



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS – UNIFIP

CENTRO EDUCACIONAL DE ENSINO SUPERIOR DE PATOS LTDA

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA DE CLÍNICA MÉDICA

DANIELA DE LIMA GUERRA

**CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL NO SERTÃO
PARAIBANO: um relato de caso**

PATOS

2023

DANIELA DE LIMA GUERRA

**CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL NO SERTÃO
PARAIBANO: um relato de caso**

Projeto de pesquisa apresentado ao programa de residência de Clínica Médica do Centro Universitário de Patos - UNIFIP em parceria com o município de Patos, como requisito parcial para a obtenção da conclusão do programa de residência médica.

Orientador(a): dra. Nayah Potyara Castro

PATOS

2023

RESUMO

O Carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma entidade rara de neoplasia de pele, com predileção pela raça branca e pelo sexo masculino, e com média de idade dos pacientes ao diagnóstico de 66 anos. Possui prognóstico ruim, tem origem neuroendócrina e um grande potencial metastático. Clinicamente, o CCM apresenta-se como nódulo solitário ou placa eritematosa ou violácea, firme, de crescimento rápido, geralmente indolor, com eventual ulceração, na cabeça ou no pescoço. Tronco, extremidades e áreas fotoprotegidas são localizações de menor frequência. O presente estudo apresentará como objetivo relatar o caso de um paciente com carcinoma de célula de Merkel, adulto, residente na cidade de São Bentinho - PB, o qual teve seu caso coletado por meio do prontuário e dos materiais coletados durante consulta. O caso reportado apresenta clínica que não corrobora com dados encontrados na literatura, na medida em que não foi possível identificação do foco primário neoplásico, uma vez que a apresentação inicial foi na forma de nódulo axilar, mimetizando linfonodomegalia. Tal pesquisa irá ser de ampla contribuição para o meio acadêmico, pois a Carcinoma de Células de Merkel é uma entidade rara de neoplasia de pele. As contribuições serão principalmente no diagnóstico clínico-laboratorial e identificação de casos divergentes encontrados na literatura diante de um paciente com uma neoplasia rara.

Palavras-Chave: Carcinoma de Célula de Merkel. Tumores Neuroendócrino. Linfonodomegalia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	04
2 RELATO DE CASO	05
2.1 ANAMNESE	05
2.2 EXAME FÍSICO	05
2.3 EXAMES COMPLEMENTARES	05
2.4 CONDUTA	06
3 DISCUSSÃO	07
3.1 CONCEITO	07
3.2 FISIOPATOLOGIA	07
3.3 CLÍNICA	08
3.4 DIAGNÓSTICO	09
3.5 TRATAMENTO	10
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
REFERÊNCIAS	12

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma entidade rara de neoplasia de pele que ocorre quase que exclusivamente em indivíduos da raça branca, com predileção pelo sexo masculino e com média de idade dos pacientes ao diagnóstico de 66 anos (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015). Possui prognóstico ruim, tem origem neuroendócrina e um grande potencial metastático (ALMEIDA, 2012). Os principais fatores de risco envolvidos na gênese deste tumor são: dermatoheliose, infecção pelo poliomavírus, que confere pior prognóstico e imunossupressão (FERNANDES, 2014). O carcinoma de células de Merkel apresenta positividade para marcadores epiteliais e neuroendócrinos (DOMÍNGUEZ, 2017).

O Carcinoma de células de Merkel é uma patologia rara, conhecida pela academia, porém desconhecida pela sociedade. Tendo em vista isso, é notória a importância e relevância da discussão de um caso clínico de tão rara patologia.

O objetivo concerne ao conhecimento, identificação, diagnóstico clínico-laboratorial e conduta para o Carcinoma de célula de Merkel, já que, como supracitado, é uma patologia rara. Por isso, objetivando otimizar tal diagnóstico, relatar um caso dessa síndrome é algo de suma relevância, visto que serão abordados pontos desde a anamnese e exame físico até a confirmação do diagnóstico, através da biópsia, e conduta.

Outrossim, relatar um caso dessa neoplasia rara pode oferecer maiores discussões quanto a identificação e o diagnóstico, principalmente os casos que não corroboram com a maioria dos dados encontrados na literatura.

