

Carcinoma Trabecular da Pele: Apresentação de Dois Casos e Revisão da Bibliografia

ELENI MARIA VIANNA BRANDÃO

Ex-residente do Serviço de Anatomia Patológica e Citologia do Instituto Nacional de Câncer (Rio de Janeiro)

ANTONIO GERALDO DO NASCIMENTO

ROBERTO ALFONSO ARCURI

Patologistas do Serviço de Anatomia Patológica e Citologia do Instituto Nacional de Câncer (Rio de Janeiro)

RESUMO

Dois casos de carcinoma de células de Merkel são relatados e a literatura de língua inglesa sobre o assunto é revisada.

Esta neoplasia incide em pacientes idosos e localiza-se na derme, preferencialmente na cabeça. São constituídas por células pequenas e arredondadas que se dispõem difusamente ou em formações trabeculares e que exibem número variável de mitoses. Os achados ultra-estruturais e a histogênese da lesão são discutidos.

O tumor apresenta-se como neoplasia de baixo grau de malignidade com tendência a recidiva local e metástases para linfonodos regionais.

O tratamento cirúrgico, ressecção local ampla com esvaziamento ganglionar regional se necessário, parece ser o mais adequado. Radioterapia complementar tem sido usada com sucesso em alguns casos.

INTRODUÇÃO

Em 1972, Toker descreveu uma neoplasia maligna de pele, a qual é constituída por células pequenas, redondas e anaplásicas, semelhantes a linfócitos, e que foi denominada

pelo autor como carcinoma trabecular da pele.⁸

Estudos posteriores de microscopia eletrônica, demonstraram a presença de grânulos neuro-secretores localizados no citoplasma das células neoplásicas.⁶ Foi também obser-

vada uma semelhança a nível ultra-estrutural entre as células neoplásicas e as chamadas células de Merkel, as quais foram descritas em 1875 e desde então identificadas na epiderme normal, em folículos pilosos, isolados na derme e também na cavidade oral.²

Devido à raridade desta lesão e a confusão diagnóstica entre esta neoplasia, linfomas cutâneos e carcinomas metastáticos, procuramos estudar 2 casos recentemente diagnosticados no Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional do Câncer, dando ênfase à microscopia óptica da lesão, tentando correlacionar os dados clínico-patológicos assim como rever a literatura de língua inglesa a respeito de neoplasia.

MATERIAL E MÉTODOS

Tecidos para microscopia óptica dos 2 casos foram fixa-

dos em formol a 10% e cortes de 3 a 4 micras de espessura foram examinados após coloração pela hematoxilina-eosina.

As histórias clínicas dos pacientes foram obtidas pelo estudo dos prontuários no Instituto Nacional do Câncer.

Informações a respeito da terapêutica foram obtidas também dos prontuários assim como por contato direto com os Serviços de Oncologia Clínica e Radioterapia do Instituto Nacional do Câncer.

ACHADOS CLÍNICOS

Caso I: (INCa — 140.247)

Paciente do sexo masculino, 68 anos, branco, com início da história em junho/81 com o aparecimento de tumoração na região frontal direita que evoluiu rapidamente em 1 mês levando-o a procurar atendimento médico, quando então foi realizada exérese da lesão. Em pouco tempo houve recidiva da tumoração em região parotídea com nova exérese e posterior recidiva, esta caracterizada pela presença de extensa tumoração temporoparotídea direita.

Em novembro/81 foi avaliado pela Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer com lesão em região temporo-parieto-parotidiana direita, infiltrante, já com invasão de olho direito e projeção para meato auditivo direito sem no entanto comprometer ouvido médio. Havia linfonodos positivos em todos os níveis cervicais à direita e em nível II à esquerda. Na ocasião foi realizada biópsia da lesão. O paciente foi colocado em esquema de quimioterapia com vincristina, adriamicina e ciclofosfamida.

Houve regressão acentuada da lesão, porém o paciente apresentou quadro de broncopneumonia na vigência do tratamento quimioterápico vindo a falecer em janeiro/82. A ne-

crópsia revelou broncopneumonia bilateral, não havendo sinal de neoplasia primário ou metastática.

