

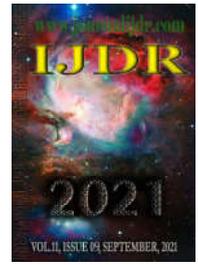


ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 11, Issue, 09, pp. 50094-50096, September, 2021
<https://doi.org/10.37118/ijdr.22734.09.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL: O CONÚBIO DA DERMATOLOGIA E A CLÍNICA MÉDICA

Letícia Turolla da Silva Pires Leal^{*1}, Eline Silva Fernandes², Andrea Marques da Silva Pires³ and Igor Marcelo Castro e Silva⁴

¹Médica Residente do Programa de Clínica Médica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HU-UFMA); ²Médica oncologista clínica - Hospital de Câncer do Maranhão Tarquínio Lopes Filho; ³Professora do departamento de Patologia - UFMA; ⁴Professor do departamento de Patologia - UFMA; Preceptor médico dos Programas de Residência Médica de Clínica Médica e Geriatria do Hospital Universitário Presidente Dutra (HU-UFMA)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 29th June, 2021
Received in revised form
05th July, 2021
Accepted 08th August, 2021
Published online 27th September, 2021

Key Words:

Câncer, Dermatologia;
Células de Merkel.

*Corresponding author:

Letícia Turolla da Silva Pires Leal,

ABSTRACT

O Carcinoma de Células de Merkel é um câncer de pele raro e agressivo, mais frequente em pessoas do sexo masculino, idosas e brancas, cujo diagnóstico precoce é difícil, porém, fundamental para o aumento da sobrevida. O seu tratamento se baseia em uma combinação de cirurgia com radioterapia, aliadas, hoje, à imunoterapia. Este artigo relata o caso de uma paciente de 55 anos, negra, com diagnóstico de Carcinoma de Células de Merkel, que se encontra em seguimento clínico pós ressecção da lesão, sem disseminação de doença.

Copyright © 2021, Luis Marcelo Sotoriva et al., This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Letícia Turolla da Silva Pires Leal, Eline Silva Fernandes, Andrea Marques da Silva Pires and Igor Marcelo Castro e Silva. 2021. "Carcinoma de células de merkel: o conúbio da dermatologia e a clínica médica", *International Journal of Development Research*, 11, (09), 50094-50096.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma de Células de Merkel (CCM) é um tipo de câncer de pele neuroendócrino raro e agressivo (Schadendorf, *et al*, 2017; Tetzlaff *et al*, 2018; Villani *et al*, 2019), apresentando uma sobrevida global de 40% em 5 anos (Kervarrec, *et al*, 2019). Sua incidência vem aumentando (Uchi *et al*, 2018; Tetzlaff *et al*, 2018; Villani *et al*, 2019), e costuma ser mais frequente em pessoas do sexo masculino, cor branca, por volta dos 70-80 anos de idade e que sofreram exposição solar importante ao longo da vida (Becker *et al*, 2017; Tetzlaff *et al*, 2018; Robinson *et al*, 2019). Esses tumores têm alta taxa de mortalidade, pois apresentam rápido crescimento e metástase (Robinson *et al*, 2019), demonstrando a importância de um diagnóstico e tratamento precoces. Por ser uma neoplasia incomum, há certa dificuldade de realização de estudos científicos envolvendo o tema. Relatamos um caso de um CCM em uma paciente do sexo feminino, de 55 anos e negra.

Relato de Caso: Paciente, feminina, 55 anos, negra, católica, do lar, hipertensa, diabética, dislipidêmica, asmática e com transtorno de ansiedade generalizada, comparece a consulta em ambulatório público oncológico, referindo cirurgia em região de face, em setembro de 2017.

O anátomo-patológico evidenciou neoplasia maligna pouco diferenciada, com margens cirúrgicas livres, e a imunohistoquímica, Carcinoma de Células de Merkel. Estadiamento oncológico sem caracterização de disseminação de doença. Paciente ficou em seguimento quando, em janeiro de 2018, fora reabordada em mesma localização anatômica por nova lesão. Contudo, não fora confirmada recidiva. No momento, paciente em seguimento com a oncologia clínica, apresentando boa qualidade de vida.

