

Carcinoma de células de Merkel. Un caso clínico de presentación atípica

**Merkel cell carcinoma.
Atypical clinical presentation**

Nerea González Romero,* Silvia Pérez Barrio,† Goikoane Cancho Galán,§
Laura Blanch Rius,‡ Ana Sánchez Díez,‡ Rosa Izu Belloso‡

Palabras clave:

Carcinoma de células de Merkel, factores pronósticos, tratamiento quirúrgico, ganglio centinela, radioterapia, quimioterapia.

Key words:

Merkel cell carcinoma, prognosis, surgery, sentinel lymph node, radiotherapy, chemotherapy.

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo neuroendocrino que se manifiesta en personas de edad avanzada como un nódulo eritemato-violáceo, clínicamente poco específico que requiere estudio histológico para su diagnóstico. En un alto porcentaje de los casos muestra afectación de los ganglios linfáticos locorregionales, tratándose de un tumor agresivo y con alto riesgo de recidiva que requiere tratamiento quirúrgico con radioterapia y/o quimioterapia adyuvantes. Se presenta un caso atípico tanto por la edad de aparición como por su localización.

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma is a neuroendocrine cutaneous tumor that appears in the elderly as an erythematous purpuric nodule, which is not clinically very specific, requiring histological study to be diagnosed. In a high percentage of cases, presents loco-regional lymph node involvement, being an aggressive tumor with a high risk of relapse, requiring surgical treatment with adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy. An atypical case is presented both by the age of presentation and by its location.

INTRODUCCIÓN

El CCM es un tumor cutáneo neuroendocrino,^{1,2} poco prevalente que afecta fundamentalmente a personas mayores de 50 años.¹ Su desarrollo se relaciona con la exposición solar (UVB), las inmunodeficiencias y la infección por poliomavirus.^{2,3} Un alto porcentaje de los casos presenta afectación ganglionar locorregional con tasas de recidiva elevadas.¹ La localización más frecuente es la cabeza y se manifiesta como un nódulo indoloro, eritemato-violáceo, solitario y rara vez ulcerado.² El diagnóstico es histológico y el tratamiento se basa en la cirugía con escisión local amplia, siendo la radioterapia la terapia adyuvante más empleada.¹

paulatino. La lesión era un nódulo eritemato-violáceo de 15 x 10 cm, de consistencia pétrea, infiltrado y caliente (Figura 1). En la



Figura 1. Imagen clínica. Nódulo eritemato-violáceo de 15 x 10 cm, de consistencia pétrea, infiltrado y caliente en región glútea derecha.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 60 años con una tumoración en glúteo derecho, de siete meses de evolución y de crecimiento

* Médico Interno Residente de 2º año de Dermatología.
† Dermatóloga.
§ Anatomopatóloga.

Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
29/Junio/2017.
Aceptado:
07/Agosto/2017.



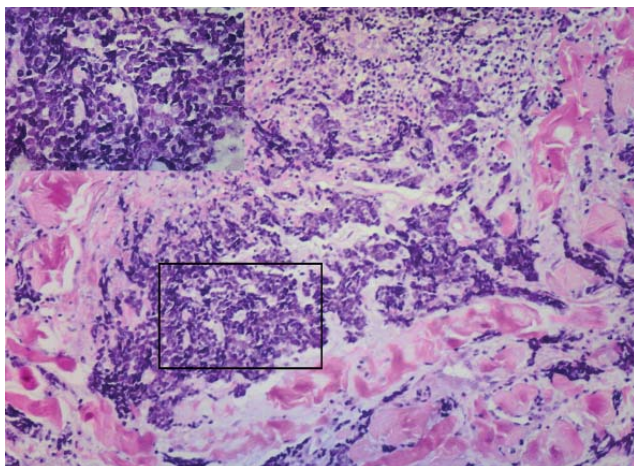


Figura 2. Imagen histológica de la lesión con tinción de hematoxilina-eosina x10 aumentos. Se observa a nivel de dermis profunda una neoformación epitelial infiltrante constituida por nidos de células redondeadas con núcleos ovoides con ocasionales nucléolos prominentes que disecan haces de colágeno. Arriba a la izquierda, la misma imagen 40 veces aumentada.