Caso II: (INCa — 146.205)

Paciente do sexo feminino, 69 anos, branca, que em maio/82 notou pequenos nódulos nas regiões frontal e zigomática esquerda sendo submetida a ressecção das lesões e encaminhada ao Instituto Nacional do Câncer para tratamento complementar. Na ocasião da admissão no INCa foram observados linfonodos palpáveis no nível II cervical esquerdo, sendo então um deles biopsiado. A paciente foi então submetida a tratamento radioterápico e na última avaliação clínica realizada em outubro/82 encontrava-se bem, sem evidência da doença.

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Caso I: (figs. 1, 2 e 3)

O processo neoplásico infiltra a derme difusamente estando separado da epiderme por pequena faixa de derme não comprometida. A epiderme não exhibe alterações e na derme papilar observamos intensa elastose.

As células que constituem a neoplasia são pequenas e

exibem núcleos irregulares com cromatina granular e grosseira. O citoplasma é escasso e eosinofílico, sendo os bordos citoplasmáticos mal definidos. As células estão agrupadas em formações trabeculares e exibem intensa atividade mitótica. O processo estende-se ao tecido adiposo subcutâneo e apresenta extensas áreas de necrose.

Caso II: (figs. 4 e 5)

O processo compromete a derme inferior e o tecido adiposo subcutâneo. A epiderme e a derme que recobrem a lesão não exibem quaisquer alterações. A célula neoplásica é pequena e tem núcleo arredondado e intensamente hiperromático, escasso citoplasma eosinofílico. Esboço de arranjo trabecular é observado na lesão. Escassa atividade mitótica é identificada e não há indício de necrose.

O linfonodo cervical examinado encontra-se difusamente comprometido pelo processo neoplásico, constituído por células idênticas às aquelas observadas na lesão primária. Na metástase ganglionar, porém, o arranjo trabecular é melhor identificado, e os seios linfáticos periféricos estão preenchidos por grupamentos neoplásicos.

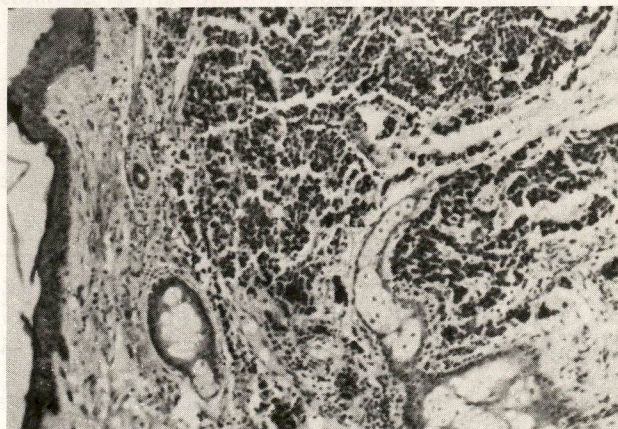


Figura 1 — Carcinoma de células de Merkel da pele. Caso I: Proliferação de células neoplásicas pequenas e arredondadas exibindo nítida formação trabecular. O processo localiza-se na derme, estando separada da epiderme por estreita faixa de derme não comprometida. (HE; x 100)

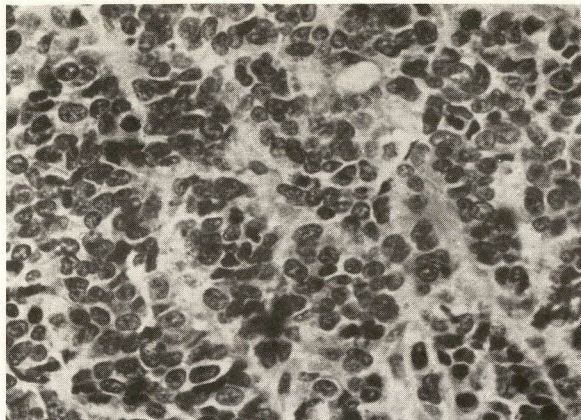


Figura 2 — Carcinoma de células de Merkel da pele: Caso I: Observe detalhe celular com núcleos arredondados, escasso citoplasma eosinofílico, atividade mitótica e evidente padrão trabecular. (HE; x 450)