2 RELATO DE CASO

2.1 ANAMNESE

F.J.S, 76 anos, masculino, branco, lavrador, aposentado, natural e procedente de São Bentinho – PB, viúvo, católico, sem comorbidades. Antecedentes pessoais: hernioplastia há cerca de 6 anos. Refere que há cerca de 6 meses notou aumento do volume axilar, não associado a dor ou demais sintomas, o que o motivou à busca por atendimento médico.

2.2 EXAME FÍSICO

Ao exame físico foi notada lesão arredondada, de crescimento exofítico, de aproximadamente 3 cm de diâmetro, não aderido aos planos profundos, não-sangrante, superfície lobulada e consistência inelástica.

2.3 EXAMES COMPLEMENTARES

Realizou biópsia excisional no dia 09/07/2019 cujo resultado foi: neoplasia maligna indiferenciada, com imuno-histoquímica favorecendo o diagnóstico de carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado com padrão de pequenas células, em meio à tecido linfoide nodal, sendo a principal hipótese a origem cutânea – carcinoma de células de Merkel, com positividade para CK20, Sinaptofisina, AE1/AE3, Cromogranina A e CK7. Já as tomografias de estadiamento (crânio, pescoço, tórax e abdome total – 20/09/2019) e ultrassonografia de região axilar bilateral (02/01/2020), cujos resultados não demonstraram acometimento linfonodal e de metástases à distância. Dermatoscopia geral não identificou lesões cutâneas suspeitas de sítio primário.

2.4 CONDUTA

Avaliado pela equipe de cirurgia oncológica que não indicou tratamento cirúrgico complementar para abordagem de linfadenectomia, paciente atualmente encontra-se em seguimento oncológico trimestral.

3 DISCUSSÃO

3.1 CONCEITO

O Carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tumor neuroendócrino cutâneo raro descrito como um tumor sólido maligno cuja origem acredita-se ser a partir de uma célula epitelial especializada, denominada célula de Merkel. Essa célula é descrita como uma célula “clara” não ceratinizante presente na camada de célula basais da epiderme, livre na derme e ao redor dos folículos pilosos na forma de disco piloso de Pinkus (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

Epidemiologicamente, este tipo de neoplasia apresenta relato de alguns estudos que demonstraram aumento de sua incidência em vários países nas últimas décadas devido o envelhecimento da população (TAI; NGHIEM; PARK, 2023). Além disso, esta patologia ocorre quase exclusivamente em indivíduos de raça branca, com predileção pelo sexo masculino e média de idade dos pacientes ao diagnóstico de 66 anos (ALMEIDA, 2012), sendo 10 a 30 vezes mais comum em pacientes imunossuprimidos do que em indivíduos imunocompetentes (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

De acordo com o livro Dermatologia de Fitzpatrick (2015), a etiologia permanece desconhecida, porém existe descrito vários fatores associados ao desenvolvimento do carcinoma, isso inclui exposição à radiação ultravioleta (UV), imunossupressão, incluindo receptores de transplante de órgãos, indivíduos infectados com HIV e portadores de neoplasias hematológicas, e a infecção pelo poliomavírus de células Merkel (MCPyV).

3.2 FISIOPATOLOGIA

Nos primeiros estudos histológicos e ultraestruturais, acredita-se tradicionalmente que o CCM surja de células de Merkel que estão localizadas na camada basal da epiderme e dos folículos pilosos e associados aos mecanorreceptores da pele (TAI; NGHIEM; PARK, 2023). Outros estudos apontam uma hipótese alternativa de origem desses tumores, tendo a origem pela célula tronco multipotente imatura que adquire características neuroendócrinas durante a transformação maligna (TAI, 2023; TILLING, 2023).

De todos os fatores de risco associados ao desenvolvimento do CCM, a literatura apresenta relato de que o poliomavírus é detectado em 60% a 80% das lesões do CCM e confere pior prognóstico (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015; DOMÍNGUEZ, 2017; MENDES, 2017; TAI, 2023). O poliomavírus celular de Merkel (MCPyV) é um vírus de DNA não envelopado e de fita dupla que foi causalmente ligado ao desenvolvimento de CCM (TAI; NGHIEM; PARK, 2023).

