

# Carcinoma de células de Merkel

## Merkel cell carcinoma

Alexia Díaz Mathe<sup>1</sup>, Anabel Vargas<sup>2</sup>, Virginia Mariana González<sup>3</sup>, José Casas<sup>4</sup>, Margarita Larralde<sup>5</sup>

### Resumen

El carcinoma de células de Merkel es una de las neoplasias cutáneas más agresivas. Afecta habitualmente a pacientes de edad avanzada, comprometiendo áreas expuestas como cabeza y cuello. Es de rápido crecimiento, posee gran capacidad metastatizante ganglionar y a distancia y alta tasa de recidiva. Requiere diagnóstico precoz y tratamiento quirúrgico y radiante para mejorar la sobrevida de los pacientes.

Se presenta un paciente de 68 años con una lesión bilobulada en cuero cabelludo, sin evidencia de metástasis (MTS) al momento del diagnóstico, que fue tratado con cirugía y radioterapia del lecho quirúrgico y del área de drenaje linfático. Sin recidiva a los 10 meses de seguimiento (Dermatol Argent 2009;15(2):134-136).

**Palabras clave:** carcinoma de células de Merkel (CCM).

### Abstract

Merkel cell carcinoma is one of the most aggressive tumors known to man. It affects elderly patients on sun exposed areas such as head and neck. It grows rapidly and develops early regional and distant metastasis. A longer disease-free survival can be established with an early diagnosis and surgical treatment followed by radiation therapy.

We present a 68 year old patient with a bilobuled lesion on the scalp, without evidence of metastasis that was treated with surgery and post-operative radiation therapy of the surgical bed and draining lymph nodes, without evidence of recurrence at 10 months follow-up (Dermatol Argent 2009;15(2):134-136).

**Key words:** Merkel cell carcinoma.

### Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) fue descrito por primera vez por Toker, en 1972, bajo el nombre de carcinoma trabecular. Desde entonces ha recibido diversas denominaciones, tales como carcinoma cutáneo primario de células pequeñas, APUDoma cutáneo y carcinoma neuroendocrino de piel. Presentamos un paciente con una lesión tumoral bilobulada en cuero cabelludo de rápida progresión.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 68 años con antecedentes de diabetes y exposición solar intensa, que concurre a la consulta por presentar dos lesiones tumorales en cuero cabelludo de dos meses de evolución. Al examen físico presenta, en región parietal derecha, dos tumores hemisféricos, eritematosos, con superficie lisa y brillante de 3 y 6 mm de diámetro. Se realiza biopsia de uno de ellos, que evidencia una proliferación atípica dermohipodérmica de células pequeñas con escaso citoplasma y núcleo redondo, que se disponen formando trabéculas y cordones (**Foto 1**) compatible con CCM. El estudio inmunohistoquímico revela positividad para citoqueratina 20 (**Foto 2**).

**Fecha de recepción:** 13/5/08 | **Fecha de aprobación:** 5/6/08

1. Curso Superior de Dermatología.
  2. Médica de planta.
  3. Fellow Dermatología Oncológica.
  4. Médico patólogo.
  5. Jefa de Servicio.
- Hospital Alemán de Buenos Aires.

### Correspondencia

Margarita Larralde: Hospital Alemán. Pueyrredon 1640 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. E-mail: doctoralarralde@gmail.com

