

# Carcinoma de células de Merkel asociado a linfoma B folicular

Jesica E. Radonich<sup>1</sup>, Alejandro Sanz<sup>2</sup>, Ana L. Montardit<sup>3</sup>, Pablo Sanz<sup>1</sup>, Mauro Etcheverry<sup>2</sup>, Graciela Carabajal<sup>4</sup> y Miguel A. Mazzini<sup>5</sup>

## RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel es un tumor maligno infrecuente de comportamiento agresivo, con tendencia a dar metástasis regionales y a distancia. Dentro de sus probables etiologías se destacan la exposición crónica a la radiación ultravioleta y la inmunosupresión. Si bien la clínica es sugerente, el diagnóstico se confirma mediante técnicas de inmunohistoquímica. Los objetivos terapéuticos varían de acuerdo al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. Presentamos el caso de una paciente con carcinoma de células de Merkel destacando su asociación a un linfoma B.

**Palabras clave:** carcinoma de células de Merkel, inmunohistoquímica, linfoma B folicular

## ABSTRACT

### Merkel cell carcinoma associated with B-cell follicular lymphoma

Merkel cell carcinoma is a rare malignant tumor with an aggressive behavior, prone to cause regional and distant metastases. Within several suggested etiological factors, chronic ultraviolet radiation exposure and immunosuppression are the most recognized. Although clinical manifestations are very characteristic, the final diagnosis is achieved by immunohistochemistry. There are different therapeutic options according to the stage of the disease at the time of diagnosis. A female patient with Merkel cell carcinoma is reported, emphasizing its association with B-cell lymphoma.

**Key words:** Merkel cell carcinoma, immunohistochemistry, B-cell follicular lymphoma

## ► INTRODUCCIÓN

El **carcinoma de células de Merkel** (CCM) es un tumor cutáneo maligno, de origen neuroendocrino, poco frecuente y altamente agresivo, con rápido crecimiento y diseminación local y a distancia. Fue descrito por primera vez en 1972 por Toker como carcinoma trabecular de la piel<sup>1</sup>. En Argentina fueron Casas y cols. quienes publicaron el primer caso en 1982<sup>2</sup>. Posteriormente se lo ha denominado como Merkeloma, carcinoma neuroendocrino cutáneo, APUDOMA, carcinoma de células pequeñas primitivo de

la piel y carcinoma indiferenciado de la piel, entre otros. Frecuentemente se utiliza el acrónimo AEIOU para resumir sus características clínicas: asintomático, rápida expansión, inmunosupresión, "older" (mayores de 50 años) y exposición a radiación ultra violeta (RUV)<sup>3</sup>.

## ► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 60 años de edad, fototipo II, que se encontraba en seguimiento por el Servicio de Neumología de nuestro hospital, por presentar una neu-

<sup>1</sup> Médico residente

<sup>2</sup> Médico de planta

<sup>3</sup> Jefa de residentes

<sup>4</sup> Médica de planta del Servicio de Anatomía Patológica

<sup>5</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología. Hospital Churrucá. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: jes.radonich@gmail.com

mopatía en estudio y adenopatías múltiples de 6 meses de evolución, por lo que se encontraba en tratamiento con meprednisona 20 mg/día.

Consultó a nuestro servicio por presentar una lesión asintomática de rápido crecimiento, localizada en cara externa de brazo izquierdo, de 3 meses de evolución.

Al **examen físico** se observaba una lesión tumoral hemisférica rojo-violácea, de superficie lisa surcada por telangiectasias, de 1 cm de diámetro, duro-elástica a la palpación (Fig. 1). Se palpaban también adenomegalias axilares bilaterales.

Se realizó una biopsia incisional de la lesión. El **estudio histopatológico** informó (protocolo 14-7125): proliferación dérmica constituida por células de mediano tamaño, que se dispone en láminas. Núcleos redondos con leve variación de tamaño y forma. Cromatina finamente dispersa. Abundantes mitosis (Fig. 2). La **inmunomarcación** resultó positiva para citoqueratinas AE1 y AE3, citoqueratina 20 en disposición en punto paranuclear (Fig. 3), sinaptofisina, cromogranina y Ki67. Diagnóstico: Carcinoma de células de Merkel.

Se solicitaron estudios por imágenes para descartar secundarismo que revelaron múltiples estructuras ganglionares fuera de rango adenomegálico, ya presentes en los estudios previos.