DISCUSSÃO

O CCM é um tumor neuroendócrino cutâneo primário, raro e agressivo, apresentando metástases frequentes (Tetzlaff *et al*, 2018; Robinson *et al*, 2019). Apresenta-se como uma placa, nódulo ou tumor firme, de tonalidade rosácea ou vermelho-purpúrica (violácea), geralmente único, indolor e de superfície lisa, medindo menos de 2 cm de diâmetro. Apresenta rápido crescimento e se localiza predominantemente em áreas expostas ao sol (Becker *et al*, 2017; Tetzlaff *et al*, 2018; Villani *et al*, 2019; Robinson *et al*, 2019). O tumor tende a crescer como um nódulo bem circunscrito, apagando a arquitetura adjacente à medida que vai invadindo o subcutâneo (Tetzlaff *et al*, 2018). Dentre os fatores de risco para o CCM, estão

peças do sexo masculino, idosas, brancas, imunossuprimidas, com neoplasia hematológica, histórico de outros tumores cutâneos, exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) e infecção pelo Merkel Cell Polyomavirus (MCPyV) (Becker *et al.*, 2017; Villani *et al.*, 2019; Robinson *et al.*, 2019), diferentemente do encontrado no caso relatado, que apresenta paciente do sexo feminino, de 55 anos e negra. A cabeça e o pescoço são as áreas mais frequentemente acometidas (40-50%), bem como o tronco, os membros (Uchi *et al.*, 2018; Kervarrec *et al.*, 2019) e demais áreas expostas ao sol, embora possa surgir em qualquer área do corpo (Uchi *et al.*, 2018). A origem do CCM ainda é motivo de discussão, não se encontrando bem definida (Uchi *et al.*, 2018; Abbasi *et al.*, 2019). Descritas pela primeira vez em 1875, as células de Merkel (CM) são células localizadas na camada basal da epiderme, correspondendo a 0,2-5% dessa camada e responsáveis pela sensibilidade tátil. São derivadas de células-tronco pluripotentes epidérmicas e raramente se tornam neoplásicas (Becker *et al.*, 2017). Embora tenham grande semelhança fenotípica, há alguns pontos que argumentam contra o CCM ser derivado das CM de forma direta, como o fato de as CM serem células pós-mitóticas, apresentando baixo estímulo oncogênico (Tetzlaff *et al.*, 2018; Kervarrec *et al.*, 2019). Algumas células candidatas como originárias do CCM são as células-tronco epidérmicas/dérmicas (as próprias originárias das CM), células B e fibroblastos (Tetzlaff *et al.*, 2018). Sendo assim, duas etiologias são atualmente discutidas para a origem do CCM: genes modificados por um poliomavírus e o acúmulo de mutações induzidas por radiações UV (Robinson *et al.*, 2019).

Uma relação entre CCM e imunossupressão tão comum levou à investigação de um patógeno associado, denominado posteriormente de Merkel Cell Polyomavirus (MCPyV), identificado em sequenciamentos de RNA de CCMs (Tetzlaff *et al.*, 2018). O MCPyV é um membro da família poliomavírus que pode fazer parte do microbioma cutâneo e cuja oncogênese relacionada requer uma integração do seu genoma com o genoma do hospedeiro, além de uma mutação do antígeno T grande (LT). Além disso, sabe-se que o desenvolvimento do CCM também está fortemente associado à radiação UV, estando o CCM negativo para MVPyV entre os tumores sólidos mais mutados, sendo essas mutações de assinatura UV, como p53 e Rb (Uchi *et al.*, 2018). Devido à apresentação clínica inespecífica, o diagnóstico do CCM costuma ser tardio, aumentando o risco de doença avançada e a mortalidade. A sigla AEIOU tem sido usada para lembrar das características do CCM: assintomático, em rápida expansão, imunossuprimido, idade maior que 50 anos (old) e UV exposição (Becker *et al.*, 2017). A avaliação histopatológica, então, é obrigatória para confirmação do diagnóstico. As células do CCM, geralmente, apresentam-se, na histopatologia, com citoplasma eosinofílico escasso, núcleos ovais, irregulares e grandes, com cromatina granular e nucléolos indistintos (Tetzlaff *et al.*, 2018), apresentando-se como nódulos ou camadas de células pequenas (Becker *et al.*, 2017). Além disso, a imunohistoquímica é fundamental para complementar e definir o diagnóstico. Em sua grande maioria, os CCM são positivos com anticorpos contra citoqueratinas, sendo a mais específica e sensível, a citoqueratina 20 (CK20) (Pulitzer *et al.*, 2017; Tetzlaff *et al.*, 2018). Juntamente com a CK20, um marcador neuroendócrino, como a sinaptofisina, pode ser útil para o diagnóstico do CCM, principalmente em ocasionais CCM CK20 negativos. Em 70-80% dos CCMs, o MCPyV pode ser detectado, através da expressão do antígeno T grande (LT) no núcleo ou citoplasma das células tumorais (Uchi *et al.*, 2018; Tetzlaff *et al.*, 2018).

