



Carcinoma de Células de Merkel: reporte de un caso y revisión del tema

Merkel Cell Carcinoma: A case report and literature review

Kellie Elizabeth Farías-Cabrera¹, Roberto Homero Oviedo-Pecho¹, Tomás Carbajal-Chávez², Gadwyn Sánchez-Félix³.

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel es un cáncer infrecuente, con mortalidad alta que se cree proviene de las células de Merkel. Los principales factores de riesgo son la edad, inmunosupresión, exposición a radiación ultravioleta. Actualmente, el poliomavirus de las células de Merkel es considerado como un factor patogénico importante para el desarrollo de la mayoría de CCM. El tratamiento quirúrgico sigue siendo el estándar de oro, sin embargo, se puede ofrecer radioterapia, quimioterapia de acuerdo con el estadio clínico.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de células de Merkel, tumor de Merkel, poliomavirus, CK20.

Dermatol Peru 2018; 28 (1):52-56

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma is an infrequent cancer, with high mortality and believed origin in Merkel cells. The main risk factors include age, immunosuppression and UV exposure. Currently, Merkel cell polyomavirus is considered as an important pathogenic factor for the development of most CCM. Surgical treatment remains the gold standard, however, radiotherapy, chemotherapy can be offered according to the clinical stage.

KEY WORDS: Merkel Cell Carcinoma, Merkel Tumor, polyomavirus, CK20.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un cáncer muy raro que se presenta típicamente como un carcinoma neuroendocrino de la piel. Se cree que provienen de las células de Merkel, ya que es la única célula con características epiteliales y neurosecretoras. La incidencia de CCM se ha triplicado en la última década, con una incidencia de 0.6 por 100 000 por personas- año reportada en los Estados Unidos en el 2009. Aunque el CCM es 40 veces menos común que el melanoma maligno, tiene una probabilidad de supervivencia extremadamente pobre en comparación al melanoma, catalogándolo como el cáncer de piel más letal. La mortalidad tan alta se debe al hecho que ninguna intervención terapéutica ha podido mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica; sin embargo, actualmente se ha propuesto el tratamiento inmuno modulador como opción terapéutica¹.

Los principales factores de riesgo son edad avanzada, inmunosupresión, exposición prolongada a la luz solar y radiación ultravioleta. En el 2008, el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), miembro de la familia de *poliomaviridae*, fue aislado por primera vez de un carcinoma

1. Médico residente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú.
2. Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú.
3. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú.

de células de Merkel y es considerando actualmente como un factor patogénico importante para el desarrollo de la mayoría de CCM.

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años, natural de Lima, con antecedente de vasculitis sistémica de medianos vasos tratada con azatioprina e hipertensión arterial controlada con atenolol, refiere cuadro de 3 meses de evolución caracterizado por la aparición de nódulo de coloración rojiza en pabellón auricular izquierdo de crecimiento rápido y asintomático. Al examen, se evidenció una tumoración exofítica ubicada en la porción superior del hélix del pabellón auricular izquierdo, de 4x2cm, de coloración violácea y consistencia firme, con secreción hemática en su porción superior, no dolorosa a la palpación. No se evidenció adenopatías ni lesiones similares en otra topografía. Se tomó una biopsia de piel en sacabocado donde se evidenció un infiltrado de células redondas malignas en la dermis, con estudio de inmunohistoquímica positivo para CK20, cromogranina, enolasa neuroespecífica, sinaptofisina y CK PAN; confirmando el diagnóstico de carcinoma de células de Merckel. Se realizaron estudios de imágenes con tomografía de cerebro, macizo facial, cervical, tórax, abdomen y pelvis sin alteraciones, resonancia magnética de macizo facial con presencia de pequeña adenopatía pre auricular izquierda de 7mm y otra de 8mm en espacio vascular profundo yugulo carotideo del mismo lado no sospechosas de malignidad y ecografía cervical, axilar, inguinal y de parótidas sin alteraciones. Los estudios de laboratorio de hemograma, perfil bioquímico y hepático fueron normales. Se realizó la extirpación quirúrgica de la lesión cuyo informe de histopatología indicó bordes libres de malignidad. El paciente actualmente se encuentra en tratamiento con radioterapia y controles por oncología y dermatología.



