

## Carcinoma de células de Merkel: reporte de caso

### Merkel cell carcinoma: a case report

Paula Andrea Bustamante Gómez<sup>1</sup>, Claudia Patricia Palacios Isaza<sup>2</sup>, Verónica Molina Vélez<sup>3</sup>, Juan Esteban Arroyave Sierra<sup>3</sup>,  
María Isabel Arredondo Ossa<sup>3</sup>, Ana Cristina Ruiz Suárez<sup>4</sup>, Luz Adriana Vásquez Ochoa<sup>3</sup>

### RESUMEN

---

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo inusual de características agresivas, clasificado dentro de los carcinomas neuroendocrinos; clínicamente polimorfos y su forma histológica es muy similar a otros tumores cutáneos, lo que dificulta su diagnóstico precoz. Dada su baja incidencia, la etiopatogenia de este tumor, la reciente descripción de una asociación viral y su tratamiento, son todavía motivo de investigación; por esta razón es importante conocer su fisiopatología y sus manifestaciones clínicas para hacer un diagnóstico claro, en estadios tempranos, y un tratamiento de acuerdo con la condición del paciente. Se describe el caso de un paciente inmunosuprimido con un carcinoma de células de Merkel en cara y cuero cabelludo, recidivante y metastásico, con un comportamiento conforme a lo descrito en la literatura.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel/cirugía; radioterapia; neoplasias cutáneas/cirugía.

### ABSTRACT

---

Merkel cell carcinoma is an unusual cutaneous neoplasm of aggressive characteristics, classified within neuroendocrine carcinomas; clinically polymorphic and histologically similar to other skin tumors making it difficult for early diagnosis. Given its low incidence; the pathogenesis of this tumor, the recent description of a viral association and its treatment, are still matter of research; for this reason it is important to know its pathophysiology and clinical manifestations in order to perform a clear diagnostic approach in early stages, and treatment in accordance with the patient's condition. We describe the case of an immunosuppressed patient with a Merkel cell carcinoma on face and scalp, recurrent and metastatic, with an evolution consistent to reports in the literature.

Keywords: carcinoma, merkel cell/surgery; radiotherapy; skin neoplasms/surgery.

- 
- 1 Médica. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
  - 2 Médica. Residente de dermatología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
  - 3 Médico dermatólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
  - 4 Dermatopatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: Paula Andrea Bustamante Gómez. Correo electrónico: paulabg@gmail.com

Fecha de recibido: 01 de febrero de 2011

Fecha de aprobación: 29 de agosto de 2011

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (MCC) fue descrito por Toker en 1972 como un carcinoma trabecular de la piel<sup>1</sup>, estudios posteriores revelaron la presencia de gránulos neuroendocrinos en el citoplasma de las células tumorales similares a los observados en las células de Merkel. Este hallazgo permitió su clasificación dentro de los carcinomas neuroendocrinos<sup>2,3</sup>.

Es una malignidad cutánea agresiva que afecta predominantemente a los caucásicos, de género masculino en edad adulta, y en pacientes inmunosuprimidos, además de los pacientes trasplantados, y con VIH, es propenso a la recurrencia local y, por lo general, hace metástasis en nódulos linfoides regionales. El riesgo de MCC se incrementa en pacientes con otros tipos de malignidades<sup>3,4</sup>. Su incidencia se incrementa de manera preocupante<sup>3</sup> y se relaciona con una variedad de factores ambientales, mayor población inmunosuprimida y con el avance en el inmunodiagnóstico que también puede contribuir con un mayor número de MCC diagnosticados<sup>5,6</sup>.

El MCC surge de las células de Merkel localizadas en la capa basal de la epidermis y los folículos pilosos<sup>6</sup>. Se asocian con neuritas sensoriales y papilas dérmicas que son mecanorreceptores en la piel<sup>7</sup>. Sin embargo, la mayoría de los MCC son intradermales y sólo el 10% surge en la epidermis. En este sentido, existe una hipótesis que sostiene que estos tumores se originan de una célula inmadura totipotencial que adquiere características neuroendocrinas durante la transformación maligna<sup>8</sup>. Aunque la patogénesis no está clara del todo, existen algunos factores asociados con MCC como la radiación ultravioleta<sup>6</sup>, infección por el poliomavirus y la inmunosupresión.

Los pacientes afectados presentan nódulos intracutáneos de crecimiento rápido, no dolorosos, firmes, brillantes, rojizos o azulosos; para el diagnóstico se requiere de una evaluación histológica, con tinciones como hematoxilina-

eosina e inmunohistoquímica para identificarlos de tumores poco diferenciados; debido a su similitud con éstos, es indispensable realizar un diagnóstico diferencial con tumores de "células pequeñas azules" (carcinoma de células pequeñas del pulmón, linfoma de células cutáneas, neuroblastoma carcinoide metastásico, melanoma amelanótico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, histiocitosis de Langerhans, sarcoma de Swing)<sup>9,10</sup>.