Se indicó **extirpación quirúrgica** de la lesión con márgenes de seguridad de 2 cm y técnica de ganglio centinela. Los márgenes laterales y en profundidad de la lesión no se encontraron comprometidos por el tumor y el ganglio centinela resultó negativo para células de Merkel. Sin embargo, la histopatología del ganglio centinela reveló la presencia de un linfoma B folicular de grado II. Se derivó a la paciente al Servicio de Hematología para su evaluación. Actualmente, debido al comportamiento poco agresivo de esta neoplasia, se encuentra bajo seguimiento y controles

clínicos e imageneológicos estrictos por dicho servicio. Continúa en tratamiento con meprednisona 20mg/día por su patología pulmonar y se encuentra en plan de biopsia pulmonar.

## ► COMENTARIO

El **carcinoma de células de Merkel** (CCM) es una neoplasia maligna cutánea primaria, infrecuente, de comportamiento agresivo por su capacidad de recurrencia y metástasis. Algunos autores han sugerido que este tumor se origina a partir de las células de Merkel, al observar en las células tumorales gránulos de secreción neuroendocrina al microscopio electrónico. Sin embargo, en la actualidad su origen continua siendo controversial. Entre las teorías más aceptadas se encuentra aquella que sostiene que podrían originarse de células neuroendocrinas dérmicas, células del sistema APUD o células pluripotenciales epidérmicas<sup>4</sup>.

Si bien la **etiología** de este tumor se desconoce, se plantean varios factores relacionados con su patogenia. Su alta frecuencia de aparición en personas de raza blanca y zonas fotoexpuestas, relacionan a la exposición crónica a la RUV como probable factor etiológico. En 2008 Feng y cols. secuenciaron el genoma de un nuevo poliomavirus,



Fig. 1: Foto clínica al momento de la consulta. Lesión tumoral hemisférica rojo-violácea, surcada por telangiectasias, de 1cm de diámetro, en brazo izquierdo.

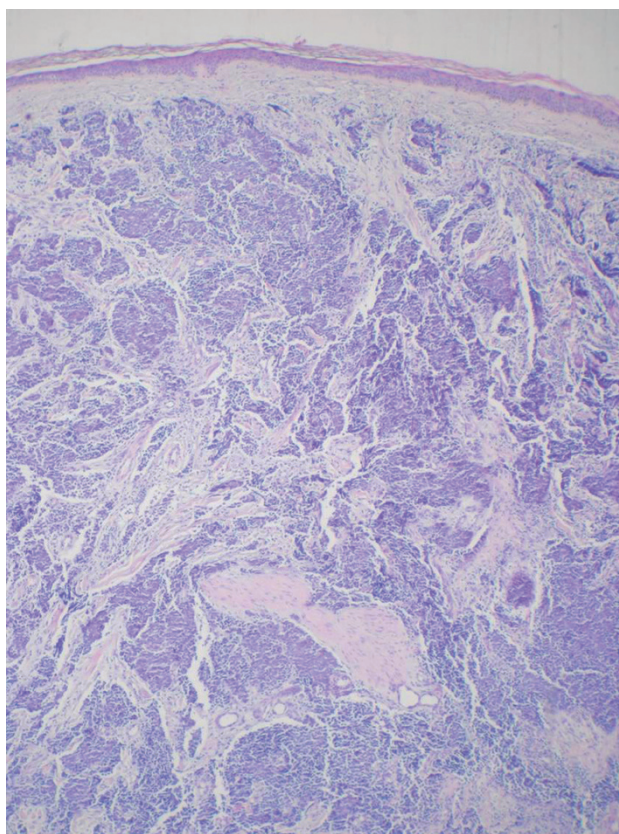


Fig. 2: Proliferación dérmica de células de mediano tamaño correspondiente a carcinoma de células de Merkel (HE 10X).

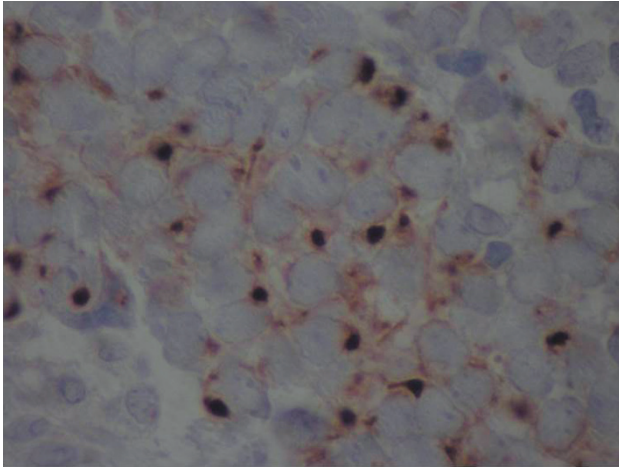


Fig. 3: Inmunohistoquímica citoqueratina 20 (40X): positiva en disposición de punto paranuclear.