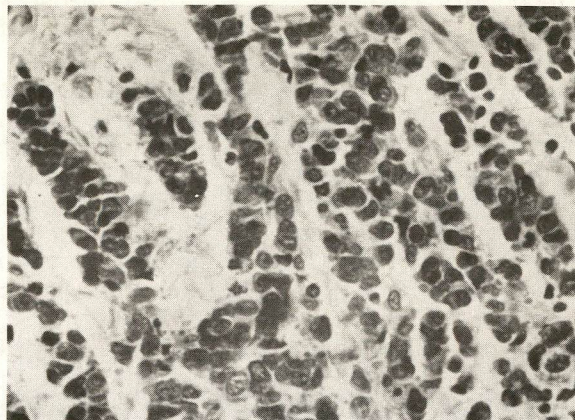


Figura 3 — Carcinoma de células de Merkel da pele: Caso I: Observe detalhe celular com núcleos arredondados, escasso citoplasma eosinofílico, atividade mitótica e evidente padrão trabecular. (HE; x 450)

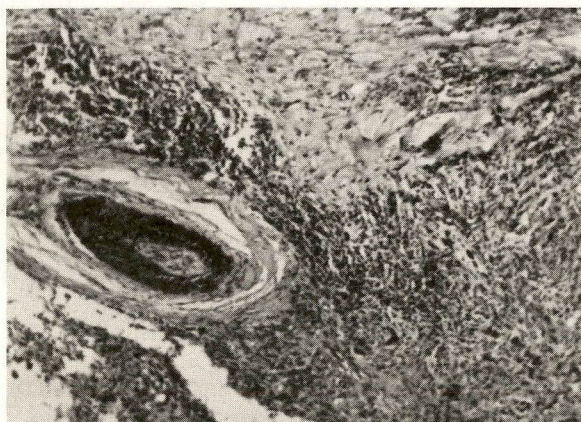


Figura 4 — Carcinoma de células de Merkel da pele: Caso II: Proliferação neoplásica na derme constituída por células pequenas e arredondadas com arranjo difuso. O processo respeita anexos cutâneos. (HE; x 100)

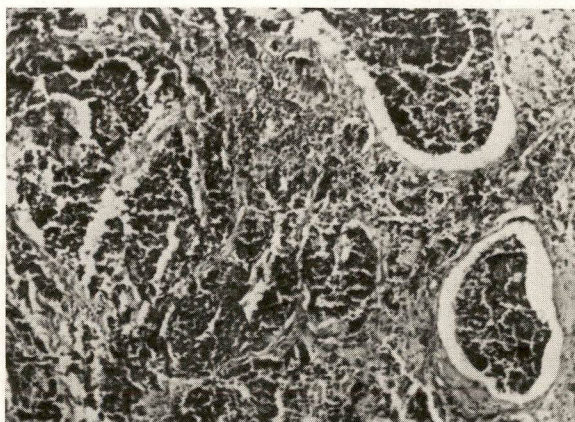


Figura 5 — Carcinoma de células de Merkel da pele: Caso II: Metástase para linfonodo cervical. Observe padrão trabecular mais evidente e comprometimento de seios linfáticos. (HE; x 100)

DISCUSSÃO

Em 1875, Merkel descreveu uma célula cutânea que até o momento, não é totalmente conhecida devido à falta de dados citológicos diferenciadores pelas técnicas histológicas convencionais. Merkel em seu relato descreveu estas células como grandes, exibindo núcleos vesiculosos e indicou que essas células estavam associadas à neuritos terminais formando os complexos neurito-célula de Merkel achados

geralmente adjacentes aos folículos pilosos.²

Trabalhos posteriores indicaram que as células de Merkel foram também identificadas no lábio, gengiva, palato e isoladamente em várias localizações da derme e epiderme.²

Estudos recentes de microscopia eletrônica das células de Merkel revelaram a presença de grânulos citoplasmáticos semelhantes àqueles encontrados em células do sistema APUD, com isto apontando para uma possível origem des-

tas células na crista neural. Entretanto, estudos histoquímicos revelaram que estes grânulos não se coram com as técnicas argentáfinicas e argirofílicas convencionais, aparentemente não contendo catecolaminas no seu interior. Devido a associação comum das células de Merkel com neuritos terminais da pele supõe-se que essas células façam parte de um complexo receptor sensorial.²

Foi necessário transcorrer um século para que neoplasias

originárias destas células fossem reconhecidas.

Toker em 1972⁸ descreveu uma neoplasia, que designou como carcinoma trabecular da pele devido ao padrão trabecular predominante nos casos inicialmente estudados. Estudos ultra-estruturais demonstraram a presença de grânulos neuro-secretórios citoplasmáticos. Apesar das colorações argerofílicas mostrarem-se consistentemente negativas, o autor concluiu que o carcinoma trabecular da pele representava um tumor derivado da crista neural, mais provavelmente originário das células de Merkel.