O poliomavírus apresenta cinco variantes genotípicas geograficamente relacionadas, acredita-se que o MCPyV faça parte do microbiota da pele humana (TAI; NGHIEM; PARK, 2023). A prevalência de anticorpos específicos para a proteína viral da capsídeo 1 (VP1) parece aumentar com a idade (TAI; NGHIEM; PARK, 2023). O MCPyV codifica duas oncoproteínas principais, o antígeno do tumor grande (LT) e o antígeno do tumor pequeno (sT), que são persistentemente expressos no CCM e implicados na oncogênese através de múltiplos mecanismos (TAI; NGHIEM; PARK, 2023).

Há relatos de alguns CCM com níveis baixos ou insignificantes de expressão do antígeno MCPyV, acreditando que envolvam mutações somáticas em genes supressores de tumor, como TP53 e retinoplastoma (RB1), como mutações do DNA e microRNAs, resultando em expressão aberrante (TAI; NGHIEM; PARK, 2023).

3.3 CLÍNICA

Clinicamente, o CCM apresenta-se como nódulo solitário ou placa eritematosa ou violácea, firme, de crescimento rápido, geralmente indolor, cutânea ou subcutânea (0,5 a 5cm) (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015), com eventual ulceração, nas regiões da cabeça ou do pescoço. Já o Tronco, as extremidades e as áreas fotoprotegidas são localizações de menor frequência. Apresenta disseminação para os linfonodos regionais em mais de 50% dos pacientes, bem como nas vísceras e no sistema nervoso central (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

3.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CCM requer um elevado índice de suspeita, pois muitas vezes é clinicamente mal diagnosticada como uma lesão benigna, para isso precisa ficar em alerta para os fatores de risco e clínico, como lesão de crescimento rápido, em área exposta ao sol em pessoas mais idosas com pele levemente pigmentada, particularmente se a supressão imunológica estiver presente, e que apresentem pelo menos três destas características aumenta a suspeita de CCM (TAI; NGHIE; PARK, 2023).

Na avaliação inicial de um paciente com CCM deve incluir um exame cutâneo completo e dos gânglios linfáticos regionais, com avaliação apropriada de quaisquer anormalidades detectadas. Assim como a realização de exames de imagem para avaliação de doença metastática (PARK et al, 2023).

A dermatoscopia que é um método diagnóstico não invasivo que observa padrões nodulares ou difusos de pequenas células basaloides ou semelhantes ao linfoma, agregadas e de coloração intensamente azulada, que também podem estar dispostas em lâminas, formando ninhos, cordões e trabéculas (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

Porém, o diagnóstico definitivo é feito pelo exame histológico de uma amostra de biópsia da lesão e, geralmente, requer estudo imuno-histoquímico, bem como coloração de rotina para distinguir o CCM de outros tumores mal diferenciados (TAI; NGHIE; PARK, 2023).

Na imuno-histoquímica revela células de Merkel expressando marcadores epiteliais, como AE1/AE3, CAM 5.2, pan-citoqueratina, antígeno da membrana epitelial e Ber-EP4, e marcadores neuroendócrinos, como cromogranina, sinaptofisina, calcitonina, peptídeo intestinal vasoativo e receptor de somatostatina (TAI; NGHIE; PARK, 2023). A imunorreatividade para citoqueratinas de baixo peso molecular, como CK20 e CK5/6, distingue o CCM de outros tumores indiferenciados (TAI; NGHIE; PARK, 2023).

A microscopia eletrônica revela as organelas características (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015). Em casos raros, o CCM pode apresentar diferenciação escamosa, écrina, glandular e melanocítica, tendo a histopatologia não totalmente compreendidas, sendo negativo

para MCPyV e com elevada mutação de retinoblastoma (RB1) e TP53 (TAI; NGHIEM; PARK, 2023).

Ao término da avaliação inicial, os pacientes com um CCM primário confirmado por biópsia devem prosseguir com o estadiamento do tumor primário, gânglios linfáticos e metástase à distância, importante para o prognóstico do tratamento (TAI et al., 2023).