Figura 1. Lesión tumoral en oreja izquierda.

DISCUSIÓN

La célula de Merkel fue descrita por primera vez por Friedrich S. Merkel en 1875². El CCM se describió por primera vez en 1972 como un carcinoma trabecular de la piel^{2,3} y se propuso una clasificación en tres diferentes subtipos: tipo intermedio que es el más común, tipo trabecular y el tipo de células pequeñas⁴. Sin embargo, el subtipo histológico parece no tener implicancias en el pronóstico ni la terapéutica. La inmunohistoquímica puede mostrar tanto marcadores epiteliales como neuroendocrinos⁵. También puede ser positivo para citoqueratina 20 (CK20), enolasa neuro específica y proteína 1 que interactúa con la Huntingtina (HIP1).

A pesar de ser un tumor muy raro es altamente agresivo y letal. Se ha observado un incremento drástico de su incidencia en los últimos años. Los reportes regionales varían entre 0.1 a 0.88 por 100 000 personas-año. Se ha reportado la mayor tasa de incidencia en Nueva Zelanda y Australia y la menor en el Este de Francia y Escocia. Así mismo, se reportó mayor incidencia en pacientes mayores de 85 años con predominio del sexo masculino³.

Se han identificado diversos factores de riesgo como exposición a la luz solar y luz ultravioleta, edad avanzada e inmunosupresión^{2,3}. El CCM es más frecuente en los pacientes de raza blanca y el diagnóstico se da en una edad promedio de 73.6 años para hombres y 76.2 años para mujeres. Pero también ha sido diagnosticado en pacientes más jóvenes, en estos casos en particular está asociado a inmunosupresión por trasplante de órgano sólido⁶. Este riesgo se incrementa con el tiempo transcurrido desde el trasplante. La terapia inmunosupresora asociada como azatioprina, ciclosporina e inhibidores mTOR estuvieron asociadas con un riesgo mayor. Los pacientes con VIH tienen también un riesgo incrementado de desarrollar CCM^{7,8}, así como aquellos diagnosticados de otro tumor especialmente melanoma, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica⁹.

La exposición a radiación UV está reconocida como un factor importante involucrado en la patogénesis del CCM por lo que es más común en áreas foto expuestas. De hecho, el CCM es diagnosticado frecuentemente junto a otros tumores cuyo principal factor de riesgo es la exposición solar, como el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas³.

La mayoría de casos están asociados con el descubrimiento reciente del poliomavirus de las células de Merkel mientras que los casos restantes son desencadenados por mutaciones mediadas por la luz ultravioleta. La exposi-