Estudos de microscopia eletrônica mais recentes^{2,6} mostraram que as células tumorais exibem quantidade moderada de citoplasma e núcleo arredondado contendo 1 a 3 pequenos nucléolos. O citoplasma contém um aparelho de Golgi proeminente e um número variável de grânulos arredondados envolvidos por membrana e localizados ao longo da membrana citoplasmática. As células estavam ligadas entre si por uma "zonula adherens". Estes achados ultra-estruturais são semelhantes àqueles observados em células de Merkel não tumorais.

Os dois pacientes descritos neste relato tinham 68 e 69 anos de idade respectivamente, e nos dois as lesões estavam localizadas na cabeça. Este achado é corroborado por relatos prévios visto que dos 56 casos descritos até o momento, 29 (52%) ocorreram acima do pescoço.³ Nestes relatos todos os pacientes eram adultos acima da 5.^a década de vida, variando a idade entre 48 e 93 anos de idade.³

Dezesseis dos 56 casos relatados foram acompanhados de recidiva local após ressecção cirúrgica da lesão, e 24 pacientes apresentaram metástase para gânglios linfáticos regionais.³ Um dos pacientes por nós estudado apresentou

duas recidivas locais, e metástases ganglionares regionais foram observadas nos dois casos.

Nos dois casos o processo tumoral era constituído por células pequenas e anaplásicas exibindo núcleos hiper cromáticos e escasso citoplasma eosinofílico. No caso I havia evidente arranjo trabecular das células, sendo que no outro caso as células se distribuíam mais difusamente com arranjo trabecular apenas focalmente observado. Atividade mitótica e presença de necrose variaram nos dois casos, pois enquanto que no caso I havia abundante atividade mitótica e necrose, no caso II o número de mitoses era muito baixo e não havia qualquer evidência de necrose. Em ambos os casos não houve envolvimento epidérmico e entre o tumor e a epiderme se interpunha uma pequena faixa de derme não comprometida. No único caso (caso II) em que houve oportunidade de se estudar histologicamente a metástase ganglionar, esta mostrava-se idêntica à lesão primária.

Estes achados histológicos são confirmados nos trabalhos revisados. O padrão trabecular foi identificado em alguns tumores,^{5,6} porém na maioria as células distribuíam-se difusamente sem evidência de arranjo trabecular ou organóide.² A atividade mitótica variou de caso para caso e em apenas um dos casos descritos por Sidhus³ envolvimento epidérmico foi observado. Focos de ceratinização foram relatados em um caso por Tang e Toker,⁶ e em outros cinco por Silva e Mackay.⁴ Nos dois casos por nós estudados não havia qualquer evidência de ceratinização.

Dos numerosos diagnósticos diferenciais que se impõem quando se estuda um caso de carcinoma de células de Merkel, três se apresentam com mais importância em

nossa consideração, a saber lesões linfo-proliferativas malignas, neuroblastoma e carcinoma indiferenciado.

Entre as lesões linfo-proliferativas malignas da pele, a micose fungóide pode ser prontamente afastada devido ao seu epidermotropismo e ao polimorfismo celular sempre presente. Entretanto, a diferenciação se torna bastante difícil no caso dos linfomas não-Hodgkin com envolvimento cutâneo, principalmente nos casos de carcinoma de células de Merkel exibindo arranjo difuso, não-trabecular. Apenas detalhes citológicos tais como presença de citoplasma nas células tumorais do carcinoma de células de Merkel e a ausência de irregularidade nuclear, fatos comumente relacionados a linfomas ajudarão na diferenciação.

Carcinoma indiferenciado seja primário originário em glândulas sudoríparas ou metastático, como por exemplo carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão, costumam exibir maior pleomorfismo celular e necrose mais abundante, sendo geralmente acompanhados de artefato de esmagamento celular ("crush artefact").

O diagnóstico diferencial mais difícil porém é aquele com neuroblastoma adulto periférico que é constituído por células pequenas e redondas exibindo escasso citoplasma, mitoses numerosas e ocasionalmente um arranjo trabecular. Contudo, neuroblastomas são raríssimos na idade adulta e são geralmente acompanhados de uma fibrilaridade característica e de rosetas tipo Homer-Wright, dados não relacionados com o carcinoma de células de Merkel.