ecografía se apreció una lesión subcutánea, sólida y con abundante vascularización que parecía no afectar a plano muscular, planteando los siguientes diagnósticos diferenciales: linfocitoma, linfoma B o tumor de células de Merkel. Se realizó una biopsia incisional cutánea que reveló (Figuras 2 y 3) a nivel de la dermis media y profunda una neoformación epitelial infiltrante constituida por pequeños nidos e hileras de células que disecaban los haces de colágeno, con núcleos ovoides y con ocasionales nucléolos e imágenes de apoptosis. La dermis superficial y epidermis no mostraron alteraciones histopatológicas destacables. Tras la realización de técnicas de inmunohistoquímica, la celularidad proliferante evidenció positividad frente a CK 20 (positividad en «dot»), sinaptofisina, CD 56 y negatividad frente a cromogranina, CK 7, CK 19, CD 117, CD 20 y CD 3, siendo diagnosticada de CCM. Se realizó exéresis quirúrgica y biopsia de ganglio centinela (BGC) que resultó ser negativa para células malignas. Se llevó a cabo estudio de extensión con TAC en el que se observó un dudoso engrosamiento de sigma, por el que se solicitó un PET que finalmente demostró un aumento de actividad metabólica de elevada intensidad en adenopatías de la cadena iliaca externa derecha que sugerían implicación tumoral. Como se trataba de una cadena ganglionar diferente a la del GC, se estadificó como un T3N1b (IIIB). Ante estos hallazgos se realizó linfadenectomía de la cadena ganglionar iliaca externa.

Posteriormente, se completó el tratamiento con radioterapia externa sobre las cadenas ganglionares pélvicas con ampliación a área inguinal derecha.

DISCUSIÓN

El CCM es una neoplasia cutánea primaria de estirpe epitelial y neuroendocrina² cuyo origen no está claro, aunque se sugiere que probablemente proceda de las células madre pluripotenciales.^{4,5} Fue descrito por primera vez por Toker en 1972.² Su incidencia anual es baja (0.6/100.00 habitantes en Estados Unidos),³ aunque se ha incrementado en los últimos años.⁵ Suele aparecer en personas de raza caucásica entre 70 y 80 años de edad.⁵ El pronóstico es desfavorable, siendo la supervivencia menor de 60% a los dos años, ya que en más de la mitad de los casos (45-91%)¹ genera metástasis locorregional al diagnóstico y posee una elevada tasa de recidiva local (26-50%),¹ con una alta tasa de mortalidad (35-47%),¹ incluso mayor que en el melanoma maligno (MM).^{3,5} Se manifiesta habitualmente como un nódulo eritemato-violáceo, indurado y solitario, asintomático y de rápido crecimiento,⁵ en general menor de 2 cm de diámetro, localizado en la mayoría de las ocasiones (50%)⁵ en cabeza-cuello¹⁻³ y otras áreas fotoexpuestas, siendo las nalgas y el tronco una localización infrecuente (10%).⁵ El caso que nos ocupa se diferencia de la presentación más

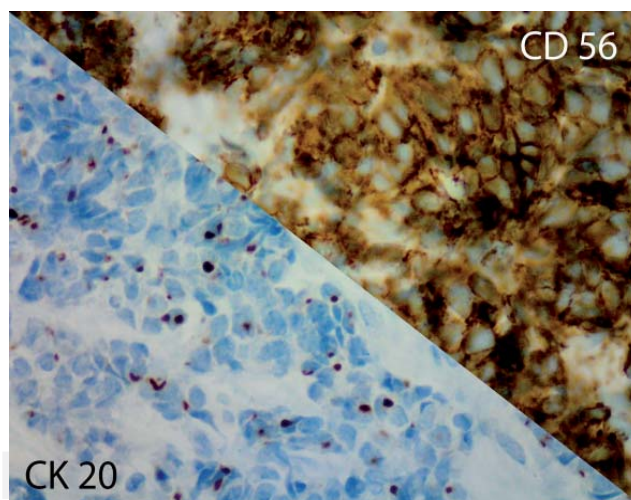


Figura 3. Imagen histológica de la lesión con técnicas de inmunohistoquímica. Abajo a la izquierda se muestra la positividad de la lesión frente a CK 20 (con positividad en «dot»), muy específico de carcinoma de células de Merkel. Arriba a la derecha, la positividad frente al marcador neuroendocrino CD56.

