

Carcinoma de células de Merkel: una presentación inusual

Merkel cell carcinoma: an unusual presentation

**Diana Lecca-Rengifo¹, Sarah Acosta-Cajo¹, Cindy Rodríguez-Arbi¹,
Mirtha Zapata-De la Piedra¹, Celia Moisés-Alfaro², Gadwyn Sánchez-Félix³**

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino infrecuente, de comportamiento agresivo y considerado como el cáncer cutáneo de peor pronóstico. Se caracteriza clínicamente por pápulas o nódulos cutáneos de rápido crecimiento, indoloros, eritemato-violáceos, generalmente en zonas fotoexpuestas. La etiología es desconocida, aunque se han identificado factores de riesgo como: edad avanzada, sexo masculino, fototipo claro, inmunodeficiencias, exposición solar, infección por poliomavirus, entre otros. Se debe tener una alta sospecha clínica para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: carcinoma de Merkel, carcinoma neuroendocrino cutáneo.

DERMATOL PERU 2015; 25 (1): 36-40

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma is a rare and aggressive neuroendocrine tumor. It is considered as the cutaneous cancer with the worst prognosis. Typically it presents as "reddish glassy", painless papules or nodes of rapid growing, in areas of chronic sun exposure. The etiology is unknown; however risk factors as advanced age, male gender, phototype type I, immunodeficiency, UV exposure and polyomavirus infection have been identified. A high index of clinical suspicion is mandatory for the early diagnosis and prompt treatment.

KEY WORDS: Merkel cell carcinoma, primary cutaneous neuroendocrine carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino raro pero con un comportamiento muy agresivo. Fue descrito en 1972 por Cyril Toker, quien lo denominó carcinoma trabecular, debido a su apariencia histológica. En 1980 Wolf-Peeters acuñó el nombre de

carcinoma de células de Merkel¹. Su incidencia global sería de 0.6 casos por 100,000 personas y se encuentra en aumento², siendo actualmente la segunda causa de muerte por cáncer de piel no melanoma en Estados Unidos³. La tasa de supervivencia a los 5 años es de 30 a 65% menor en comparación al melanoma.⁴

La edad media de aparición es de 69 años, presentándose el 5% de casos en menores de 50 años. Es más frecuente en varones que en mujeres (2,3:1)³. Predomina en pacientes inmunosuprimidos, trasplantados, con procesos linfoproliferativos e infección por VIH. La exposición solar se considera un factor de riesgo para esta enfermedad. Se ha encontrado en un 43 a 100% asociado a un poliomavirus de células de Merkel (MCV) cuyo rol en la patogénesis de esta enfermedad todavía está sujeta a investigación.⁵

La forma de presentación más frecuente es como un nódulo cutáneo o subcutáneo firme, de 0.5 a 5 cm, de rápido crecimiento en 1 a 3 meses, cursa indoloro, de coloración rosado azulada o castaño rojizo, generalmente en zonas fotoexpuestas⁴. Con frecuencia se encuentra metástasis al momento del diagnóstico.^{6,7}

El objetivo del presente artículo es describir un caso de esta rara enfermedad con presentación inusual y revisión del tema.

1. Médico residente de Dermatología HNERM.

2. Médico asistente de Dermatología HNERM.

3. Jefe del servicio de Dermatología HNERM.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 93 años, natural de Arequipa y procedente de Lima; con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad de Parkinson y tabaquismo crónico.

Un mes y medio antes del ingreso aparece lesión papular eritematosa de 0.5 cm de diámetro en región inguinal derecha, no dolorosa; que fue aumentando en número y tamaño rápidamente, tornándose de aspecto multinodular confluyente. Hace 2 semanas se agregó dolor y edema en miembro inferior derecho. Lesiones nodulares se tornaron dolorosas y exudativas, por lo cual es hospitalizado para ampliar estudio.

Al examen físico se evidencia múltiples adenopatías inguinales bilaterales, mayores de 1.5 cm, móviles, no dolorosas y de consistencia aumentada a predominio de cadena ganglionar derecha. Por debajo del ligamento inguinal derecho hacia la cara interna del muslo se observa lesión tumoral eritemato-violácea de 8x5 cm exofítica (sobresale respecto a la piel aproximadamente 3 cm), aspecto cerebriforme, superficie lisa y bordes definidos, no dolorosa a la palpación. La piel perilesional se palpaba indurada y levemente eritematosa. Edema leve en miembro inferior derecho.

