

# Carcinoma de merkel en paciente con trasplante renal. Presentación de un caso

Merkel cell carcinoma in a patient with kidney transplantation. A case report

## RESUMEN

El carcinoma de Merkel (CCM) es una enfermedad cutánea maligna muy agresiva de origen neuroendocrino con una predilección para producir metástasis regional y a distancia. Tiene una mortalidad del 33% a 3 años. La incidencia del CCM se ha triplicado en un periodo de 15 años y aumenta de forma progresiva con la edad. Se presenta en pacientes añosos, de piel blanca, masculinos e inmunodeprimidos. Se debe de considerar su diagnóstico ante cualquier lesión nodular de crecimiento rápido localizada en un área expuesta al sol. Los mejores resultados se obtienen cuando se asocia un diagnóstico precoz con un tratamiento de exéresis de la lesión y radioterapia. Se recomienda la detección temprana para mejorar los resultados terapéuticos, debido a que un diagnóstico con enfermedad avanzada es un factor de mal pronóstico.

## PALABRAS CLAVE:

Carcinoma de Merkel, cáncer de cabeza y cuello, tumor neuroendocrino, cáncer de piel.

## SUMMARY

*The Merkel cell carcinoma (MCC) is a very aggressive malignant skin disease from the neuroendocrine origin with a predilection for producing regional and distant metastases. It has a mortality of 33% at 3 years. The incidence of MCC has tripled over a period of 15 years and it increases progressively with age. It occurs in elderly patients, white skin, male and immunosuppressed population. It should be considered the diagnosis with any rapidly growing nodular lesion is located in a sun exposed area. The best results are obtained when an early diagnosis is associated with a lesion exeresis treatment and radiotherapy. It is recommended an early detection to improve therapeutic outcomes because a diagnosis with an advanced disease is a factor of poor prognosis.*

## KEY WORDS:

*Merkel cell carcinoma, Neck and Head cancer, neuroendocrine tumor, skin cancer.*

## Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) de la piel es un tumor raro y agresivo que afecta predominantemente a adultos mayores de piel clara, con una mortalidad de 33% en 3 años aproximadamente<sup>2</sup>, siendo más alto que el melanoma (15%). Según datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) la incidencia de este tumor se ha triplicado del 0.15 al 0.44 por cada 100,000 personas en un periodo de 15 años entre 1986 a 2001 y se presenta más en hombres que en mujeres<sup>3</sup>.

A pesar de ser un tumor recientemente descrito, las células de Merkel fueron descritas en 1875 por Friedrich S. Merkel, asumiendo que estas células tenían una función táctil. En 1972 Toker describe cinco casos de carcinoma de células trabeculares de la piel. En 1992, los anticuerpos a la Citoqueratina 20 permiten por primera vez el diagnóstico específico y relativamente fácil del CCM.

Existen diferentes factores de riesgo que incrementan este tumor tales como, las personas con piel clara, el aumento a la exposición prolongada a radiación ultravioleta, la población con un rango de edad al diagnóstico de 76 años en las mujeres y 74 años en los hombres y los pacientes inmunodeprimidos con una edad más joven y con mayor incidencia (receptores de trasplante de órgano, pacientes infectados con VIH y con enfermedad maligna de células B). La incidencia más alta ocurre a los 10 años o más después de un trasplante<sup>6</sup>.

Se confiere un riesgo más alto para el CCM a pacientes en tratamiento con inhibidores de mTOR y azatioprina o ciclosporina. Se ha demostrado que pacientes con diagnóstico de CCM presentan un incremento de riesgo para desarrollar leucemia linfocítica crónica.

## Caso Clínico

Presentamos el caso de un paciente de 73 años de edad que acude a nuestras consultas externas para revisión de otitis media crónica no colestomatosa de lado izquierdo; comenta que presenta una tumoración cervical derecha de un mes de evolución, no dolorosa que se acompaña con pérdida de peso. Refiere antecedente de exéresis de lesión cutánea a nivel de calota hace 2 meses. Se encuentra tomando corticoides orales (prednisona) de manera crónica por trasplante renal debido a nefropatía glomerular; con antecedentes personales de Hipertensión Arterial y Cardiopatía Isquémica.

La exploración a nivel de la calota, se observa una herida con adecuado proceso de cicatrización. A nivel cervical se palpa una tumoración lateral derecha de unos 2 cm de diámetro, fija a planos profundos, con bordes mal delimitados, no dolorosa y no pulsátil. La fibrolaringoscopia fue normal, con una motilidad laríngea conservada.