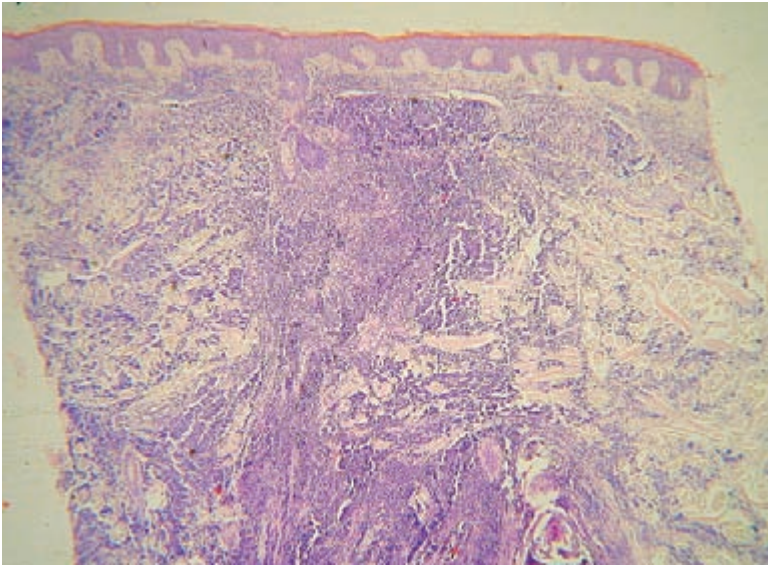


Foto 1. Vista panorámica de histopatología con tinción HE del CCM.

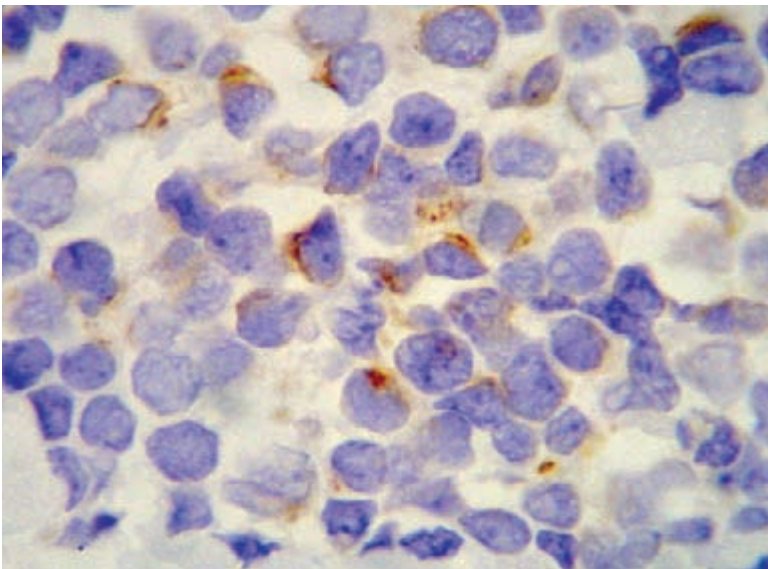


Foto 2. Estudio inmunohistoquímico en el que se revela positividad para CK 20 en forma de puntos paranucleares.

A las tres semanas concurre al control, donde se observa aumento del tamaño y ulceración de uno de los tumores e inflamación peritumoral (**Foto 3**).

Se realiza centellograma óseo corporal total, TAC de tórax, abdomen y pelvis y Rx de tórax, todos con resultados normales. En la RNM y TAC de cerebro se observa lesión de partes blandas en región parietal derecha que deprime la tabla externa de la calota. En la linfocentellografía se marcan tres niveles ganglionares.

Se realiza extirpación quirúrgica con márgenes de 2-3 cm incluyendo TCS con reconstrucción microquirúrgica. Se realiza estudio de ganglio centinela con inmunomarcación e histopatología, sin evidencia de compromiso tumoral. La histopatología de la pieza quirúrgica informa CCM con márgenes no comprometidos. Realiza radioterapia en el lecho quirúrgico y en área de drenaje linfático, 8 sesiones, con un total de 5.000 rads.

El paciente se encuentra en seguimiento hace 10 meses sin evidencia de recaída ni progresión de su enfermedad.

