

Carcinoma cutáneo de células de Merkel, a propósito de un caso y revisión de la literatura

Cutaneous carcinoma of merkel cells, purpose of a case and review of literature.

Castillo Leon Jhon Paul¹, Montalvo Burbano Mario^{2,3}, Ordoñez Izquierdo Maria Del Cisne⁴.

VOLUMEN 36 | Nº1 | JUNIO 2018

FECHA DE RECEPCIÓN: 2/12/2016
FECHA DE APROBACIÓN: 25/4/2018
FECHA DE PUBLICACIÓN: 15/6/2018

1. Médico en libre ejercicio.
2. Hospital Metropolitano.
3. Hospital Eugenio Espejo.
4. Sociedad de Lucha contra el Cáncer. SOLCA Guayaquil.

Caso Clínico | Clinical Case

Correspondencia:
jhon_934@hotmail.com
Dirección:
Loja
Código Postal:
593
Telefonos:
0992499523-072572586
Loja - Ecuador

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel o también llamado carcinoma neuroendocrino cutáneo es una neoplasia muy rara y agresiva. Se caracteriza por su tendencia a la recurrencia, diseminación ganglionar y metástasis a gran distancia. Se presenta el caso de un paciente masculino de 88 años de edad, con antecedente de carcinoma baso celular en región dorsal, que presenta hace 3 meses una tumoración cutánea en tobillo derecho de gran tamaño, que produce metástasis ganglionar a distancia, el estudio de inmunohistoquímica revela que se trata de un carcinoma neuroendocrino cutáneo, se realiza excéresis del mismo con bordes histológicos negativos, pero a los pocos meses recidiva por lo que se realiza cirugía más profunda y se acompaña de quimioterapia. Se pone énfasis en lo agresivo y tendencia a la recidiva de esta rara enfermedad que podría pasar desapercibida en centros de menor complejidad.

Palabras clave: Carcinoma de células de Merkel, neoplasias cutáneas, carcinoma neuroendocrino, informes de casos, pacientes.

ABSTRACT

The Merkel cell carcinoma, also known as cutaneous neuroendocrine carcinoma, is a very rare and aggressive neoplasm. It is characterized by its tendency to recurrence, lymph node dissemination and distant metastasis. We present the case of a 88-year-old male patient with a history of basal cell carcinoma in the dorsal region, who presented a large right cutaneous tumor in the right ankle 3 months ago, which produces distant lymph node metastasis. The immunohistochemical study reveals that it is a cutaneous neuroendocrine carcinoma, exeresis is performed with negative histological edges, but after a few months it relapses, so a deeper surgery is performed and it is accompanied by chemotherapy. Emphasis is placed on the aggressiveness and tendency to recurrence of this rare disease that could go unnoticed in centers of less complexity.

Key Words: Carcinoma Merkel Cell, Skin Neoplasms, Carcinoma, Neuroendocrine, case reports, patients.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una rara neoplasia de la piel asociada con la exposición al sol, que afecta predominantemente a varones, caucásicos, durante la sexta década de vida principalmente¹. Su origen continúa en discusión, aunque se sabe que pertenece a los tumores neuroendocrinos, debido a sus características histopatológicas que expresan CD56, cromogranina A, proteína de neurofilamento entre otros². Tiene un curso muy agresivo, con tendencia a la recidiva tanto a nivel local, como la aparición de metástasis ganglionares a distancia³.

Presentamos el caso de un paciente de 88 años con lesión tumoral en tobillo derecho que en exámenes de extensión muestra metástasis a ganglios abdominales y cervicales por lo que es referido al departamento de cirugía.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente masculino de 88 años, con antecedentes de hipertensión arterial e hipotiroidismo hace 5 años en tratamiento; y con antecedente de lesión en región dorsal de pie derecho hace 5 años, de la cual se realizó biopsia excisional y reportó carcinoma basocelular sólido, no ameritando otro tipo de tratamiento. Paciente acudió nuevamente al Hospital Eugenio Espejo por presentar eritema, dolor, y lesión exfoliativa ulcerosa en cara externa de tobillo derecho desde hace un par de años que aumenta de intensidad hasta impedir la deambulación por lo que acude. Al examen físico se observó lesión de bordes elevados, ulcerada de 2 cm x 1 cm a nivel de maléolo externo de pie derecho, de consistencia dura, no dolorosa a la palpación (fig. 1). Se realizó biopsia de dicha lesión que reportó carcinoma de células de Merkel, enolasa neuroespecífica positiva, CD45 negativo. Se realizó excéresis de dicha lesión en piel, con márgenes libres, la cirugía fue sin complicaciones y fue dado de alta.