A la dermatoscopia, se observó glóbulos rosados con áreas blanquecinas brillantes y polimorfismo en los vasos sanguíneos (lineales irregulares, punteados, arboriformes).

Entre sus exámenes auxiliares presentaba: leucocitos: 7 000, Hb: 11.8, VCM: 91, Plaquetas: 243 000, Linfocitos: 4500 (64%), Monocitos 280 (4%), glucosa: 136, Creatinina: 1.2, Urea: 67, albúmina: 3.8; transaminasas, fosfatasa alcalina, electrolitos y perfil de coagulación dentro de límites normales. Su tomografía abdomino-pélvica: hipertrofia prostática, el resto sin alteración. En la ecografía doppler venosa de miembro inferior derecho, se encontró múltiples adenomegalias de aspecto linfoproliferativo, el mayor mide 11mm en región inguinal; venas femorales, poplíteas y tibiales sin signos de trombosis. Edema de TCSC en toda la extremidad inferior.

Se realizó biopsia en cuña de lesión tumoral, informándose como proceso linfoproliferativo con morfología blástica de alto grado de malignidad. La inmunohistoquímica fue positiva para CD56, células T CD3 y CD4 reactivas, células B CD20 y CD79a reactivas, TdT negativo, descartándose de esta manera neoplasias hematopoyéticas tipo linfoma/leucemia y se solicitó ampliación de inmunohistoquímica para carcinoma de células de Merkel.

Se realizó citometría de flujo de BAAF de ganglio inguinal con resultado negativo para infiltración por células tumorales.



Figura 1 y 2. Lesión tumoral multinodular eritemato-violácea en región inguinal derecha.

A la ampliación de inmunohistoquímica, resultó positivo para CK, CK20 y sinaptofisina; y CD45 negativo, confirmándose el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.

Actualmente el paciente permanece hospitalizado en espera de manejo quirúrgico y posterior radioterapia, según junta médica interdisciplinaria.

DISCUSIÓN

El carcinoma de Merkel es una neoplasia maligna de tipo neuroendocrina rara, con varios factores de riesgo conocidos.¹

Los factores de riesgo identificados en nuestro paciente fueron sexo masculino, edad avanzada, fototipo claro y diabetes. La localización más frecuente del carcinoma de

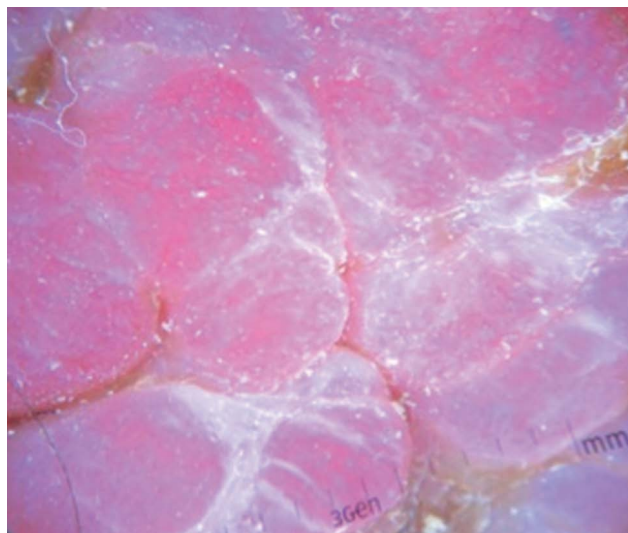


Figura 3. Dermatoscopia de lesión tumoral.