## Discusión

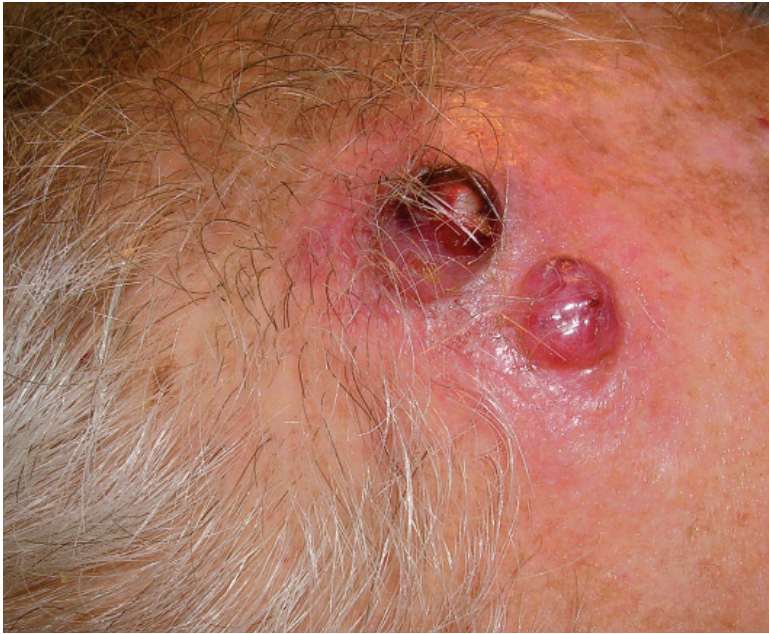
El CCM es un tumor cutáneo agresivo y poco frecuente, que representa menos del 1% de los tumores cutáneos malignos.<sup>1,2</sup> Suele presentarse entre la séptima y octava década de la vida, con una incidencia mayor en hombres que en mujeres (relación 2:1). Es más frecuente en caucásicos y pacientes con antecedentes de carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.<sup>3-5</sup> La exposición a radiación ultravioleta y la inmunosupresión parecen ser los factores de riesgo más importantes.<sup>1</sup> También se lo describe asociado a la exposición al arsénico.<sup>3</sup>

En el 75% de los casos se presenta como un tumor cutáneo primario, único, cupuliforme o en placa,<sup>4</sup> de color rojo-violáceo, generalmente de un tamaño menor a 2 cm, y no ulcerado.<sup>1</sup> Es de rápido crecimiento y suele ser asintomático. Se destaca por su alta tasa de recurrencia. Es infrecuente su localización en mucosas o su presencia como MTS de primario desconocido. La localización más frecuente es en cabeza y cuello (50%) seguida por extremidades (30%) y tronco (20%).<sup>1-6</sup>

El CCM se divide en tres estadios. Estadio I: enfermedad local (a) menor de 2 cm y (b) mayor de 2 cm; estadio II: invasión ganglionar; y estadio III: enfermedad metastásica.<sup>2,7</sup> Las metástasis suelen ser en hígado, hueso, SNC, pulmón y piel.<sup>4</sup> La presencia de metástasis a distancia disminuye la supervivencia a un 90%, y a ganglios periféricos un 36%.<sup>5</sup>

En la histopatología se observan células pequeñas, redondas, con citoplasma escaso y cromatina dispersa. Hay abundantes figuras mitóticas y núcleos fragmentados. El estroma puede contener vasos proliferantes y células endoteliales prominentes. Las células contienen densos gránulos neurosecretorios y filamentos intermedios compactados en la región perinuclear.

Respeto epidermis, afecta casi con exclusividad la dermis, aunque ha sido descrito que puede comprometer la hipodermis y los vasos sanguíneos.<sup>2</sup> Sus células expresan marcadores de origen epitelial: CK 20 (citoqueratina) en forma de dots paranucleares, AE1/AE2y (antígeno epitelial de membrana), CAM 5.2 (anticuerpos anticitoqueratina de bajo peso molecular y neurofilamentos); y marcadores neuroendocrinos: cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuroespecífica.<sup>2,4,5,7</sup> El TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) es positivo en el carcinoma de pulmón de células pequeñas y en algunas otras neoplasias como tiroides y colon. En el caso del



**Foto 3.** Ulceración de tumor hemisférico en región parietal derecha.

CCM suele ser negativo. El CD 99 (o MIB 1) es positivo en CCM, ya que es un marcador de células de origen neuroendocrino. La pancitoqueratina es positiva, como en todas las neoplasias epiteliales.