Hace 3 meses pacientes observa nuevamente la presencia de lesión en maléolo externo, que en esta ocasión aumenta rápidamente de tamaño por lo que acude. Al examen físico se observa lesión de bordes elevados, igualmente ulcerada de 5 x 3 cm en cara externa de maléolo derecho, no dolorosa a la palpación. Además, se observan múltiples lesiones pequeñas de iguales características a lo largo de pierna y muslo derecho de entre 0.5 cm-1 cm de diámetro, (fig. 2-3).

Figura 1. Lesión en cara externa de tobillo derecho de 2x 1 cm.

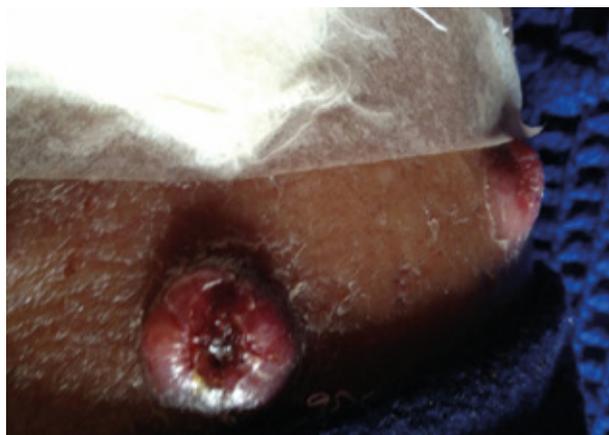


Figura 2. lesión en cara externa de tobillo derecho de 5x 3 cm.



Los exámenes de biometría hemática y química sanguínea se encontraban dentro de la normalidad. En exámenes de imagen de extensión, la TAC Abdomen reporta a nivel de cadena ganglionar iliaca común derecha varias adenopatías, la mayor de 5cm x 5cm x 2cm, además adenopatías en región inguinal derecha, la mayor de 4.3 cm resto de estructuras normales; y en la TAC de tórax: a nivel de cervical se observa en niveles VI y VII ganglios aumentados de tamaño, el mayor es de 2.2 cm supraclavicular izquierdo.

Paciente es ingresado a cirugía para realizarse excéresis de dichas lesiones en piel, con márgenes de 2 cm, y además se realiza linfadenectomía de miembro inferior derecho, acto sin complicaciones, permanece hospitalizados por 3 días y es dado de alta, posteriormente recibe quimioterapia a base

Figura 3. Múltiples lesiones a lo largo de miembro inferior derecho.



de Etoposido + Carboplatino y se mantiene en constantes controles.