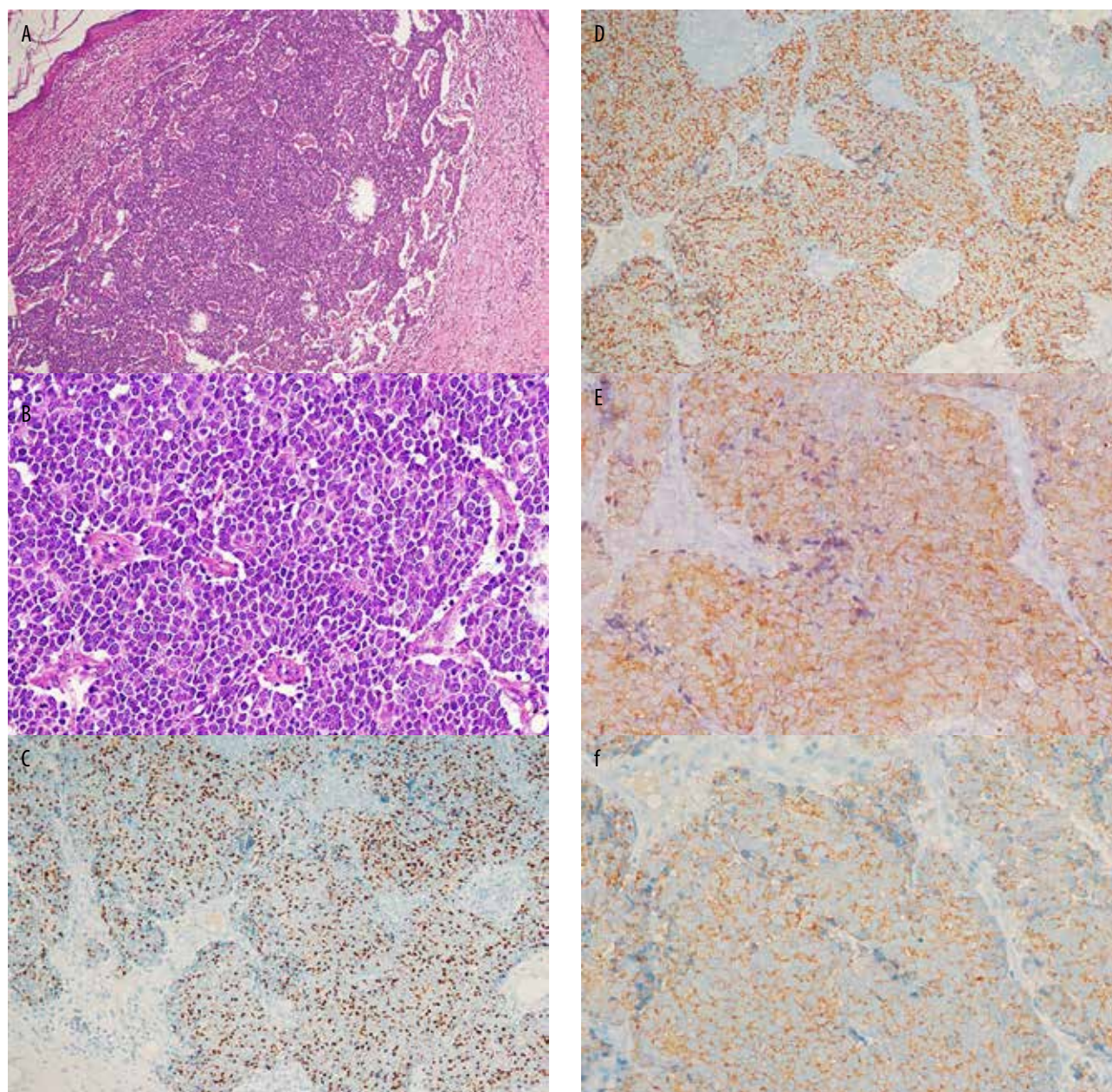


Figura 2. Estudio de histopatología e inmunohistoquímica. A) Denso infiltrado de células hiper cromáticas en el espesor de la dermis, H-E, 20X. B) Células neoplásicas, redondas, de núcleo hiper cromático, H-E, 40X C) CK 20 positivo D) Cromogranina positivo E) Enolasa positivo F) Sinaptofisina positivo.

ción a UV parece tener mayor importancia en aquellos tumores MCPyV negativos.

Los pacientes con inmunosupresión tienen altas incidencias de CCM, particularmente aquellos con cáncer de células B, infectados con VIH y trasplante de órganos. La interacción entre inmunosupresión, radiación UV e infección con MCPyV no está clara. Una posibilidad es que la inmunosupresión puede facilitar la replicación viral y permitir la proliferación de células atípicas. Adicionalmente, el uso de terapias para inmunosupresión como

azatioprina parecen tener una actividad sinérgica con la radiación UV en mutagénesis y carcinogénesis, no asociada con inmunosupresión³.

Los tumores negativos para MCPyV se caracterizan por una expresión antigénica T baja para MCPyV. El mecanismo asociado para estos tumores negativos para el virus no se conoce completamente. Sin embargo, se han reportado algunas mutaciones como TP53 y retinoblastoma (RB1) que no se observan en los tumores positivos al virus.

El origen del CCM es aún controversial. Inicialmente se favoreció la teoría que se originaba de las células de Merkel. Sin embargo, las células de Merkel normales son bien diferenciadas y no generan división celular, por lo que probablemente no sea el origen del CCM¹⁰. Esto fue seguido por la hipótesis que un precursor de las células de Merkel era el posible origen del CCM. Se postuló también que provenían de las células pre-/pro-B ya que se encontró expresión del PAX-5, de la transferasa deoxynucleotidil terminal (TdT) e inmunoglobulinas que sólo son expresadas por células B tempranas¹. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna de estas células ha podido transformarse mediante la expresión de los antígenos T codificados por MCPyV in vitro.