Se inicia estudio de tumoración cervical.

La TAC practicada demostró adenopatías a nivel de ambos lados del cuello en las cadenas ganglionares, tanto por debajo del ECM como otras mas superficiales. Alguna de ellas llega a tener un tamaño de 28 mm de altura. Se recomienda aspiración guiada con ecografía (Fig. 1).



Figura 1

La PET-TAC reportó voluminosos conglomerados adenopáticos laterocervicales derechos (nivel IIB), de arriba a bajo de 2.8x 2cm (SUV de 10.8), 3.7 x 2 cm (SUV de 10.7) y 1.7x 1.5 cm (SUV de 7.3). (Fig. 2).

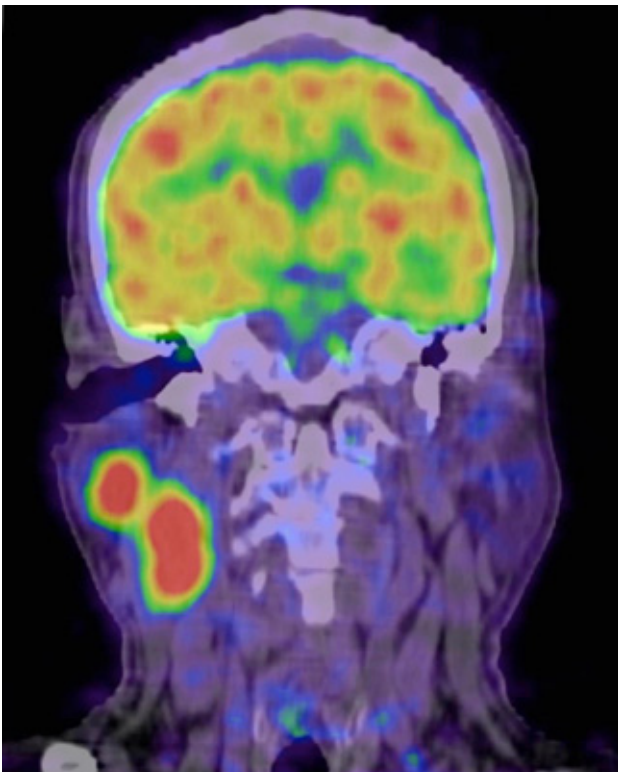


Figura 2

Se realizó ECO-BAAG (Fig. 3) de la lesión, la descripción anatomopatológica fue compatible con metástasis de carcinoma neuroendocrino de células de Merkel (células pequeñas redondeadas con escaso citoplasma de crecimiento trabecular, presentando cromatina finamente grumosa). El estudio inmunohistológico fue positivo para CK20, Enolasa y Cromogranina.

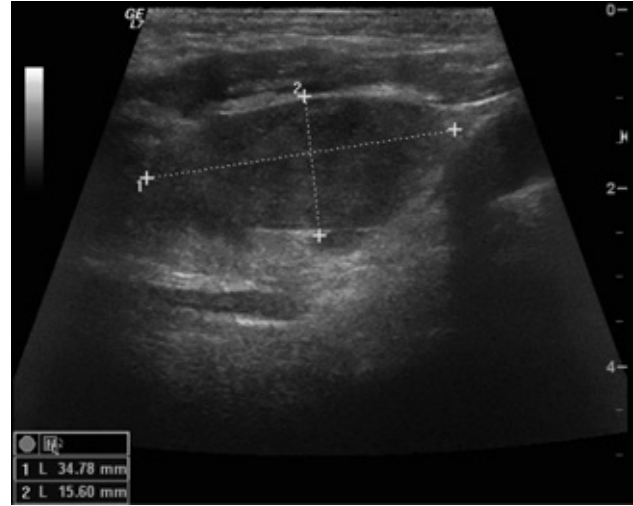


Figura 3

Bajo anestesia general se procedió a realizar de manera programada vaciamiento cervical radical derecho (Fig. 4) con un resultado anatomopatológico de glándula submaxilar normal, vena no infiltrada, conglomerado adenopático positivo para carcinoma de Merkel en 5 de las 16 ganglios, algunos de ellos con invasión extra capsular.

El paciente falleció por una complicación vinculada con el cáncer a los tres meses.