DISCUSIÓN

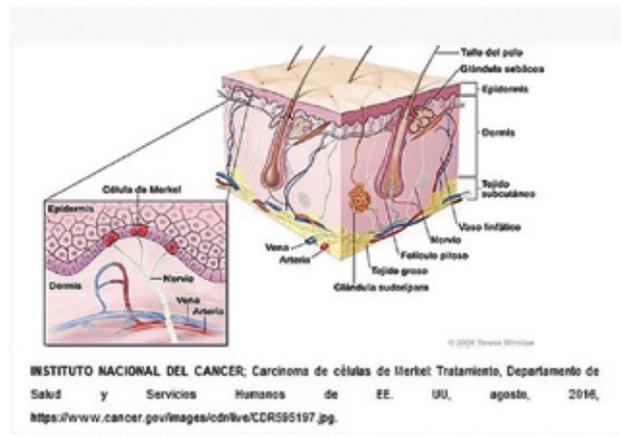
El carcinoma neuroendocrino cutáneo o carcinoma de células de Merkel (CCM), es una neoplasia poco habitual, descrita por primera vez en 1972 por Toker, quien lo nombró carcinoma trabecular de la piel⁴. En 1975 Friedrich Sigmond Merkel describió por primera vez una célula epidérmica, dendrítica, sin queratinocitos, que más tarde llevaría su nombre; esta célula está en relación con nervios terminales y tiene como función la percepción táctil y posee secreción neuroendocrina, su origen procede de la cresta neural (Fig. 4)⁵. En 1978 gracias al microscopio de electrones se propone que este tipo de carcinoma tiene su origen en las células de Merkel, ubicadas en la base de la epidermis⁶. El nombre Carcinoma de células de Merkel fue acuñado más tarde por De Wolf-Peters en 1980. Tiene otros nombres menos usuales como: carcinoma de células trabeculares, carcinoma de células pequeñas primarias de la piel y carcinoma anaplásico de la piel⁷.

Epidemiología

Esta neoplasia es rara pero agresiva y con potencial maligno hacia la piel, afecta predominantemente a personas ancianas (60-70 años) y de raza blanca. Aproximadamente 2000 casos han sido reportados en la literatura, con una incidencia de hombre – mujer de 2 a 18.

Actualmente se lo ha relacionado con un nuevo virus denominado Poliomavirus de Células de Merkel (PCM), que son pequeños virus de ADN de doble hebra que habitan aves y mamíferos. Con frecuencia persisten como infecciones latentes, sin causar enfermedad en sus huéspedes. Algunos son oncogénicos y capaces de producir tumores múltiples de ahí el nombre de "polioma". Esto se

Figura 4. Células de Merkel en la epidermis⁵.



logra mediante genes que codifican antígenos T largos y cortos que son capaces de inducir tumores en animales y en células cultivadas en mamíferos. Los poliomavirus generalmente inducen una infección latente sin manifestar enfermedad, pero pueden, especialmente en el contexto de la inmunosupresión, producir tumores después de la integración del ADN viral en el genoma del huésped⁹.

Desde el punto de vista epidemiológico, la prevalencia de PCM en el CCM puede variar de 24 a 100% entre los estudios de diferentes localizaciones¹⁰.

Incidencia

La incidencia anual estimada de CCM es de 0,23 por 100.000 individuos para los caucásicos, mientras que la incidencia en los de ascendencia africana es de 0,01 por 100.000, y parece ser aún menor en los polinesios. El CCM ocurre predominantemente en personas mayores, con una media de 69 años en el momento del diagnóstico. Los varones se ven afectados más comúnmente que las mujeres (61% varón vs. 39% mujer)¹¹.

Etiología

La etiología exacta no se conoce bien, pero se la literatura ha reportado que parece surgir más frecuentemente en las áreas del cuerpo expuestas al sol, aunque todas las áreas han sido descritas como sitios primarios. Se ha observado un aumento de la incidencia de en pacientes inmunodeprimidos, que tienen VIH o cáncer. También se han observado numerosas anomalías cromosómicas, pero no se ha establecido una relación causal definitiva⁸.

Presentación

El CCM aparece como una masa intracutánea firme, de color rojo-azulado y la mayoría de las lesiones tienen menos de 2 cm de diámetro en el momento del diagnóstico.

Los ganglios linfáticos regionales están implicados en hasta el 30% de los pacientes, y aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan enfermedad sistémica.

Se localiza frecuente en zonas con mayor exposición al sol y descubiertas, como la cabeza y cuello (50%), extremidades (45%) y tronco (5%).

Los sitios secundarios de diseminación incluyen piel (28%), ganglios linfáticos (27%), hígado (13%), pulmón (10%), hueso (10%) y cerebro (6%). Llegar al diagnóstico de CCM clínicamente es difícil porque la lesión puede ser confundida con otras neoplasias cutáneas¹². Generalmente son únicos, pero pueden presentarse como varios nódulos tumorales y predomina en adultos mayores (media de 70 años); sin embargo, hay reportes en personas de menor edad¹³.