Se presenta el caso de un paciente inmunosuprimido con un carcinoma de células de Merkel.

## CASO CLÍNICO

Hombre de 64 años, con antecedente de hipertensión arterial, hiperuricemia, cirrosis alcohólica Child C, con múltiples complicaciones. Por ello, requirió trasplante hepático en 2007. Se reportó, además, enfermedad diseminada por citomegalovirus manejado con ganciclovir.

Presentaba lesiones en pabellones auriculares y dorso nasal, que habían aumentado de tamaño y sangraban con facilidad, de pápulas perladas infiltradas con telangiectasias de 4 y 5 mm en hélix bilateral, otra lesión en punta nasal de 3 mm, además de múltiples placas normocrómicas de superficie áspera en cara y dorso de brazos. Se hizo biopsia de piel que reportó: en lesiones de Vertiente nasal izquierdo, pabellón auricular izquierdo, pabellón auricular derecho, un carcinoma basocelular (CBC) sólido y en miembro superior derecho, carcinoma escamocelular.

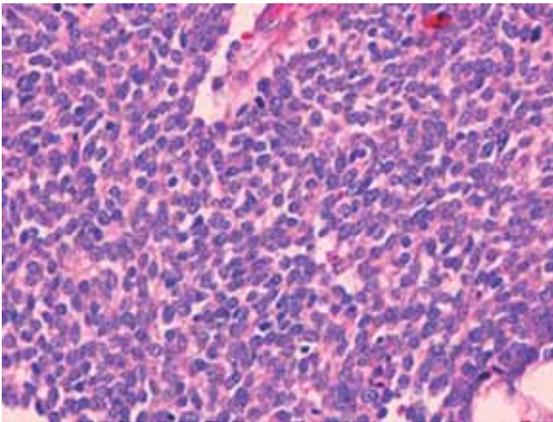
También se le diagnosticó un carcinoma indiferenciado de células pequeñas de parótida derecha T3N1M0 EIII, con posterior parotidectomía más vaciamiento ganglionar y radioterapia. En este periodo efectuaron múltiples resecciones por recidiva tumoral de las lesiones en piel de cara; en una de éstas se trató de una resección local amplia y corrección con colgajo de avance, las lesiones comprometían la región temporal, el trago de oreja derecha y párpado superior derecho. El reporte del estudio

histopatológico mostró compromiso de la dermis reticular y del tejido celular subcutáneo por una neoplasia maligna compuesta por nidos grandes de células de tamaño pequeño y mediano en algunas zonas de apariencia basaloide, pero no se apreció palizada periférica, sin ulceración epidérmica ni compromiso de la dermis papilar; ocupó la dermis reticular, el tejido celular subcutáneo y el músculo, con invasión linfática y neural (Figura 1).

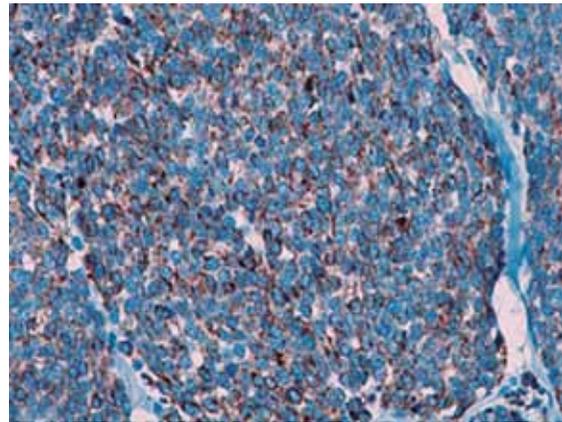
A los 20 días de la cirugía se encontró recidiva tumoral con la aparición de múltiples nódulos violáceos en región preauricular, cuero cabelludo y pabellón auricular derecho (Figura 2).

Dado el comportamiento clínico recidivante y la ausencia de un patrón histológico claro de un carcinoma basocelular, se sospechó la presencia de lesiones metastásicas de un tumor primario o un angiosarcoma, se revisaron las placas y realizaron marcadores de inmunohistoquímica que fueron positivos para CK20 (Figura 3), CD56 y synaptofisina (Figura 4), y negativo para el TTF-1. Se diagnosticó un carcinoma de células de Merkel.