Há porém alguns casos cuja diferenciação só será conseguida através de microscopia eletrônica principalmente baseando-se na ausência de grânulos neuro-secretórios nos linfomas, na distribuição destes

grânulos nos carcinomas indiferenciados de pequenas células do pulmão e na ausência de junções intercelulares complexas nos neuroblastomas.²

A literatura demonstra que carcinoma de células de Merkel exibe tendência a recidiva local após ressecção cirúrgica incompleta. Metástases ganglionares ocorreram em 43% dos casos, porém apenas sete dos cinquenta e seis pacientes (13%) morreram vitimados pela doença com evolução variando 6 a 42 meses. Um paciente encontrava-se vivo com 30 meses de seguimento exibindo doença em atividade. Cinco pacientes morreram de causas não relacionadas a doença entre 7 e 48 meses após o diagnóstico inicial. Trinta e quatro pacientes (61%) encontravam-se vivos sem evidência de doença no final do seguimento que variou entre 1 a 216 meses. Em 10 pacientes não houve informação a respeito de tempo de seguimento e do estado do paciente ao final do mesmo.³

No caso I de nosso relato, o paciente faleceu em vigência de tratamento quimioterápico de infecção intercorrente e não havia evidência de neoplasia na necrópsia. A morte ocorreu 7 meses após o início da doença. O outro paciente

foi submetido a ressecção local da lesão e retirada de um linfonodo clinicamente comprometido, sendo colocado em esquema de radioterapia complementar.

Carcinoma de células de Merkel apresenta um comportamento de uma neoplasia de baixo grau de malignidade, cuja doença local pode ser controlada por ressecção alargada com margens cirúrgicas livres. Mesmo na vigência de metástase ganglionar, fato que ocorre com relativa frequência, a cura ao que parece ainda poderá ser conseguida através de uma dissecação nodal regional adequada. Existem relatos indicando um benefício no que se refere à sobrevivência através de radioterapia complementar.⁴ Estudos mais detalhados sobre o efeito de quimioterapia na lesão se faz necessário.

SUMMARY

Two cases of Merkel cell carcinoma are reported and the English literature on this subject is reviewed.

This neoplasm occurs in elderly patients and is generally localized in the dermis, usually in the head. It is composed of small, round cells arranged in a diffuse fashion or in trabecular pattern, and exhibits a variable number of mitoses. The ultrastructural and histogenetic findings of the lesion are discussed.

The tumor shows low-grade malignant behavior with tendency to local recurrence and regional lymph node metastases.

Surgery, consisting of local radical resection, with regional lymph node dissection if necessary, seems to be the best treatment. Adjuvant radiotherapy has been used successfully in a few cases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DE WOLF-PEETERS, C.; MARIEN, K.; MEBIS, I. and DESMENT V. — *A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior.* Cancer 46:1810-16, 1980.
2. SIBLEY, R.K.; ROSAI, I.; FONCAR, E.; DEHNER, L.P. and BOSL, G. — *Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. A histologic and ultrastructural study of two cases.* Am. J. Surg. Pathol 4:211-21, 1980.
3. SIDHU, G.S. — *Merkel cell neoplasms of the skin. In Lymphoproliferative Diseases of the skin.* New York, 1982, Springer-Verlag Publisher.
4. SILVA, E.G. and MACKAY, B. — *Small cell neuroepithelial tumor of the skin.* Lab. Invest. 42:151, 1980.
5. TANG, C.K. and TOKER, C. — *Trabecular carcinoma of the skin. An ultra-structural study.* Cancer 42:2311-21, 1978.
6. TANG, C.K. and TOKER, C. — *Trabecular carcinoma of the skin. Further clinic-pathologic and ultrastructural study.* Mt Sinai J. Med. (NY) 46:516-13, 1979.
7. TAXY, J.B. ETTINGER, D.S. and WHARAM, M.D. — *Primary small cell carcinoma of the skin* Cancer 46:2308-11, 1980.
8. TOKER, C. — *Trabecular carcinoma of the skin.* Arch. Demartol 105:107-10, 1972.