En lengua inglesa hay una regla nemotécnica para recordar sus características: AEIOU (Asintomático, Expansión rápida [duplica el tamaño en menos de 3 meses], Inmunosupresión, Mayores 50 años [Older], piel expuesta a radiación Ultravioleta¹⁴).

Evaluación y estadiaje

Todos los pacientes con CCM histológicamente confirmada deben someterse a imágenes para evaluar la extensión de la enfermedad.

La evaluación incluye un examen completo de la piel y una radiografía de tórax para excluir el carcinoma de pulmón de células pequeñas (diagnóstico diferencial frecuente). Tomografía computarizada de tórax, abdomen, y pelvis para detectar la enfermedad metastásica. La TAC de la cabeza debe realizarse sólo en pacientes sintomáticos. La tomografía con emisión de positrones puede ser útil para el seguimiento⁸.

Clasificación:

En 1991, Yiengprukasawan et al., propuso un sistema de clasificación para el carcinoma de células de Merkel.

- Fase 1: un tumor primitivo restringido a la piel, sin evidencia de compromiso ganglionar regional.
- Fase 2: cuando dicho compromiso es sintomático
- Fase 3: incluye la presencia de metástasis sistémicas.

Posteriormente Allen et al., decidió dividir la clasificación en 4 etapas:

- Estadio I: T (tamaño tumoral) por debajo de 2 cm
- Estadio II: T, 2 cm o más grande, sin evidencia de compromiso regional o de distancia
- Estadio III: con ganglios linfáticos regionales comprometidos
- Estadio IV: con presencia de metástasis a

distancia¹⁵.

En el año 2009 no existían clasificaciones globalmente aceptadas, con un total de 5 sistemas de clasificación compitiendo entre sí para describir el carcinoma de células de Merkel. Por esta razón, el Comité Estadounidense sobre el Cáncer estableció el sistema específico de clasificación y su última actualización 2016 es la siguiente:

Clasificación AJCC

T1: se caracterizan por un tumor de tamaño <2 cm

T2: entre 2 y 5 cm

T3: más de 5 cm (llevan el mismo pronóstico que T2)

T4: incluye tumores invasivos (hueso invasor, músculo, fascia o cartílago)

Los pacientes con enfermedad nodal detectada por examen patológico, pero sin afectación clínica detectable presentan enfermedad micrometastásica o N1a nodal.

Los que tienen enfermedad linfática regional clínicamente aparente, confirmada por evaluación patológica, tienen enfermedad macrometastática o N1b nodal.

N2 se refiere a la presencia de metástasis en tránsito.

M: metástasis a distancia¹⁶⁻¹⁷.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial histológico se deben considerar el carcinoma basocelular, linfoma, carcinoma epidermoide con células pequeñas y el melanoma de células pequeñas. Las metástasis cutáneas de carcinomas neuroendocrinos, especialmente pulmonares, plantean además un importante problema diagnóstico. El criterio histológico más útil para diferenciar este tumor de otras neoplasias cutáneas malignas de células pequeñas reside en las características nucleares de uniformidad, forma redonda u ovalada y cromatina fina, lavada, con nucléolos poco evidentes. El diagnóstico histológico se debe confirmar con técnicas inmunohistoquímicas. Las células tumorales del carcinoma de Merkel expresan CK20 con un patrón especial de tinción en forma de gota paranuclear. Los marcadores de diferenciación neuroendocrina son positivos: Enolasa Neuronal Específica en el 60-100%, Cromogranina A en un 33-80% y Sinaptofisina en un 50% de los casos¹⁹.

Melanoma, linfoma y otros tumores malignos de células pequeñas se pueden diferenciar fácilmente por su diferente perfil inmunohistoquímico.