Recientemente se propusieron dos mecanismos diferentes para explicar cómo MCPyV infecta a los fibroblastos y esta infección conduce a tumores MCC. Una posibilidad es que después de la infección por MCPyV, los fibroblastos experimenten una transformación asociada con la activación de genes que conducen a tumores de MCC. El segundo mecanismo propuesto fue la infección accidental de las células de Merkel cerca de los fibroblastos infectados. Los autores justifican que esta infección accidental puede conducir a un tumor de MCC dado que las células de Merkel tienen una configuración de replicación sin salida que favorece la integración y transformación de MCPyV.

El CCM podría clasificarse como MCPyV positivos y negativos. Los pacientes con tumores positivos a MCPyV tienen un mejor pronóstico que aquellos con tumores negativos.

Este virus está relacionado con cerca del 80% de casos de CCM. El mecanismo no es completamente conocido y esto en relación con su reciente hallazgo y a una baja tasa de replicación viral.

Clínicamente, se presenta como un nódulo de crecimiento rápido de entre 0.5 y 5 cm², indoloro, firme, de color rojo-violáceo y puede ulcerarse en estadios avanzados⁸. La localización más frecuente son las áreas de exposición al sol como la cabeza, el cuello, extremidades superiores y hombros. Ubicaciones infrecuentes incluyen extremidades inferiores y tronco, genitales, mucosa nasal y nasofaringe². Se requiere alta sospecha para realizar el diagnóstico. El acrónimo AEIOU puede ser útil en estas situaciones pues define las características clínicas que deberían ser identificadas. La A corresponde a asintomática, E de expansión rápida, I de inmunosupresión, O de edad mayor de 50 años (*older age* en inglés) y U de radiación UV. La presencia de 3 o más de estas características debe elevar la sospecha de CCM. Sin embargo, la confirmación histopatológica es necesaria para realizar el diagnóstico final.

El diagnóstico histológico es necesario para diferenciar al CCM de otras neoplasias agresivas. La tinción con hematoxilina-eosina muestra células redondas y azules con un núcleo hiper cromático grande, escaso citoplasma y un alto grado mitótico. Las células muestran un citoplasma eosinófilo moderado conteniendo gránulos neurosecretores. Estas células pueden formar trabéculas, láminas y anastomosis trabeculares. Las células de Merkel son positivas para marcadores inmunohistoquímicos epiteliales (AE1/AE3, antígeno de membrana epitelial, Ber-EP4, CAM 5.2) y neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, calcitonina y somatostatina). También son positivas para enolasa neuro específica y CK20 y negativa para factor 1 de transcripción tiroidea (TTF1)¹. La expresión del antígeno T para MCPyV puede ser detectado por el anticuerpo monoclonal y su expresión se correlaciona con la carga viral. Se puede requerir inmunohistoquímica adicional para discriminar entre CCM y tumores poco diferenciados que característicamente también presentan células redondas, pequeñas y azules, como Sarcoma de Kaposi, Sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma de células pequeñas, linfoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma metastásico, carcinoma gastrointestinal o colorrectal metastásico. También, se debe excluir otros tumores que aparecen en áreas foto expuestas como queratoacantoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales.

Al momento del diagnóstico muchas lesiones han hecho metástasis a ganglios regionales. Aproximadamente, 15% de CCM son diagnosticados con metástasis sin evidencia del tumor primario y parecen estar asociados con mejor pronóstico.

Se puede utilizar ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y PET scan para completar el estadiaje. La realización de otros exámenes se hará dependiendo de la detección de ganglios clínicamente positivos o de enfermedad metastásica.