3.5 TRATAMENTO

O tratamento consiste em excisão ou cirurgia de Mohs que é retirada do tumor sem margem de segurança, e a biópsia do linfonodo-sentinela ou a dissecação profilática dos linfonodos regionais são recomendadas pela elevada taxa de metástase regionais. A radioterapia (RT) no local do CCM e dos linfonodos regionais é efetuada na maioria dos casos, exceto quando as lesões forem muito pequenas (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

Pacientes diagnosticado com CCM locorregional que não apresenta evidência clínica ou radiográfica de doença metastática, são a maioria tumores ressecáveis e para alguns o tratamento inicial se sobrepõe à avaliação do estadiamento (TAI et al., 2023).

É bem descrito em literatura que a associação de ressecção ampla do tumor primário, linfadenectomia regional e radioterapia adjuvante tem sido proposta como tratamento para melhor controle da doença.

As taxas de recidiva são altas, cerca de 60% dos pacientes desenvolvem metástase nos linfonodos regionais, assim como 86% dos pacientes com recidiva local. Já o prognóstico é reservado (WOLFF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso relatado e as publicações levantadas apresentam benefícios de amplo estudo sobre uma neoplasia rara, por isso, poderá ser amplamente benéfico para profissionais médicos que tenham o interesse de conhecer o quadro clínico, o diagnóstico e a conduta adequada para tal patologia, principalmente nos achados incomuns que ela pode apresentar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. W. R et al. Carcinoma de células de Merkel em extremidade inferior. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v.39, n. 2, abr.2012 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/kKZnZwJSyZk5rSnNgNSjXjn/?lang=pt>. Acesso em: 31/01/2023

CARNEIRO, C. et al. Merkel cell carcinoma: clinical presentation, prognostic factors, treatment and survival in 32 patients. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v. 28, n. 2, p. 196-200, jun. 2013. Disponível em: <http://www.rbep.org.br/details/1388/merkel-cell-carcinoma--clinical-presentation-prognostic-factors--treatment-and-survival-in-32-patients>. Acesso em: 31/01/2023.

DOMÍNGUEZ, V. G.; CUNHA, M. F. Dermatoscopia do carcinoma de células de Merkel. **Journal of Dermatology Portuguese**, v. 75, n. 4, p. 397 – 400, out. – dez. 2017. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/871>. Acesso em: 31/01/2023

FERNANDES, C. E. et al. Carcinoma metastático de células de Merkel de origem desconhecida: relato de caso. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 24, n. 3, p. 88–91, jul. - set. 2014. Disponível em: https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v24n3_88-91.pdf. Acesso em: 31/02/2023

MENDES, Cíntia et al. Carcinoma de células de Merkel com imunofenótipo atípico: desafio diagnóstico. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 80–85, 2017. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/555/en-US/merkel-cell-carcinoma-with-atypical-immunophenotype--diagnostic-challenge>. Acesso em: 31/01/2023.

PARK, S. Y. et al. **Treatment of recurrent and metastatic Merkel cell carcinoma**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-metastatic-merkel-cell-carcinoma?csi=eac6da48-2d6f-4737-8243-a0af77ec3f5e&source=contentShare#H2646227552>. Acesso em: 31/01/2023.

ROSSOE, E. W. T. et al. Tumor de Merkel: relato de caso. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 3, p. 268–270, 2012. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v4/4_n3_223_pt.pdf. Acesso em: 31/01/2023.

TAI, P. et al. **Staging, treatment, and surveillance of locoregional Merkel cell carcinoma**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/staging-treatment-and-surveillance-of-locoregional-merkel-cell-carcinoma?csi=3cd5cc59-5b11-428f-a1b5-ba3ecacba5d2&source=contentShare#H19>. Acesso em: 31/01/2023.

TAI, P.; NGHIEM, P. T.; PARK, S. Y. **Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma**. 2023. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-merkel-cell-neuroendocrine-carcinoma?csi=e001332b-71e8-496e-87bf-e0b92d8f1a36&source=contentShare#H2143457282>. Acesso em: 31/01/2023.

TILLING, T.; MOLL, I. **Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma?** 2012.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23304516/>. Acesso em: 31/01/2023.

WOLFF, K.; JOHNSON, R. A.; SAAVEDRA, A. P. **Dermatologia de Fitzpatrick - Atlas e Texto**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca; Patrícia Lydie Voeux. 7ª. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2015.