TABLA N° 1
Estadios del Carcinoma de Merkel¹⁸

Agrupación por estadios			
Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	cN0,pN0/pNx	M0
Estadio IA	T1	cN0,pN0	M0
Estadio IB	T1	cN0,pNx	M0
Estadio IIA	T2/T3	cN0,pN0	M0
Estadio IIB	T2/T3	cN0,pNx	M0
Estadio IIC	T4	cN0,pN0/pNx	M0
Estadio IIIA	Cualquier T	cN0,pN1	M0
Estadio IIIB	Cualquier T	cN1,pN1/N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TABLA N° 2
Inmunohistoquímica del diagnóstico diferencial²⁰

Diagnóstico	CK20	CK7	LCA	S100
Ca de cell de Merkel	+	-	-	-
Ca de cell pequeñas (pulmón)	-	+	-	-
Linfoma	-	-	+	-
Melanoma	-	-	-	+

CK: cytokeratina, LCA: leucocito común antígeno, S100: proteína de unión de calcio

Tratamiento

La escisión local amplia es el pilar principal para el tratamiento de la enfermedad que se limita a la piel. El grado de escisión del margen no está bien definido, pero se han recomendado márgenes de 2 a 3 cm. En áreas cosméticamente sensibles, la cirugía de Mohs puede ser útil, aunque la investigación es limitada.

La disección de ganglios linfáticos se realiza a menudo porque hasta un tercio de los pacientes tienen afectación nodal. Los ganglios clínicamente o radiográficamente positivos deben resecarse, pero no está claro si la disección electiva del ganglio linfático proporciona beneficios. La biopsia de ganglio linfático centinela (BGC) es una opción razonable en los pacientes con ganglios clínicos negativos para proporcionar información de estadificación y guiar el tratamiento posterior. Casi un tercio de los pacientes que tienen CCM sin evidencia clínica de nódulos tiene resultados positivos de BGC.

En un estudio, el 33% de los pacientes con resultados positivos de BGC desarrollaron recidiva local, regional o sistémica de la enfermedad. Gupta et al., documentaron una tasa de recurrencia de 3 años de 60% en pacientes que tenían CCM y resultados positivos de BGC versus 20% en pacientes con resultados negativos de BGC²¹.

El CCM es un tumor radiosensible, y la radioterapia se utiliza a menudo en combinación con la cirugía, especialmente con márgenes positivos. La quimioterapia (ciclofosfamida, antraciclina, cisplatino) se utiliza para la CCM con enfermedad nodal, metastásica y recurrente, pero el óptimo régimen no está establecido. La respuesta se observa en aproximadamente el 60% de los pacientes²².

Pronóstico:

El pronóstico depende en gran medida de la etapa de la enfermedad con un 90% de supervivencia a los 5 años en una enfermedad localizada²³.

Estadio I: 81% de supervivencia a los 5 años

Estadio II: 67% de supervivencia a los 5 años

Estadio III: 52% de supervivencia a los 5 años

Estadio IV: 11% de supervivencia a los 5 años, más de la mitad de los pacientes experimentan recurrencia, especialmente dentro del primer año²⁴.

CONCLUSIÓN

En conclusión, se presenta el caso de un paciente masculino de 88 años con neoplasia en tobillo derecho aparentemente benigna en primera instancia pero que produce recidivas, y al realizar estudios más exhaustivos se diagnostica de carcinoma de células de Merkel, se pone énfasis en la naturaleza rara y agresiva de esta patología, la cual recidiva incluso luego de todos los resultados negativos en la cirugía inicial.

RECOMENDACIONES

Recomendamos prestar mayor atención a la lesión de piel de características poco comunes y que recidive luego de su excéresis completa, ya que se podría tratar de una patología más compleja como es el carcinoma de células de Merkel para el cual el tratamiento es considerablemente más agresivo.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Castillo Leon Jhon Paul. Especialista en cirugía general. Médico en libre ejercicio.
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8594-1795>

- Montalvo Burbano Mario. Cirujano Oncólogo. Hospital Metropolitano, Hospital Eugenio Espejo
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6792-6826>

- Ordoñez Izquierdo Maria Del Cisne. Médico General. Sociedad de Lucha contra el Cáncer. SOLCA Guayaquil.
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5189-4345>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

