisão inicial adequada da lesão, com margens de segurança de 2,5 a 3 cm^{3,4,8,11,13}

Muitos autores recomendam mesmo a ressecção cirúrgica alargada e o esvaziamento dos linfáticos regionais².

Está também bem documentada a sua sensibilidade a uma grande variedade de agentes quimioterápicos^{7,8,10,12}, assim como a sua radiosensibilidade^{4,7}, mostrando-se benéfica a irradiação profiláctica do local da lesão

primária^{3,4} e dos gânglios linfáticos regionais^{7,11}. Apesar disso, a radioterapia pós-operatória, podendo melhorar o controlo da doença loco-regional, não resolveu o grave problema das metástases à distância.

Admitindo, inevitavelmente, alguma indefinição quanto aos correctos esquemas terapêuticos a realizar, é agora possível, pela categorização dos doentes em três grandes grupos³, definir algumas normas consensuais com vista à optimização do tratamento, e que estão sumariamente apresentadas no Quadro 2.

O presente caso clínico tipifica a variedade histológica de "pequenas células" do CCM, com a sua agressividade natural.

Os diferentes espécimes histológicos referiam-se, certamente, ao mesmo processo patológico, mas nem por isso deixaram de receber diferentes designações, sendo nossa convicção que a lesão inicialmente extirpada correspondia, já, ao CCM cutâneo primitivo. Apesar do controlo aparente da doença local, cerca de dois anos depois surge metastização num dos locais privilegiados.

A atitude delineada para a situação inicial da doente parece-nos, retrospectivamente, ter sido claramente insuficiente. Face às opções disponíveis, impunha-se algum tipo de terapêutica adjuvante — RT ou QT — a complementar a dissecação cirúrgica, até porque a doente apresentava à altura um razoável "performance status".

Em jeito de conclusão, podemos dizer que o carcinoma de células de Merkel, sendo um tumor cutâneo pouco comum, embora agressivo, é frequentemente subdiagnosticado e, por isso, indevidamente tratado.

Bibliografia

1. Duncan WC et al. Spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 29: 653-654.
2. Pardal de Oliveira F. et al. Primary Neuroendocrine ("Merkel-Cell") Carcinoma of the Skin - a clinico-pathological study of eleven cases. *Arquivos de Medicina*, 1989;2: 249-254.
3. Ratner D, Nelson BR et al. Merkel cell carcinoma. *J Acad Dermatol*, 1993; 29: 143-156.
4. Rice RD et al. Merkel cell tumor of the head and neck: five new cases with literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993; 119: 782-786.
5. Leonard JH, Leonard P. and Kearsley J.H. Chromosomes 1,11 and 13 are frequently involved in karyotypic abnormalities in metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993; 67: 65-70.
6. Trimas Scott J. et al. Pathologic diagnosis - Merkel cell carcinoma or primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992; 118: 998-1002.
7. Fenig E, Lurie H. et al. The treatment of advanced Merkel cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*, 1993 ; 19: 860-864.
8. Lynn GF et al. Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 62, 1988: 683-685.
9. Jennifer AKP et al. Cancers of the skin. *Cancer- principles and practice of oncology*, 3rd edition, 1989: 1469-1498.
10. Mackintosh J, Wills EJ Friedlander M., Merkel cell tumours. *Textbook of uncommon cancer*. Wiley medical publication, chap 49, 1988: 913-923.
11. Tong AKF, Fitzpatrick TB, Neoplasms of the skin. *Cancer Medicine*, third edition, Lea e Febiger, 1993: 1775-1792.
12. Wolf Gregory T. et al. Head and Neck cancer. *Cancer Medicine*, third edition, Lea e Febier, 1993: 1211-1275.
13. Vire C. et al. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 1988;133-137.
14. George FM, Martin CM. The skin. *Robins - pathologic basis of disease*, Saunders Company, 4th edition, 1989: 1277-1313.