común por varios motivos: se trató de una mujer menor de 70 años con un tumor mayor que el habitual (> 2 cm) y en una localización atípica y de mal pronóstico. La exposición crónica a radiación UV es el principal factor de riesgo asociado. De hecho, el CCM aparece habitualmente junto con el carcinoma epidermoide (en 5-10% de los CCM)⁴ y con otras neoplasias foto-inducidas.⁵ Otros factores etiopatogénicos que se han relacionado con esta entidad son la inmunodepresión crónica y la infección por poliomavirus.^{1,2,4,5} Recientemente, algunos autores sugieren la posibilidad de que los CCM con positividad para poliomavirus en el genoma de sus células tienen mejor pronóstico.² La AJCC (por sus siglas en inglés *American Joint Committee on Cancer*) ha establecido el estadiaje del CCM en cuatro estadios (I-IV).⁵ Los dos primeros corresponden con los tumores localizados únicamente en la piel, el tercero con los que presentan afectación ganglionar y el cuarto con aquéllos con afectación metastásica a distancia. Para los estadios I y II el factor pronóstico más importante es el tamaño tumoral.⁵ Otros factores de mal pronóstico que marcan el riesgo de recidiva local son: la edad avanzada, el sexo masculino, el tamaño > 2 cm, la localización en tronco, nalgas, extremidades inferiores o mucosa y la afectación de márgenes tras la cirugía.^{2,6} Por lo tanto, nuestro caso se trataba de un estadio III y mostraba dos factores de mal pronóstico: el tamaño y la localización. El diagnóstico diferencial es amplio, puesto que macroscópicamente se asemeja a muchas entidades, tales como el carcinoma basocelular, linfoma cutáneo, melanoma amelanótico o el dermatofibrosarcoma protuberans. Además, microscópicamente, se asemeja al carcinoma de pulmón de células pequeñas y al linfoma cutáneo.⁵ Por ello en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se establece por el examen histológico e inmunohistoquímico. Dicho estudio microscópico revela una proliferación dérmica bien delimitada, no encapsulada, de células distribuidas que por lo regular siguen un patrón nodular.⁵ Suele respetar la capa epidérmica, aunque presenta epidermotropismo en 15% de las ocasiones.⁵ El diagnóstico definitivo se obtiene gracias a la inmunohistoquímica que demuestra la coexpresión de citokeratinas epiteliales (fundamentalmente la CK 20, con presencia de tinción citoplasmática paranuclear, muy característica, denominada «dot-like»)⁵ y marcadores neuroendocrinos como CD56,⁵ cromogranina o sinaptofisina⁵ y la ausencia de expresión de CK7, factor de transcripción tiroideo (TTF1), proteína S-100 y antígeno leucocitario común (ALC).⁵ La sinaptofisina es el marcador que realmente diferencia el CCM del microcítico de pulmón y otros