Entre os diagnósticos diferenciais do CCM, encontram-se: carcinoma basocelular, melanoma, linfoma cutâneo, carcinoma de pequenas células metastático do pulmão, dermatofibroma (Becker *et al.*, 2017; Pulitzer *et al.*, 2017; Tetzlaff *et al.*, 2018). O exame físico, a biópsia do linfonodo sentinela e exames de imagem são necessários para o estadiamento do CCM (Robinson *et al.*, 2019), sendo classificado pelo sistema TNM da American Joint Commission on Cancer. O tratamento depende do estadiamento mas, geralmente, consiste em associações de cirurgia, radiação e imunoterapia. Devido à escassez de estudos prospectivos investigando o tratamento do CCM, ainda há diferentes opiniões médicas sobre o assunto (Abbasi *et al.*, 2019). A

cirurgia é o tratamento de escolha para CCM loco-regional, sendo necessária a ressecção ampla com margens livres de 1 a 2 cm, independente do tamanho da lesão (Robinson *et al.*, 2019). A radioterapia (RT) adjuvante, nesses casos, vem sendo utilizada para diminuir a recorrência da lesão (Abbasi *et al.*, 2019; Robinson *et al.*, 2019) e aumentar a sobrevida global dos pacientes (Tetzlaff *et al.*, 2018). Nos casos de doença linfonodal detectável (linfonodo sentinela positivo), pode ser feita linfadenectomia ou RT adjuvante (Tetzlaff *et al.*, 2018). Além disso, a RT também é feita em casos de tumor irresssecável, podendo levar à cura a longo prazo (Tetzlaff *et al.*, 2018; Robinson *et al.*, 2019). A quimioterapia (QT) hoje está limitada ao tratamento paliativo, em pacientes não candidatos à imunoterapia (Robinson *et al.*, 2019). Devido ao rápido crescimento do CCM, 6% a 16% dos tumores já se encontram em estágio IV no momento do diagnóstico. No entanto, avanços na imunoterapia fornecem esperança para pacientes com estágio avançado da doença, levando a uma melhor sobrevida global. Desde 2017, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o uso do inibidor PD-1 avelumabe e PD-1 pembrolizumabe para o tratamento de CCM metastático em pacientes com 12 anos ou mais, dada a boa taxa de resposta objetiva do CMM nos estudos com essas medicações (Tetzlaff *et al.*, 2018; Robinson *et al.*, 2019). Mais recentemente, devido à descoberta do poliomavírus como um possível fator causal do CCM, anticorpos virais passaram a ser estudados e usados como biomarcadores nos pacientes com CCM positivo para o vírus. A utilização desses anticorpos vem sendo associada a previsão do prognóstico e vigilância de recorrência do tumor (Decaprio *et al.*, 2017; Robinson *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Relatou-se um caso de Carcinoma de Células de Merkel atípico, diagnosticado em paciente do sexo feminino, negra e com idade inferior à média desta patologia, e que não apresenta disseminação de doença até o presente momento, apesar de já estar em seguimento clínico há mais de 3 anos, demonstrando a importância de um diagnóstico e tratamento precoces desta rara entidade, para otimização da expectativa de vida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- Abbasi AN, Ahmed SM, Qureshi BM. Recent updates in the management of Merkel Cell Carcinoma. *J Pak Med Assoc.* 2019 Nov; 69(11):1693-1699. doi: 10.5455/JPMA.286585. PMID: 31740881.
- Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Oct 26; 3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77. PMID: 29072302; PMCID: PMC6054450.
- DeCaprio James A. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. 2017 Oct 19; 372 (1732): 20160276. *Phil. Trans. R. Soc. B372*2016027620160276. doi: 10.1098 / rstb.2016.0276. PMID: 28893943; PMCID: PMC5597743.
- Kervarrec T, Samimi M, Guyétant S, Sarma B, Chéret J, Blanchard E, Berthon P, Schrama D, Houben R, Touzé A. Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2019 Jun 10;9:451. doi: 10.3389/fonc.2019.00451. PMID: 31245285; PMCID: PMC6579919.
- Pulitzer M. Merkel Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2017 Jun; 10(2):399-408. doi: 10.1016/j.path.2017.01.013. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28477888; PMCID: PMC5443625.
- Robinson CG, Tan D, Yu SS. Recent advances in Merkel cell carcinoma. *F1000Res.* 2019 Nov 26; 8: F1000 Faculty Rev-1995. doi: 10.12688/f1000research.20747.1. PMID: 31824653; PMCID: PMC6880270.
- Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, Avril M, Hariharan S, Bharmal M, Becker J. Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. 2017 Jan 01; P53-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.022>.

Tetzlaff MT, Nagarajan P. Update on Merkel Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2018 Mar; 12(1):31-43. doi: 10.1007/s12105-018-0898-2. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29556962; PMCID: PMC5873498.

Uchi H. Merkel Cell Carcinoma: An Update and Immunotherapy. *Front Oncol.* 2018 Mar 6;8:48. doi: 10.3389/fonc.2018.00048. PMID: 29560342; PMCID: PMC5845720.

Villani A, Fabbrocini G, Costa C, Carmela Annunziata M, Scalvenzi M. Merkel Cell Carcinoma: Therapeutic Update and Emerging Therapies. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Jun; 9(2):209-222. doi: 10.1007/s13555-019-0288-z. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30820877; PMCID: PMC6522614.