Figura 4

## Discusión

Las células de Merkel funcionan como meconorreceptores, involucradas en el tacto fino asociadas con neuronas sensoriales en la papila dérmica, se encuentran localizadas a nivel de la membrana basal de la epidermis. A pesar de que no esta demostrado completamente, se cree que las células de Merkel en la piel son los precursores de la células para el CCM. Sin embargo, una hipótesis alternativa es que este tumor se originan de una célula totipotencial inmadura que adquiere características neuroendocrinas durante la transformación maligna.

Para el desarrollo del CCM se han asociado diferentes factores, como la infección con el polyomavirus celular de Merkel, la exposición a la radiación ultravioleta y la inmunosupresión.

Histológicamente se requieren estudios con hematoxilina y eosina; así como un estudio inmunohistoquímico para poder distinguir el CCM de otros tumores poco diferenciados.

El CCM normalmente se presenta en la capa dérmica extendiéndose dentro de la subdermis. La epidermis raramente esta afectada y la piel periférica no esta ulcerada.

Los características histológicas clásicas del CCM incluyen; nidos de células azules pequeñas uniformes conteniendo un núcleo largo basófilo con escaso citoplasma, cromatina fina dispersa y ausencia de nucléolo. Existen tres patrones histológicos; el tipo "intermedio" que es el más común, el de "células pequeñas" y trabecular.

El uso de Inmunohistoquímica ha facilitado el diagnóstico específico para el CCM, siendo el CK20 el marcador más útil. Se diferencia de la LT por ser negativo al anticuerpo CM2B<sup>4</sup>.

#### Clínica

La lesión normalmente se presenta como un nódulo intracutáneo de crecimiento rápido, doloroso, firme, brillante, de coloración violáceo o rojo brillante, siendo la ulceración infrecuente. El rango de tamaño es menor de 1 cm hasta 2 cm.

Los criterios clínicos que sugieren CCM pueden ser recordados fácilmente mediante el acrónimo AEIOU derivado de series de 195 casos durante un periodo de 27 años<sup>1</sup>.

- A Asintomático.
- E Expansión rápida.
- I Inmunosupresión (infección por VIH, receptor de trasplante de órgano, LLC).
- O Mayor de 50 años.
- UV Exposición con rayos UV en individuos de piel blanca.

La presencia de al menos tres criterios debería incrementar la sospecha de CCM.

Aproximadamente del 60 al 75% de los pacientes presentan la enfermedad localizada y de un 10 a 30% presentan desarrollo de nódulos linfáticos<sup>1,7</sup>. La presentación de la enfermedad con metástasis al diagnóstico es relativamente raro, se ha observado que del 2 al 16% de los casos<sup>7,8</sup>, los lugares más comunes son el hígado, hueso, cerebro y piel.

#### Diagnóstico

El CCM puede ser mal diagnosticado clínicamente como una lesión benigna, por lo que se requiere una alta sospecha para que el diagnóstico se realice sin retraso. Las características de la lesión que sugieran el diagnóstico de CCM se basan en el acrónimo AEIOU.

Debido a que entre un 25 a un 35% de los pacientes que carecen de ganglios clínicamente palpables o radiológicamente visibles, tendrán enfermedad regional evidente bajo un microscopio<sup>2</sup>, se ha indicado recientemente la biopsia de ganglio linfático centinela (GLC) como opción inicial preferida para completar la disección electiva de ganglios linfáticos; ya que la biopsia del GLC produce menos morbilidad que la disección ganglionar completa.

La PET-TAC combinado con una TAC y una RMN pueden ser particularmente útiles para el manejo en pacientes con estadio II y III.

Se tiene que realizar el diagnóstico diferencial con diferentes lesiones, ya que el CCM puede parecerse a lesiones benignas y malignas de la piel expuesta al sol como, el carcinoma celular escamoso, keratocarcinoma, melanoma amelonotico, granuloma piogénico.

#### Factores pronósticos:

El grado de la extensión de la enfermedad en el momento de la presentación y en particular el desarrollo de ganglios linfático regionales, es el predictor de supervivencia más importante. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) estableció el sistema de estadificación de consenso específico para el CCM<sup>9</sup> que se muestra en las (tablas I, II, III y IV). La supervivencia a los 5 años para la enfermedad local es mayor al 90%, disminuyendo a un 52% con desarrollo de ganglios linfáticos. Si existe enfermedad metastásica la supervivencia esperada es menor al 10% en tres años.

Otros factores de mal pronóstico son la afectación de miembros inferiores, el tamaño de la lesión >2 cm, edad superior a los 60 años y la ausencia de radioterapia en el tratamiento.