tumores cutáneos.² Por otra parte, y a pesar de que en nuestra paciente no se detectara, la enolasa neuronal específica es el marcador neuroendocrino más constante en este tipo de tumores.¹ En cuanto al diagnóstico y estudio de extensión, no existe un algoritmo de consenso,⁶ pero las técnicas recomendadas para el estadiaje son la RMN y TAC, siendo el PET-TAC la de mayor sensibilidad. En fechas recientes se han propuesto protocolos en los que se incluye la ecografía de las cadenas ganglionares seguida de PAAF (si hay afectación ganglionar) como técnica diagnóstica a emplear previa a la BGC en pacientes sin adenopatías palpables y sin sospecha de afectación ganglionar.⁶ Sin embargo, la mayoría de los autores defienden la realización generalizada de la BGC en los estadios clínicos I y II, independientemente del tamaño tumoral.⁶ Las directrices de la NCCN (por sus siglas en inglés *National Comprehensive Cancer Network*) 2013⁶ no indican recomendaciones para el tratamiento con base en las etapas clínicas. No obstante, las opciones de tratamiento todavía se basan en el estadio clínico del tumor y consisten en escisión, radiación, quimioterapia o cualquier combinación de las tres,^{2,3,5} siendo la cirugía el pilar fundamental del tratamiento.⁶ No existe unanimidad respecto al margen de escisión libre necesario ni tampoco hay evidencia que afirme que la cirugía de Mohs sea superior a la convencional,⁶ más allá de la ventaja cosmética que ofrece,³ pero la NCCN recomienda márgenes de 1-2 cm seguidos de RT adyuvante sobre el lecho tumoral en todos los estadios,^{2,3,6} ya que parece que así se reducen las recidivas locorregionales y que existe una mayor supervivencia independientemente del tamaño del tumor, ubicación o afectación ganglionar, en comparación con aquéllos que sólo fueron tratados quirúrgicamente.³ El uso de quimioterapia en los estadios localizados es controvertido.³ En la revisión realizada por Hasan et al.³ se sugiere que la RT como terapia adyuvante postoperatoria ofrece un beneficio en la supervivencia y control del CCM. Para aquellos casos en los que por la edad o comorbilidad el paciente no es candidato a cirugía, la RT en monoterapia podría ser una opción eficaz.^{3,6} En los casos con sospecha de afectación ganglionar o con BGC positiva se recomienda realizar linfadenectomía como primera elección o RT exclusiva como alternativa. En los casos con alto riesgo de recidiva locorregional (afectación múltiple, extracapsular, etc.) se recomienda asociar RT a la linfadenectomía como terapia adyuvante.⁶ Por último, en los casos de enfermedad diseminada, la quimioterapia pasa a ser la base del tratamiento.⁶ El CCM es un tumor quimiosensible con altas tasas de respuesta inicial

al tratamiento quimioterápico,³ aunque la tasa de recurrencia y progresión de la enfermedad es elevada a corto-mediano plazo.⁶ En las últimas fechas, la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) ha aprobado avelumab (anticuerpo monoclonal anti PD-L1) como el primer tratamiento biológico para el CCM metastásico, basándose en el ensayo multicéntrico en fase 2 JAVELIN Merkel 200⁷ que ha demostrado eficacia con respuestas prolongadas y buena tolerancia en el CCM avanzado. Finalmente, se recomienda un seguimiento clínico estrecho los primeros 2-3 años tras el diagnóstico, con controles cada 3-6 meses y posteriormente, espaciar los controles cada 6-12 meses. La decisión de solicitar pruebas diagnósticas queda en manos del especialista.

CONCLUSIONES

En conclusión, presentamos un caso atípico de CCM tanto por la edad de aparición (más precoz de lo normal), por su tamaño (mayor que el habitual) así como por su localización inusual en una zona no fotoexpuesta.

Correspondencia:

Nerea González Romero

Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España.
Av. de Montevideo Núm. 18,
Pabellón Arrupe 3º planta (S. Dermatología),
48013, Bilbao (Bizkaia), España.
Tel: 0034 94 400 6063
Fax: 0034 94 400 6177
E-mail: nerea.gonzalezromero@osakidetza.eus

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz R, Blasco J, Merino J, Linares J, Naranjo R. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de seis casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2003; 94 (5): 300-304.
2. Knopf A, Bas M, Hofauer B, Mansour N, Stark T. Clinicopathological characteristics of head and neck Merkel cell carcinomas. *Head Neck.* 2017; 39 (1): 92-97.
3. Hasan S, Liu L, Triplet J, Li Z, Mansur D. The role of postoperative radiation and chemoradiation in merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Front Oncol.* 2013; 3: 276.
4. Narisawa Y, Koba S, Inoue T, Nagase K. Histogenesis of pure and combined Merkel cell carcinomas: An immunohistochemical study of 14 cases. *J Dermatol.* 2015; 42 (5): 445-452.
5. Llombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: Epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108 (2): 108-119.
6. Llombart B, Requena C y Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves de las técnicas de imagen, factores pronóstico, tratamiento y seguimiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108 (2): 98-107.
7. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (10): 1374-1385.