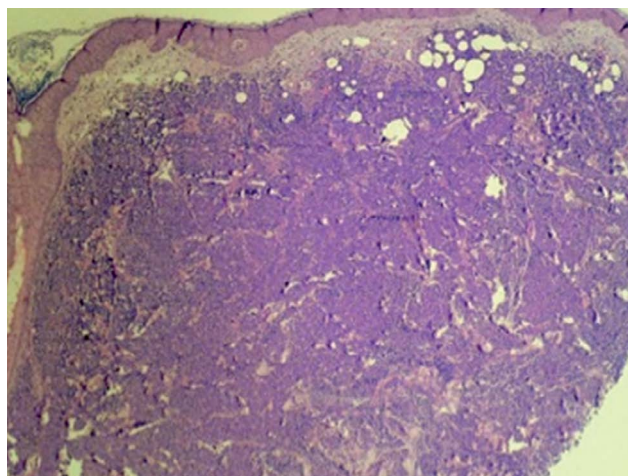


Figura 4. Se observa biopsia de piel con epidermis conservada, proliferación tumoral que abarca toda la dermis. Las células tumorales basófilas, con escaso citoplasma, que se disponen de manera difusa sin formar estructuras reconocibles (H&E 40X).

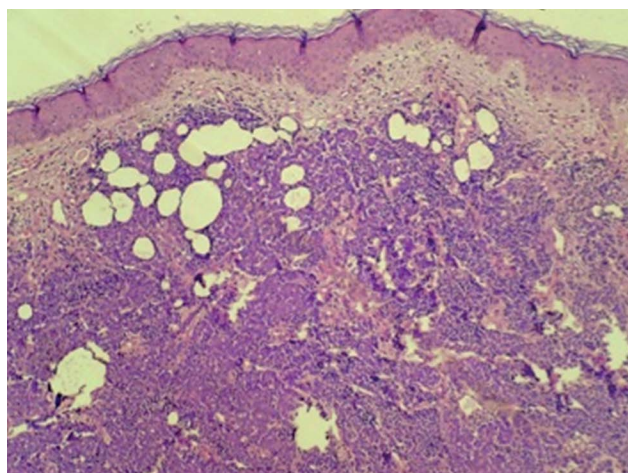


Figura 5. A mayor aumento, se observa células tumorales y además un infiltrado linfocitario moderado reactivo (H&E 100X).

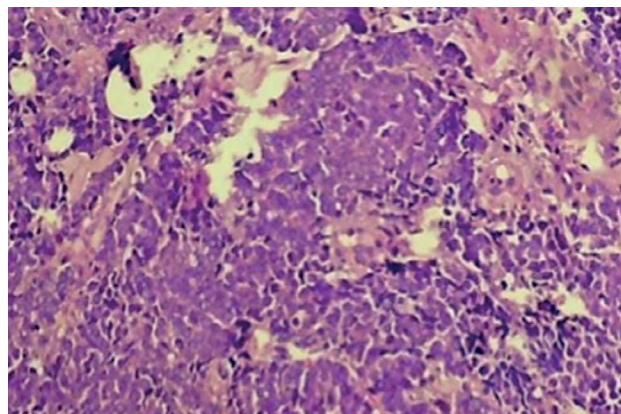


Figura 6. Se observan células monomórficas basófilas con relación núcleo/citoplasma alta (H&E 400X).

Merkel es zonas de fotoexposición solar: cabeza, cara y cuello (50% de los casos), extremidades (40%), tronco y glúteos (10%). Es raro en mucosas perianal, nasal, oral, faríngea y laríngea.¹

Este caso se trata de una presentación inusual, ya que el tumor se localizaba en región inguinal derecha, siendo muy pocos casos los reportados en zonas de la piel no expuestas al sol. En estas localizaciones atípicas el comportamiento es más agresivo y el curso clínico fatal.⁸

En la histopatología, se evidencian nódulos azulados en dermis o tejido celular subcutáneo. En algunos casos, tienen un patrón circunscrito pero usualmente tienen un patrón infiltrativo en la periferie. Se observa las células tumorales con apariencia azulada (basófilas) debido a su escaso citoplasma, redondeadas y pequeñas alrededor de los queratinocitos formando nódulos localizados en la dermis pero que normalmente invaden la hipodermis (figuras 4 y 5). Sin embargo, algunos de ellos tienen un componente intraepidermal (carcinoma de células de Merkel epidermotrópico). Los núcleos de las células tumorales tienen una cromatina finamente granular en patrón de sal y pimienta sin nucléolos¹⁰ (figura 6).