El paciente fue evaluado el staff de la unidad funcional de cáncer de piel del Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín), los exámenes de extensión reportaron: TAC de tórax, abdomen



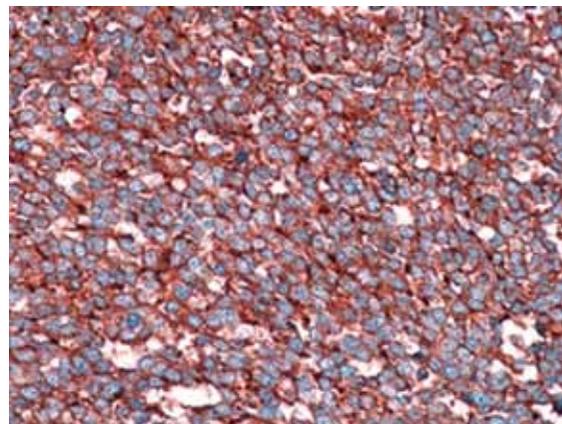
**Figura 1.** Hematoxilina-Eosina.



**Figura 3.** Inmunohistoquímica - CK20.



**Figura 2.** Lesiones en región preauricular.



**Figura 4.** Inmunohistoquímica - Synaptofisina.

y cráneo normales, la gammagrafía ósea y la resonancia magnética: múltiples metástasis óseas, con compromiso de varios arcos costales, región parietal y región sacroilíaca, además, una masa en cuero cabelludo frontoparietal, también correlacionada como metástasis.

El paciente tuvo una tórpida evolución causado por un síndrome de compresión medular por un extenso compromiso metastásico vertebral dorsal y lumbosacro.

Debido a que era un estadio IV de la enfermedad se inició tratamiento con intención paliativa con radioterapia de las lesiones de piel, columna torácica y lumbosacra, Luego recibió quimioterapia con Carboplatino y Etopósido. Con este procedimiento se logró una disminución del espesor de las lesiones cutáneas en un 90%.

Actualmente se encuentra en manejo por el grupo de dolor y cuidado paliativo.

## DISCUSIÓN

El MCC es un carcinoma de piel neuroendocrino de baja incidencia con características agresivas<sup>1,2</sup>.

Las células de Merkel tienen la particularidad de poseer gránulos densos similares a los de las células neuroendocrinas que contienen sustancias que actúan como neurotransmisores, responden a cambios muy pequeños de deformación y desplazamiento cutáneo y se localizan en la epidermis en la capa basal. Las células transformadas oncogénicamente no están diferenciadas del todo, y en los últimos años se ha demostrado que las células de Merkel se derivan de células madre pluripotenciales epidérmicas<sup>3,4</sup>.

Se encuentran reportes de incidencia en Estados Unidos de 0.2 a 0.3 por 100 000 habitantes<sup>7</sup>; sin embargo, se ha encontrado un aumento del 8% anual<sup>3</sup>.

Es un carcinoma que afecta a hombres caucásicos, en edades avanzadas, la media

de edad al diagnóstico es de 70 años, afecta a población inmunosuprimida y se observa en pacientes trasplantados o infectados con HIV a edades menores<sup>3,4</sup>. Sólo el 5 % de los casos es diagnosticado antes de los 50 años<sup>5</sup>.

Se localiza en piel expuesta al sol, más frecuentemente en cabeza y cuello (50%), extremidades (40%) y en tronco o mucosas oral y genital (<10%)<sup>4,6</sup>.

Es clara la asociación con exposición ultravioleta ya que, además, se ha encontrado que pacientes con psoriasis que fueron tratados con UVA tenían un aumento de 100 veces la incidencia de MCC en comparación con la población general<sup>6</sup>.

La patogénesis del MCC todavía no es muy clara todavía, sin embargo, se postulan varias teorías desde defectos en las vías moleculares, hasta sobreexpresión de la molécula anti-apoptótica BCL-2 en 75% de pacientes con MCC. También, se ha comprobado una disminución en la regulación de los factores de crecimiento, la inducción de citoquinas inmunosupresoras como IL10 y factor de necrosis tumoral alfa<sup>3</sup>, además, la presencia de múltiples anomalías cromosómicas, entre las que está la principal: la depleción del brazo corto del cromosoma 1 (1p36) hasta en el 40% de los pacientes con MCC<sup>6</sup>.

En 2008 se logró una asociación con la infección de poliomavirus y se identificó su genoma en múltiples MCC. Un 80% de MCC ha mostrado la presencia de genoma de poliomavirus llamado (MCPyV- poliomavirus de células de Merkel) en comparación con 8% en tejidos de controles normales y 16% de otros tumores de piel<sup>5-7</sup>.