Merkel cell polyomavirus, el cual fue hallado en 8 de 10 CCM. El patrón monoclonal de integración indica que el virus se integra antes que ocurra el crecimiento tumoral, y por ello es altamente probable que el virus sea la causa del mismo<sup>5</sup>. Por otra parte se evidenció una incidencia aumentada de CCM en pacientes inmunosuprimidos, ya sea de causa farmacológica o secundaria a alguna enfermedad de base, como VIH, sarcoidosis pulmonar o neoplasias hematológicas, entre ellas el linfoma de células B, como en el caso de nuestra paciente<sup>2</sup>. Debido a la infrecuencia de este tumor, no es posible asegurar que una depleción de linfocitos CD4 se asocie a mayor riesgo de CCM; sin embargo, los investigadores sugieren que una inmunodepresión moderada sería suficiente para aumentar el riesgo de padecerlo<sup>5</sup>.

Se estima que la incidencia del CCM en Estados Unidos es de 0, 2-0, 44 casos/100.000 habitantes<sup>6</sup>. Se lo ha ubicado como el segundo cáncer cutáneo primario no melanoma causante de muerte<sup>7</sup>. Predomina en personas de raza blanca, mayores de 60 años, presenta un leve predominio en mujeres y se localiza mayormente en zonas fotoexpuestas.

**Clínicamente** se presenta como un nódulo sobreelevado, de rápido crecimiento, eritematovioláceo, con bordes netos, superficie lisa y brillante, telangiectasias y consistencia firme. Por lo general es asintomático. El tamaño suele ser menor a 2 cm al momento del diagnóstico, aunque se han descrito casos de hasta 23 cm<sup>8</sup>. Las localizaciones más frecuentes son: cabeza y cuello (50%), seguido por extremidades inferiores (25%) y, con menor frecuencia, miembros superiores, tronco y glúteos (25%)<sup>9</sup>. La mayoría de los CCM se presentan al momento del diagnóstico como enfermedad localizada, aunque puede presentar invasión de ganglios regionales o metástasis a distancia.

El diagnóstico definitivo se alcanza mediante la histopatología e inmunohistoquímica. **Histológicamente** se

caracteriza por presentar una proliferación dérmica de células pequeñas, monomorfas, con citoplasma escaso y basófilo, núcleos grandes con cromatina granular finamente dispersa en su interior, múltiple nucléolos pequeños y abundantes mitosis. La epidermis suele encontrarse indemne. Se describen tres patrones histológicos: nodular, difuso y trabecular, de acuerdo a la disposición que adoptan las células tumorales. Mediante el microscopio electrónico se pueden evidenciar en el interior de las células tumorales gránulos electrodensos con halo claro, que corresponden a gránulos de neurosecreción y filamentos intermedios paranucleares compuestos por citoqueratina y neurofilamentos. El diagnóstico se confirma mediante **técnicas de inmunohistoquímica**, las cuales revelan positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular; entre ellas, la de mayor utilidad es la citoqueratina 20, que se presenta en disposición de punto paranuclear. También resultan positivas las marcaciones para antígeno epitelial de membrana, sinaptofisina, cromogranina y enolasa neural específica. Por el contrario, resulta negativa la marcación para citoqueratina 7, factor de transcripción tiroideo (TTF-1) y S100<sup>5</sup>.

Para su correcta estadificación debe solicitarse una radiografía de tórax, laboratorio completo y tomografía axial computada. Ante la presencia de adenopatías palpables se debe agregar una biopsia de ganglio centinela. Yengpruksawan y cols. establecieron en 1991 una estadificación para orientar la conducta terapéutica, que continua utilizándose en la actualidad:

**Estadio I:** tumor confinado a la piel, menor a 2 cm (IA) o mayor de 2 cm (IB).

**Estadio II:** compromiso de ganglios regionales.

**Estadio III:** metástasis a distancia.

El CCM suele presentar mala evolución, presentando frecuentes recidivas locales, metástasis linfáticas y a distancia, principalmente a pulmón, hígado, huesos y cerebro. El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral al momento del diagnóstico, siendo más favorable a menor estadio. Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran el sexo masculino, edad temprana, diámetro mayor a 2 cm, localización en cabeza y cuello, compromiso ganglionar o metástasis a distancia, presencia de un alto índice mitótico, ki67 positivo, invasión vascular o linfática. Se han descrito casos de regresión espontánea atribuible a una respuesta inmune de tipo celular. La supervivencia a los 5 años es del 75% para las formas localizadas, 59% cuando se afectan ganglios regionales y 25% si existen metástasis a distancia<sup>9</sup>. Se estima una mortalidad del 33% a los tres años de presentación.

El **tratamiento** consiste en la resección del tumor con márgenes de 2 a 3 cm. Se ha recurrido también a la cirugía micrográfica de Mohs como una alternativa válida. Si bien es controversial, está descrito que puede asociarse a radioterapia adyuvante del lecho tumoral y ganglionar, con el fin de disminuir las recidivas locales y aumentar el tiempo libre de enfermedad; sin embargo, no modifica la supervivencia global. En caso de compromiso ganglionar se debe realizar linfadenectomía regional y radioterapia adyuvante

del lecho. En estadio III podría indicarse quimioterapia en un esquema similar al utilizado en el tumor de células pequeñas de pulmón, pero únicamente con fines paliativos. El uso de quimioterapia adyuvante no demostró disminuir las recidivas ni mejorar la supervivencia y, por el contrario, aumenta la morbimortalidad<sup>10</sup>. Dada su alta tasa de recidiva se recomiendan controles clínicos mensuales los primeros 6 meses, luego cada 3 meses por 2 años, y finalmente continuar con controles semestrales.

El CCM es una neoplasia agresiva muy infrecuente. Por este motivo, la intención de esta publicación es aportar un nuevo caso a la literatura nacional y destacar su asociación al linfoma B folicular, que en nuestro caso fue un hallazgo incidental. Existen algunos trabajos que relacionan estas dos patologías y demuestran que existe un riesgo aumentado de linfoma no Hodgkin en pacientes con CCM<sup>11</sup>; sin embargo, no hay suficiente evidencia para confirmarlo.

## ► BIBLIOGRAFÍA

1. Toker, C.: Trabecular carcinoma of the skin. **Arch Dermatol** 1972; 105: 107-110.
2. Casas, J.G.; Magnin, P.H.; Spillman, D.H.; Frola, P.: Carcinoma trabecular de la piel. **Rev Argent Dermatol** 1984; 63: 1-8.
3. Heath, M.; Jaimes, N.; Lemos, B.; Mostaghimi, A.; Wang, L.C.; Peñas, P.F.; Nghiem, P.: Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. **J Am Acad Dermatol** 2008; 58: 375-381.
4. Skelton, H.G.; Smith, K.J.; Hitchcock, C.L.; McCarthy, W.F.; Lup-ton, G.P.; Graham, J.H.: Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. **J Am Acad Dermatol** 1997; 37: 734-739.
5. Cappetta, M.E.; Casas, G.; Stengel, F.M.: Tumor de células de Mer- kel. Revisión de la literatura. **Arch Argent Dermatol** 2009; 59: 227-238.
6. Hodgson, N.C.: Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. **J Surg Oncol** 2005; 89: 1-4.
7. Luaces Rey, R.; Fernández Alba, J.; Martín R.; García Rozado, A.; Paradela, S.; Robles, O.; López Cedrún, J.L.: Merkel cell carcinoma of the head and neck: report of seven cases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2008; 58: 375-381.
8. Hapcic, K.; Panchal, J.; Stewart, J.; Levine, N.: Giant Merkel cell carcinoma involving the upper extremity. **Dermatol Surg** 2001; 27: 493-494.
9. Saadi, M.E.; Alarcón, B.; Abeldaño, A.; Brea, P.; Kien, M.C.; Chouela, E.N.: Carcinoma de células de Merkel. **Dermatol Argent** 2002; 8: 218-222.
10. Mojica, P.; Smith, D.; Elenhom, I.D.: Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. **J Clin Oncol** 2007; 25: 1043-1047.
11. Bloom, R.; Amber, K.T.; Nourí, K.: An increased risk of non-Hod- gkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in US patients with Merkel cell carcinoma versus Australian patients: A clinical clue to a different mechanism of pathogenesis? **Australas J Der- matol** 2016; 57: e114-116.