Existe gran actividad mitótica con focos de necrosis tumoral e invasión linfática, la cual es una característica común, hecho que podría ser responsable de las recurrencias locales tras el tratamiento quirúrgico en ausencia de radioterapia coadyuvante.¹¹

Existen tres patrones de presentación a la tinción con hematoxilina-eosina: el intermedio, el de células pequeñas y el trabecular; siendo el más común el conocido como intermedio, aunque estas variantes histológicas no presentan relevancia clínica. El tipo intermedio se caracteriza por células pequeñas uniformes con un citoplasma mínimo, núcleos pálidos y apariencia de cromatina dispersa.¹¹

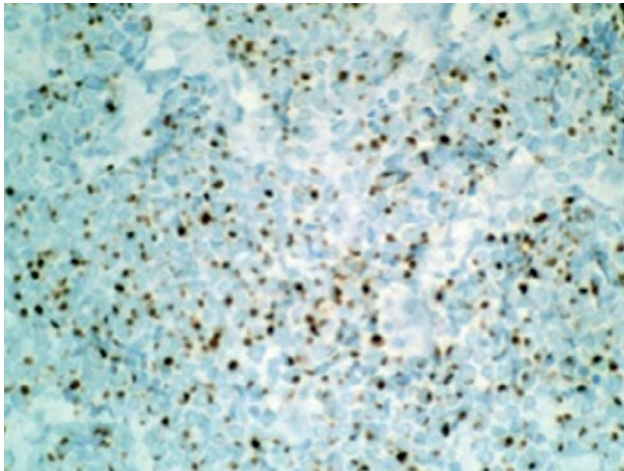


Figura 7. Inmunohistoquímica de la lesión positiva para CK 20.

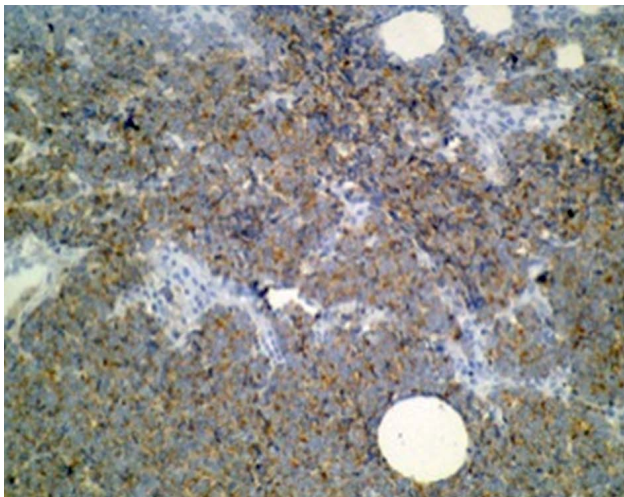


Figura 8. Inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina.

Con el desarrollo de la inmunohistoquímica se ha podido identificar cada vez más casos de esta enfermedad, puesto que anteriormente muchos eran diagnosticados erróneamente como melanoma o linfoma³. Las células tumorales en el carcinoma de Merkel expresan marcadores epiteliales (citoqueratina, CAM 5.2, AE1, AE3, CK20, 34BE12 y EMA) y neuroendocrinos, como sinaptofisina (figura 8). Siendo los anticuerpos contra CK20 muy útiles para el diagnóstico¹⁰. El 75 a 90% de estos cánceres expresa al menos CK 20 positivo con un puntillado paranuclear, lo cual es patognomónico de esta enfermedad (figura 7). La enolasa neuronal específica es positiva en este cáncer y en otros tumores derivados de tejidos nerviosos o neuroendocrinos. El anticuerpo monoclonal CM2B4 identifica la presencia de polyomavirus en células de Merkel en la mayoría de estas neoplasias.¹¹

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con las lesiones primarias de la piel (sarcoma de Ewing cutáneo o linfomas), así como con las diseminadas (carcinoma pulmonar de células pequeñas), por lo que el análisis inmunohistoquímico es fundamental.

Recientemente se ha incorporado la dermatoscopia al estudio de este tumor; no obstante, los criterios diagnósticos todavía no han sido definidos completamente. Entre las características dermatoscópicas identificadas: Se describen: glóbulos rosados, áreas blanquecinas brillantes, imágenes desestructuradas, velo azul grisáceo. Asimismo, diferentes patrones de neovascularización: vasos lineales irregulares, punteados, arboriformes y glomerulares^{12 y 13}. Lo anteriormente descrito coincide con los hallazgos observados en el caso presentado.