La positividad para CK20 y neurofilamentos y la negatividad para TTF-1 son importantes para el diagnóstico diferencial con el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de pulmón.

Puede verse en asociación con el carcinoma espinocelular invasor, con estructuras símil ductales ecrinas y con áreas símil CBC, lo que sugiere el origen pluripotencial de sus células. En algunos casos puede tener focos que remedan al leiomioma o al fibroxantoma atípico.

Estudios genéticos recientes han demostrado delección del brazo corto del cromosoma 1 (p36) y en el 50% de los casos trisomía del cromosoma 6.

La edad avanzada, la presencia de segundas neoplasias, el tratamiento inmunosupresor previo, la localización en tronco, el sexo masculino, el tamaño mayor de 2 cm, la invasión linfática o vascular, el patrón de células pequeñas, y más de 10 mitosis por campo en la histopatología son todos factores de mal pronóstico.<sup>1,2,4</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales se presenta el melanoma amelanótico, el neuroblastoma, el rabdomiosarcoma, el osteosarcoma de células pequeñas, el linfoma, los dermatofibromas, queratoacantomas, sarcoma de Kaposi, MTS de cáncer de pulmón a células de avena, poroma ecrino, CEC pobremente diferenciados, etc.<sup>2,4</sup>

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica con márgenes amplios de 2-3 cm y hasta la fascia muscular en profundidad.<sup>1-3,8-10</sup> La cirugía micrográfica de Mohs demostró disminuir la tasa de recurrencia local.<sup>3,9</sup>

Existe consenso sobre la necesidad de realizar el estudio del ganglio centinela.<sup>8</sup> La radioterapia ha mostrado ser beneficiosa tanto en el lecho quirúrgico como en el sitio de drenaje linfático:<sup>3</sup> disminuye la tasa de recurrencia local hasta un 40% y permite un mejor control regional y mayor período libre de enfermedad.<sup>5,10</sup> En estadios avanzados es necesaria la qui-

mioterapia (cisplatino, etopósido, doxorubicina, entre otras) como tratamiento adyuvante, aunque los resultados no son alentadores.<sup>3</sup>

En nuestro caso destacamos que la lesión era bilobulada, lo cual es extremadamente infrecuente. Evolucionó a la duplicación del tamaño y ulceración en menos de un mes, lo que demuestra el rápido crecimiento de estos tumores.

Se destaca la importancia del estudio del ganglio centinela y el tratamiento radiante del lecho quirúrgico y del área de drenaje, que han demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes.

En el año 2008, Feng y cols.<sup>11</sup> describen la presencia de un nuevo poliomavirus en 8 de 10 pacientes con CCM, al que se llamó poliomavirus de células de Merkel (MCV). Dado que el contacto con el virus precedería a la aparición del tumor, se cree que contribuiría a su patogenia.<sup>12</sup>

## Referencias

1. Paradelo S, Peña C, Fernández-Jorge B, et al. Merkel cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:553-559.
2. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T, et al. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol* 2006;17:1489-1495.
3. Boyse K, Foley EH, Bradley V, et al. Merkel cell carcinoma: A case report with treatment summary and updates. *Cutis* 2004;74:350-356.
4. Ramón R, Silvestre JF, Meana JA, et al. Merkel cell tumor presenting as a painful patch lesion on the right arm. *Cutis* 2003;71:146-148.
5. Martínez Saíd H, Aguilar Ponce JL, Herrera Gómez A, et al. Carcinoma de células de Merkel. Revisión de una neoplasia agresiva y controvertida. *Rev Oncol* 2002;4:416-421.
6. Boulais N, Misery L. Merkel cells. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57:147-165.
7. Alam M. Management of Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006;142:771-774.
8. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma. The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006;142:685-691.
9. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG, et al. Merkel cell carcinoma. comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg*. 1997; 23:929-933.
10. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003;139:1587-1590.
11. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096-1100.
12. Heymann WR. Merkel cell carcinoma: Insights into pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:503-504