La cirugía sigue siendo la primera opción terapéutica para lesiones tumorales primarias. Se recomienda mantener márgenes de seguridad de 1 a 2 cm. Las opciones quirúrgicas son cirugía de Mohs¹¹ o control 3D de márgenes aunque puede requerir radioterapia posterior para prevenir recurrencia^{12,13}. No está claro aún el rol de la quimioterapia por lo que las guías no lo recomiendan¹⁴, sin embargo, se ofrece en casos de metástasis. Estudios recientes con inmunoterapia dan luces sobre su uso como adjuvante para enfermedad metastásica, sin embargo, los estudios aún están en marcha.

Los factores pronósticos para supervivencia son extensión de la enfermedad, edad, sexo, presencia o ausencia de comorbilidades y localización de la lesión primaria. El 26% del total de casos se presenta con enfermedad metastásica y un 8% con enfermedad metastásica a distancia. También puede ocurrir metástasis en tránsito y satelitosis cutánea. La metástasis puede comprometer piel, hígado, hueso, cerebro y sistema nervioso central. Un estudio reciente reporto una supervivencia total a cinco años de 51% para enfermedad local, 35% para enfermedad ganglionar y 14% para enfermedad a distancia. El indicador más importante para riesgo de metástasis es el tamaño del tumor primario, sin embargo, hasta los tumores pequeños tienen un riesgo de 10-20% de metástasis ganglionar¹⁵. Otras características del tumor primario que influyen en el pronóstico incluyen la tasa mitótica y el crecimiento de la infiltración. El estadio al momento del diagnóstico influye en el pronóstico ya que el compromiso ganglionar es el principal predictor de riesgo para enfermedad metastásica a distancia y supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker JC, Stang A, Hausen A Zur, Fischer N, DeCaprio JA, Tothill RW, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEC. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2017;0(0):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-017-2099-3>
2. Islam MN, Chehal H, Smith MH, Islam S, Bhattacharyya I. Merkel Cell Carcinoma of the Buccal Mucosa and Lower Lip. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2017;0(0):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-017-0859-1>
3. Amaral T, Leiter U, Garbe C. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;1–16.
4. Wong HH, Wang J. Merkel cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2010;134(11):1711–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21043828>
5. Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS. Immunohistochemical Distinction Between Merkel Cell Carcinoma and Small Cell Carcinoma of the Lung. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2006;28(2):99–104. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP_TLP:landingpage&an=00000372-200604000-00002
6. TANIO S, MATSUSHITA M, KUWAMOTO S, HORIE Y, KODANI I, MURAKAMI I, et al. Low prevalence of Merkel cell polyomavirus with low viral loads in oral and maxillofacial tumours or tumour-like lesions from immunocompetent patients: Absence of Merkel cell polyomavirus-associated neoplasms. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2015;3(6):1301–6. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/>
7. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni JF, Engels EA. Epidemiology of nonkeratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *Aids*. 2009;23(3):385–93.
8. Cogshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel Cell Carcinoma: an Update and Review Part I. Pathogenesis, Diagnosis, and Staging. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221732755X>
9. Howard RA. Merkel Cell Carcinoma and Multiple Primary Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2006;15(8):1545–9. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-05-0895>
10. Bostan C, de Souza MBD, Zoroquiain P, de Souza LAG, Burnier MN. Case series: Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophthalmologie* [Internet]. 2017;52(5):e182–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008418216311838>
11. Shaikh WR, Sobanko JF, Etkorn JR, Shin TM, Miller CJ. Utilization patterns and survival outcomes after wide local excision or Mohs micrographic surgery for Merkel cell carcinoma in the United States, 2004-2009. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;2004–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.049>
12. Papadiachos I, Patrikidou A, Patsatsi A, Mangoudi D, Thauu H, Vahtsevanos K. Head and neck Merkel cell carcinoma: A retrospective case series and critical literature review with emphasis on treatment and prognosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.09.019>
13. Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Shaw C, Dziegielewska PT. Management of cutaneous Merkel cell carcinoma. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2017;0(0):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1349926>
14. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases from the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9):1–9.
15. Harms PW. Update on Merkel Cell Carcinoma. *Clin Lab Med* [Internet]. 2017;37(3):485–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.05.004>

Correspondencia: Fariás Cabrera, Kellie Elizabeth gadwysanfe@gmail.com

Recibido: 30-01-18
Aceptado: 24-02-18