Los procedimientos diagnósticos como la biopsia del ganglio linfático centinela, pueden ayudar a distinguir entre enfermedad local y regional en el momento de la presentación. La positividad para el virus MCPyV presenta un mejor pronóstico.

Tabla I  
**TUMOR PRIMARIO (T)<sup>A</sup>**

Estadio	Descripción
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay prueba de un tumor primario
Tis	Tumor primario in situ
T1	Dimensión máxima del tumor: ≤ 2 cm
T2	Dimensión máxima del tumor: ≥2 cm, pero ≤5 cm
T3	Dimensión máxima del tumor: ≥5 cm
T4	El tumor invade el hueso, el musculo, la fascia o el cartílago

Tabla II

**GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES (N)<sup>A</sup>**

Estadio	Descripción
NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
cN0	Ganglios linfáticos negativos en el examen clínico <sup>a</sup> (no se realizó un examen nodular patológico)
pN0	Ganglios linfáticos negativos mediante examen patológico
N1	Metástasis en el o los ganglios linfáticos regionales
N1a	Micrometástasis <sup>b</sup>
N1b	Macrometástasis <sup>c</sup>
N2	Metástasis en tránsito <sup>d</sup>

a) La detección clínica de la enfermedad ganglionar se puede realizar mediante inspección, palpación o imagenología.

b) Las micrometástasis se diagnostican después de una linfadenectomía de ganglio linfático centinela o una linfadenectomía programada.

c) Las macrometástasis se definen como metástasis ganglionares clínicamente detectables conformadas mediante una linfadenectomía terapéutica o una biopsia con aguja.

d) Metástasis en tránsito: Tumor diferenciado de la lesión primaria y ubicado (1) entre la lesión primaria y los ganglios linfáticos regionales que drenan o (2) distal a la lesión primaria.

Tabla III

**METÁSTASIS A DISTANCIA (M)<sup>A</sup>**

Estadio	Descripción
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis mas allá de los ganglios linfáticos regionales.
M1a	Metástasis d los tejidos subcutáneos o ganglios linfáticos lejanos
M1b	Metástasis al pulmón
M1c	Metástasis a todos los sitios viscerales

Tabla IV

**ESTADIO ANATÓMICO O GRUPOS PRONOSTICOS<sup>A</sup>**

Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	pN0	M0
Estadio IB	T1	cN0	M0
Estadio IIA	T2/T3	pN0	M0
Estadio IIB	T2/T3	cN0	M0
Estadio IIC	T4	N0	M0
Estadio IIIA	Cualquier T	N1a	M0
Estadio IIIB	Cualquier T	N1b/N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tratamiento**

El manejo optimo para el CCM es controvertido y no existe un consenso de como manejar la enfermedad. El principal objetivo es el control locorregional tanto de la lesión primaria como de los ganglios linfáticos asociados. En la mayoría de los casos, el manejo inicial es la exeresis quirúrgica del tumor con márgenes de seguridad de entre 1 y 2 cm si es posible, dependiendo del lugar; acompañado de biopsia de ganglio centinela seguido de tratamiento con radioterapia<sup>4</sup>. Cuando se recomienda esta ultima, la dosis de radiación suele ser por lo menos 50 Gy en fracciones de 2 Gy dirigida al lecho quirúrgico y a los vasos linfáticos de drenaje. Para pacientes con tumores no resecaos o tumores con evidencia de diseminación microscópica más allá de los márgenes resecaos, se recomiendan dosis más altas de entre 56 y 65 Gy dirigida al sitio primario. La quimioterapia adyuvante convencional carece de evidencia en beneficio de la supervivencia y puede estar asociada con pobres resultados<sup>2,5</sup>.

**Bibliografía**

1. Heath Michelle MD, James Natalia MD, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58:375.
2. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 2005;23:2300-9.
3. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J Surg Oncol 2005;89:1-4.
4. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. J Clin Oncol 2007;25:1043-7.
5. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. J Am Acad Dermatol 2007;57:166-9.
6. Clarke CA, Robins HA, Tatalovich Z, et al. Risk of Merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. J Natl Cancer Inst 2015; 107.
7. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2014; 70:637.
8. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. JAMA Dermatol 2014; 150:716.
9. Merkel cell carcinoma. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 315-23.
10. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 2002(2): 588-98.

**Correspondencia**

Dra. Pamela E. Benítez Alonso  
Avenida Juan Pablo II un. 41, 7-A  
50009 Zaragoza  
E-mail: pamu18@hotmail.com