Clínicamente se caracteriza por lesiones asintomáticas de rápido crecimiento en semanas a meses, representadas con frecuencia por pápulas, nódulos o placas, violáceas a rojas de superficie lisa y brillante, y tienen crecimiento progresivo e infiltrativo. Las variantes encontradas como placas se localizan por lo general en

tronco<sup>3</sup>. Las ulceraciones son raras y si ocurren debe sospecharse tumores metastásicos<sup>3,5,7</sup>.

El diagnóstico clínico requiere la confirmación histopatológica que muestra un tumor asimétrico en dermis de bordes irregulares compuesto por células dispuestas en cordones o nidos, se extiende hacia la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo, la dermis papilar, epidermis y sus anexos se encuentran sanos, a la tinción con Hematoxilina-eosina las células son monomorfas y muestran un patrón típico de núcleos con cromatina finamente granular («sal y pimienta»), las células tumorales se caracterizan por un núcleo grande, claro y pálido, con citoplasma escaso. Presentan un índice mitótico alto con mitosis atípicas. De acuerdo con la aparición y disposición de las células tumorales se han descrito tres patrones histológicos: trabecular, intermedio y de células pequeñas; el intermedio es el más encontrado (en un 80%), aunque pueden hallarse formas mixtas y de transición entre los tres tipos<sup>3,5,7</sup>.

Se requiere de marcadores de inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo<sup>6</sup>. Las células malignas expresan marcadores epiteliales y neuroendocrinos, única característica que ayuda a diferenciar esta neoplasia de otras entidades<sup>6</sup>. Expresan positividad para citoqueratina 20 (positivo entre un 75 y 100% de los casos), marcadores neuroendocrinos como Enolasa Neuronal Específica (NSE) cromogranina A, synaptofisina tenascina-C, CD56, así como diversos neurofilamentos y neuropéptidos<sup>3,5,7</sup>.

Aunque la microscopía electrónica ha sido útil, para documentar las características neuroendocrinas no se usa actualmente. El valor diagnóstico del pet scan está en investigación.

El Colegio Americano de Patólogos desarrolló un protocolo que incluye una lista de chequeo (Tabla 1) con elementos para la estratificación de este tumor, y otros datos que pueden ser valiosos para el clínico<sup>11</sup>.

**Tabla 1.** Lista de chequeo para la estratificación del tumor.

---

**Elementos requeridos**

Tipo de procedimiento: resección, reintervención, linfadenectomía de ganglio centinela, etc.

Tumor macroscópico: presente – no identificado

Localización del tumor

Tamaño del tumor

Márgenes: periféricas y de profundidad

Invasión linfovascular: presencia o ausencia

Invasión de hueso, músculo, fascia o cartílago

Ganglios linfáticos: en total, ganglios comprometidos, presencia o ausencia de tumor macroscópico

Estadio patológico (pTNM)

**Elementos sugeridos**

Espesor tumoral

Índice mitótico

Infiltración del tumor por linfocitos

Patrón de crecimiento tumoral: nodular, infiltrativo

Presencia de una segunda malignidad

Ganglios linfáticos: tamaño del mayor foco metastásico y presencia o ausencia de extensión extra ganglionar

---

Adaptado de Rao *et al.*<sup>11</sup>

Por la alta frecuencia de metástasis linfáticas se sugiere biopsia de ganglio centinela para que revele micro metástasis en 25% de los casos. La mayoría de los pacientes (70%) se presenta con tumor localizado en piel con ganglios negativos. En el momento del diagnóstico un 30% tiene enfermedad metastásica en ganglios regionales o metástasis cutáneas; del 3- 20% se presenta con metástasis a ganglios linfáticos. Las metástasis a distancia involucran pulmón, hígado y hueso<sup>5</sup>.

Entre los indicadores de mal pronóstico se encuentran: tumor en estado avanzado, sexo masculino, tumor primario en cabeza, cuello o tronco, inmunosupresión, tumor de gran tamaño, compromiso de tejido celular subcutáneo y la ausencia de infiltración tumoral de linfocitos<sup>3,4</sup>. Aunque se ha propuesto que el predictor de mal pronóstico más relevante es el compromiso linfático<sup>6</sup>.

La clasificación clínica del MCC se basa en un sistema de 4 niveles desarrollado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Mskcc) de Nueva York<sup>4,5,6</sup>.

Dada su baja incidencia no existe un protocolo para el tratamiento, aunque existen varios consensos y recomendaciones. La resección quirúrgica es el tratamiento estándar en los casos de enfermedad primaria. El objetivo de la escisión es la eliminación completa del tumor con márgenes libres de 2 a 3 cm, es muy importante la biopsia de ganglio centinela que revela micro metástasis en 25% de los casos<sup>5,7,8</sup>.