En los casos de enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la cirugía con márgenes amplios (2 a 3 cm), con lo que se reduce la posibilidad de recurrencia. En estadios iniciales la supervivencia a los cinco años se estima en 64%⁹. En cuanto al uso de radioterapia posterior a la cirugía, los resultados son contradictorios. No obstante, la última guía de la National Comprehensive Cancer Network recomienda el uso de radioterapia coadyuvante en estos casos, para minimizar la recurrencia local/regional.¹⁴

En estadios avanzados, con enfermedad metastásica distante, se acepta el tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia con o sin radioterapia. Otros autores sugieren considerar la quimioterapia adyuvante para casos seleccionados de enfermedad con compromiso de ganglios locales. Sin embargo estas alternativas terapéuticas no han demostrado mejorar la supervivencia o disminuir el riesgo de recurrencia en casos de enfermedad metastásica distante. En el presente caso, se trató de una enfermedad localmente avanzada por lo que se ha decidido realizar tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia adyuvante.¹⁴

CONCLUSIONES

El carcinoma de Merkel es el tipo de cáncer de piel más infrecuente de las neoplasias cutáneas, sin embargo es el más agresivo. Su diagnóstico es difícil y muchas veces se realiza cuando la enfermedad es avanzada. Dentro del diagnóstico clínico diferencial se incluye el melanoma maligno, linfomas y metástasis cutáneas. Se debe tener en cuenta los factores de riesgo y la presentación clínica para sospechar esta rara entidad. Sin embargo, pueden tener localizaciones atípicas como en el caso presentado, lo que dificulta su diagnóstico temprano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roecsh-Dietlen F et al. Carcinoma de células de Merkel. Experiencia en un centro de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51(6): 696-9.
2. Hughes M, Hardee M, Cornelius L, Hutchins L, Becker J, Gaoco L. Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Target, and Therapy. *Curr Dermatol Rep.* 2014; 3: 46-53.
3. Gómez M, Martínez M, Faura C, López M, Rodríguez M, Pérez L. Carcinoma de células de Merkel. A propósito de un caso. *Rev Clin Med Fam.* 2013, 6 (1): 43-46.
4. National Cancer Center Network Clinical Practice Guidelines.
5. Louafi A, Chaussard H, Binder J, Revol M, Servant J. Carcinome à cellules de Merkel: à propos de 24 cas et revue de la littérature Merkel cell carcinoma: Study of 24 cases and review of the literature. *Annales de chirurgie plastique esthétique.* 2009, 54, 540-544.
6. Ortel B, Bolotin D. Bope & Kellerman: *Conn's Current Therapy.* Elsevier, 2014, 1st ed.
7. Small-Arana O. Carcinoma cutáneo de células de Merkel: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatol. Peru;* 2008, 18(2):122-126.
8. Merkel Cell Carcinoma: Case Study and Literature Review. Danae L. Lowell, Jerry Robert, Prema Gogate, Rose Goodwin. *The Journal of Foot & Ankle Surgery.* 2014;53:219-225.
9. Han S, North J, Canavan T, Kim N, Yu S. *Hematol Oncol Clin N Am* 26 (2012) 1351-1374.
10. Busam K. *Dermatopathology Foundations in Diagnostic Pathology.* 1st. Elsevier, 2010
11. Goldsmith L, Katz S, Gilchrist P, Leffel D, Wolff k. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General* 7ma edición. Panamericana 2008.
12. Harting M, Ludgate M, Fullen D, Johnson T, Bichakjian C. Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012, 66, 923-927.
13. Laureano A, Cunha D, Fernandes C, Cardoso J. Dermoscopy in Merkel cell carcinoma: a case report. *Dermatol Online J.* 2014 Feb 18;20(2).
14. Bichakjian CK et al. Merkel cell carcinoma, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 Mar 1;12(3):410-24.

Correspondencia: Dra. Lecca-Rengifo
 diana.lecca.renjifo@hotmail.com

Recibido: 15-06-2014
 Aceptado: 18-08-2014