CJ, redacción y revisión bibliográfica respectiva,

MM, OM, ajustes en el marco teórico, en la gramática y revisión bibliográfica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen K, P. Papavasiliou, K. Edwards, F. Zhu, C. Perlis, H. Wu, et al.; A better prognosis for Merkel cell carcinoma of unknown primary origin, *Am. J. Surg.* 206 (2013) 752-757.
2. Kontis E., Vezakis A., Pantiora E., et al; Merkel cell carcinoma of unknown primary site; case presentation and review of the literature, Case report, *Annals of Medicine and Surgery* 4 (2015) 434-437, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2015.10.013>
3. Medina H, Urist MM, Piveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW; Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Case series and literature review of 1024 cases. *Am Surg Oncol* 2001; 8:204-8.
4. Toker C.; Trabecular carcinoma of skin. *Arch Dermatol* 1972; 105:107-10.
5. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER; Carcinoma de células de Merkel: Tratamiento, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU, agosto, 2016, <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR595197.jpg>.
6. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ.; Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):588-98.
7. Ganjre AP, Patil Vidyapeeth DY.; Merker cell carcinoma – Beast with two Backs. *Oral Oncol* (2015), Article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.011>
8. Kampshoff J., Cogbill T.; Unusual Skin Tumors: Merkel Cell Carcinoma, Eccrine Carcinoma, Glomus Tumors, and Dermatofibrosarcoma Protuberans, *Surg Clin N Am* 89 (2009) 727-738. doi: 10.1016/j.suc.2009.02.005.
9. Cook DL, Frieling GW; Merkel cell carcinoma: a review and update on current concepts, *Diagnostic Histopathology*, (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.002>.

10. Baez C., Diaz N., Venceslau M., et al; Phylogenetic and structural analysis of Merkel cell Polyomavirus VP1 in Brazilian Samples, *Virus Research*, Accepted Manuscript, <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.virusres.2016.05.004>.
11. Duprat JP, Landman G, Salvajoli JV, Brechtbu hl ER.; A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma. *Clinics*. 2011;66(10):1817-1823. DOI:10.1590/S1807-59322011001000023.
12. Poulsen M.; Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs Aging* 2005; 22(3):219-29.
13. Small-Arana O.; Carcinoma cutáneo de células de Merkel: presentación de un caso y revisión de la literatura, *Dermatología Peruana* 2008; Vol 18(2), pág. 122-126.
14. Vila Blanco JM, Nabhan S.; Carcinoma de células de Merkel. Estudio de 3 casos. *Rev Chil Cir*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.04.001>.
15. Riesco B, Cárdenas N, Sáez V, Torres G, Gallegos I, Dassori J, et al.; Carcinoma palpebral de células de Merkel. Serie de 5 casos y revisión de la literatura. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016; 91:56-64.
16. Lebbe C., Becker J., Grob J., et al; Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline, *European Journal of Cancer* (2015), Article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.131>
17. National Comprehensive Cancer Network; Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2016, Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN.org.
18. Quijano S.; Carcinoma de células de Merkel, Actualización, *Revista Española de Patología*. 2016;49(3):158---168, <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.02.001>.
19. Rodríguez Peralto J., Saiz A., Carrillo R.; Tumor de células de Merkel, tema 145, *Dermatología*, correlación clínico-patológica, pág. 601-604.
20. Bechert C., Schnadig V., Nawgiri R.; The Merkel Cell Carcinoma Challenge, A Review from the Fine Needle Aspiration Service, Review Article, *Cancer Cytopathology* April 2013, pág. 179-188, DOI: 10.1002/cncy.21237, wileyonlinelibrary.com.
21. Poulsen M.; Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004;5(10):593-9.
22. Prieto I., Perez T., Medina S., et al.; Merkel cell carcinoma: An algorithm for multidisciplinary management and decision making. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.008>.
23. Kumar P., Kumar S., Prashad Ray R.; Merkel cell carcinoma: A rare presentation, *Journal of Cancer Research and Therapeutics* - April-June 2014 - Volume 10 - Issue 2, DOI: 10.4103/0973-1482.136670.
24. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al.; Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23(10):2300-9.