Si la biopsia de ganglio centinela es positiva, se recomienda la disección completa de la cadena linfática seguida de radioterapia. En los

casos en los que la biopsia de ganglio centinela sea positiva con la inmunohistoquímica pero no con la tinción de hematoxilina eosina, puede ser suficiente la radioterapia<sup>13</sup>. Se ha mostrado que la combinación de tratamiento quirúrgico con radioterapia coadyuvante puede disminuir el riesgo de recurrencia local<sup>14</sup>.

La quimioterapia es la modalidad más usada en el tratamiento de enfermedad a distancia o en estadio IV. Las pautas más utilizadas son cisplatino, doxorubicina y vincristina o la combinación de etopósido y cisplatino<sup>3,5,12</sup>. Se considera como un tratamiento paliativo. Además, no se ha demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia<sup>15</sup>.

La radioterapia está recomendada para lesiones mayores de 2 cm, tumores irresecables o recurrentes o en los casos en los que el paciente no acepta tratamiento quirúrgico<sup>5,13</sup>.

Dos tercios de los tumores responden a este manejo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes ha mostrado una toxicidad considerable asociada con el tratamiento. Comúnmente, las muertes referidas al tratamiento ocurren en un 1-3% asociado a sepsis. Tener más de 65 años de edad es el principal factor de riesgo para presentar efectos adversos con la quimioterapia<sup>12</sup>.

La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los dos primeros años del diagnóstico inicial y es más frecuente en los primeros meses<sup>3,5</sup>. La tasa de supervivencia a los 5 años es de 75%-88% en tumores primarios, 50-59% con metástasis ganglionares o recidivas locales y 25% con metástasis a distancia<sup>3,8</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación del estadio del tumor.

Estadio del tumor
Estadio I: enfermedad localizada, tumor < 2 cm
Estadio II: tumor que está localizado, > 2 cm
Estadio III: metástasis regionales
Estadio IV: metástasis a distancia

## CONCLUSIÓN

Se reporta el caso de un paciente inmunosuprimido con un carcinoma de células de Merkel estadio IV, con evolución agresiva y recidivante. Es importante reconocer las características de este tumor, el cual se ha encontrado en pacientes de género masculino,

inmunosuprimidos, trasplantados, con neoplasias asociadas; presenta recurrencia local asociado con el desarrollo de metástasis a nódulos linfoides regionales y a otros órganos, y, como en el caso clínico presentado, se asoció además a infección por virus oportunistas y a otro carcinoma. Debido a sus características histológicas no se diagnóstica en fases tempranas y es indispensable la inmunohistoquímica. Este paciente recibió tratamiento paliativo con radioterapia y quimioterapia con significativa mejoría clínica de las lesiones en piel y en su calidad de vida.

#### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **REFERENCIAS**

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol. 1972; 105:107-110.
2. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. Cancer. 1978; 42: 2311-2321.
3. Becker JC. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 7:81-85.
4. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. Cancer. 2008; 113:2549-58.
5. Pulitzer MP, Amin BD, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: review. Adv Anat Pathol. 2009; 16:135- 44.
6. Wong HH, Wang J. Merkel cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 1711-6.
7. Gessner K, Wichmann G, Boehm A, Reiche A, Bertolini J, Brus J, *et al.* Therapeutic options for treatment of Merkel cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268:443-8
8. Gonzalez RJ, Padhya TA, Cherpelis BS, Prince MD, Aya-Ay ML, Sondak VK, *et al.* The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma. Curr Probl Cancer. 2010; 34:77-96.
9. Warner TF, Uno H, Hafez GR, Burgess J, Bolles C, Lloyd RV, *et al.* Merkel cells and Merkel cell tumors. Ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. Cancer. 1983 Jul 15; 52(2):238-45.
10. Meyer-Pannwitz U, Kummerfeldt K, Boubaris P, Caselitz J. [Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma]. Langenbecks Arch Chir. 1997;382(6):349-58.
11. Rao P, Balzer BL, Lemos BD, Liegeois NJ, McNiff JM, Nghiem P, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with merkel cell carcinoma of the skin. Arch Pathol Lab Med. 2010 Mar;134(3):341-4.
12. Kudchadkar R, Deconti R. Systemic treatments for merkel cell carcinoma. Curr Probl Cancer. 2010; 34:97-107.
13. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: update and review. Semin Cutan Med Surg. 2011 Mar; 30(1):48-56.
14. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol. 2006 Jun; 142(6):693-700.
15. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer. 1999 Jun 15; 85(12):2589-95.