REVISÃO DA LITERATURA DE LÍNGUA INGLESA

TABELA I
REVISÃO DA LITERATURA DE LÍNGUA INGLESA

Caso	Autor	Idade	Localização	Recidiva Local	Metástase Ganglionar	Seguimento (meses)
1	Toker	65	Antebraço	Nenhuma	Nenhuma	Vivo, SED, 16
2	Toker	70	Perna	2	Nenhuma	Vivo, SED, 49
3	Toker	65	Face	Nenhuma	Submandibular unilateral	Vivo, SED, 120
4	Toker	76	Lábio	Nenhuma	Cervical, bilateral	Morto de doença, 42
5	Toker	75	Região Glútea	Maciça	Pélvica, periaórtica	Morto de doença, 27
6	Tang e Toker	72	Perna	Nenhuma	Inguinal bilateral	Morto, causa não relacionada, 8
7	Tang e Toker	76	Coxa	—	—	—
8	Tang e Toker	92	Região Geniana	—	—	—
9	Sibley et al	82	Região Geniana	6	Nenhuma	Morto de doença, 36
10	Sibley et al	77	Pavilhão Auricular	1	Cervical unilateral	Vivo, com doença, 30
11	Tang e Toker	48	Braço	Nenhuma	Nenhuma	Vivo, SED, 15
12	Tang e Toker	74	Região Geniana	1	Nenhuma	Vivo, SED, 7
13	Tang e Toker	68	Braço	—	Cervical	—
14	Tang e Toker	63	Região Glútea	Nenhuma	Nenhuma	Morto causa não relacionada, 48
15	Tang e Toker	67	Região Geniana	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 12
16	Tang e Toker	—	Joelho	Nenhuma	Inguinal	Vivo SED, 90
17	Tang e Toker	61	Quirodátilo	1	Axilar	Vivo SED, 67
18	Tang e Toker	46	Mento	Nenhuma	Cervical	Vivo SED, 120
19	Tang e Toker	71	Pé	—	Inguinal	—
20	Sibley et al	84	Joelho	Maciça	Inguinal	—
21	Sibley et al	69	Braço e Reg. Glútea	Maciça	—	Vivo SED, 120
22	Sibley et al	63	Perna	—	—	—
23	Sibley et al	49	Cotovelo	—	—	—
24	Sibley et al	89	Coxa	—	—	—
25-35	Silva e Mackay	56-84	7 lesões na área cabeça e pescoço	Presente em 3 casos	Presente em 6 casos	3 Pacientes morreram de doença meses 6,18,20
36	De Wolf-Peeters et al	78	Perna	1	Nenhuma	Vivo SED, —

Caso	Autor	Idade	Localização	Recidiva Local	Metástase Ganglionar	Seguimento (meses)
37	De Wolf-Peeters et al	65	Nariz	—	—	—
38	De Wolf-Peeters et al	63	Sulco nasolabial	—	—	—
39	De Wolf-Peeters et al	80	Região frontal	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 60
40	De Wolf-Peeters et al	60	Perna	6	Inguinal	Vivo SED, 216
41	Sidhu	61	Pálpebra	2	Cervical	Vivo SED, 14
42	Sidhu	76	Região Geniana	4	Cervical	Vivo SED, 66
43	Sidhu	70	Cotovelo	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 42
44	Sidhu	51	Coxa	Nenhuma	Inguinal	Vivo SED, 42
45	Sidhu	70	Coxa	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 5
46	Sidhu	57	Região Geniana	1	Cervical	Vivo SED, 36
47	Sidhu	57	Pálpebra	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 1
48	Sidhu	51	Região Glútea	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 8
49	Sidhu	69	Região Geniana	Nenhuma	Cervical	Morto de doença
50	Sidhu	86	Região Frontal	1	Nenhuma	Vivo SED, —
51	Sidhu	64	Região Frontal	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, —
52	Sidhu	93	Região Geniana	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, —
53	Sidhu	77	Região Glútea	Nenhuma	Nenhuma	Vivo SED, 2
54	Taxy et al	74	Região Geniana	3	Nenhuma	Morto causa não relacionada, 13
55	Johannessen e Gould	78	Couro Cabeludo	1	Cervical	Vivo SED, 06
56	Abac e Zak	75	Joelho, Tórax e Face	Nenhuma	Nenhuma	Morto, causa não relacionada, —
57	Brandão	68	Região Frontal	2	Cervical bilateral	Morto causa não relacionada, 7
58	Brandão	69	Face	Nenhuma	Cervical	Vivo SED, 5