

Carcinoma de células de Merkel, leucemia linfática crónica y tomografía por emisión de positrones

Iván Cervigón^a, Ana B. Gargallo^a, Constanza Bahillo^a, José L. Martínez-Amo^a, Juan L. Orradre^b, Vicente Muñoz-Madero^c y Domingo García-Almagro^a

^aServicio Dermatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^cServicio de Cirugía. Hospital Provincial. Toledo. España.

Resumen.—El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor neuroendocrino cutáneo infrecuente con un elevado potencial de recurrencias locales, diseminación linfática y diseminación a distancia. Presentamos un caso de CCM en un paciente con leucemia linfática crónica (LLC). La inmunosupresión inducida por la leucemia o por la quimioterapia podría desempeñar un papel patogénico en la asociación de estas enfermedades. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de estadiaje útil en este paciente, y permite el diagnóstico diferencial de la afectación ganglionar por CCM y LLC.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel, leucemia linfática crónica, tomografía por emisión de positrones.

MERKEL CELL CARCINOMA IN A PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Abstract.—Merkel cell carcinoma (MCC) is an infrequent neuroendocrine tumor of the skin with a high potential for local recurrence, lymphatic dissemination and distant dissemination. We present a case of MCC in a male patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL). The immunosuppression induced by the leukemia or by the chemotherapy could play a pathogenic role in the association of these diseases. Positron emission tomography (PET) was a useful staging technique in this patient, and made the differential diagnosis of the lymph node involvement from MMC and CLL possible.

Key words: Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia, positron emission tomography.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo infrecuente y agresivo, con tasas de recurrencias, capacidad metastásica y mortalidad comparables a la del melanoma o a las del carcinoma pulmonar de células pequeñas. Debido a su baja incidencia, el protocolo de estudio de extensión y las modalidades terapéuticas no están bien establecidos. En un futuro, habrá que determinar el valor de la tomografía por emisión de positrones (PET), biopsia de ganglio centinela (BGC), cirugía micrográfica de Mohs y de los distintos regímenes de terapia adyuvante en el tratamiento de esta neoplasia.

Presentamos un nuevo caso de carcinoma de Merkel en un paciente diagnosticado de leucemia linfática crónica (LLC). Proponemos el uso de la PET para el diagnóstico diferencial de la afectación ganglionar y para el correcto estadiaje tumoral.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 63 años, diagnosticado de proceso linfoproliferativo B crónico (LLC) estadio III, se encontraba en remisión parcial desde hacía 20 meses tras tratamiento quimioterápico de segunda línea con fludarabina. Anteriormente, había recibido quimioterapia tipo CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona). Consultó por una lesión cutánea asintomática, de 2 o 3 meses de evolución y rápido crecimiento, localizada en la cara lateral externa del muslo izquierdo. A la exploración, se apreciaba una tumoración nodular eritematosa, de superficie lisa, consistencia firme, infiltrada en su base y de 2,5 cm de diámetro (fig. 1). Se palpaban adenopatías cervicales, axilares e inguinales, así como esplenomagalia, ya descritas previamente, y en probable relación con su leucemia. La biopsia de la lesión mostró una proliferación neoplásica en dermis constituida por células pequeñas, con núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma (fig. 2). El tumor expresaba marcadores epiteliales (AE1, AE3, citoqueratina 20) y marcadores neuroendocrinos (neurofilamentos, cromogranina, sinaptofisina) con disposición globular paranuclear (figs. 3 y 4).

En la tomografía computarizada (TC) se visualizan adenopatías menores de 1 cm en la práctica totalidad de las cadenas ganglionares cervicales, adenopatías axilares, así como esplenomegalia sin lesiones

Correspondencia:

Iván Cervigón. Escorial, 26.
28950 Moraleja de Enmedio. Madrid. España.
icervigon@sescam.jccm.es

Recibido el 27 de julio de 2005.

Aceptado el 24 de marzo de 2006.



Fig. 1.—Tumoración nodular eritematosa, firme e infiltrada.

focales, ya descrita en estudios previos. No existían alteraciones patológicas en el pulmón. La imagen con 18-fluorodesoxiglucosa-PET mostró una intensa captación de radionucleido a nivel de 3 ganglios linfáticos inguinales izquierdos.

Con el diagnóstico de CCM, estadio II, se realizó una extirpación amplia (3 cm de margen lateral y hasta plano fascial incluido), individualización y estudio preoperatorio del último ganglio de la cadena, más linfadenectomía locorregional. El estudio histológico de los ganglios extirpados demostró que la afectación por carcinoma neuroendocrino se circunscribía a los 3 ganglios marcados por el isótopo, siendo el resto, 19 ganglios, incluido el último ganglio de la cadena, compatibles con infiltración por LLC. Como tratamiento coadyuvante se empleó la radioterapia sobre el lecho quirúrgico y sobre la cadena ganglionar extirpada. Para realizar el seguimiento se ha propuesto el uso de la PET.

DISCUSIÓN

El CCM fue inicialmente descrito por Toker¹ en 1972, bajo la denominación de carcinoma trabecular. Este raro tumor neuroendocrino tiene un comportamiento agresivo, con altas tasas de recurrencias locales (30%), metástasis ganglionares frecuentes (30-60%) y riesgo importante de metastatizar a distancia (piel, hígado, pulmón, hueso y cerebro)². La mortalidad supera el 20%, siendo, por tanto, uno de los tumores cutáneos más letales.

La etiopatogenia del CCM no se conoce con exactitud, aunque tres factores parecen influir de manera decisiva en el desarrollo del tumor: la fotoexposición, la inmunosupresión (se ha asociado a trasplantes, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], medicación inmunosupresora y quimioterapia)

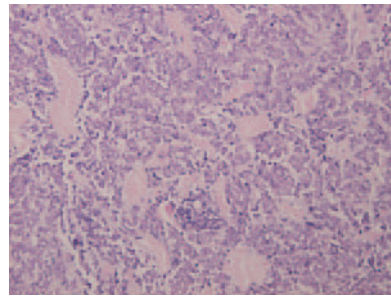


Fig. 2.—Células azuladas pequeñas de citoplasma escaso. (Hematoxilina-eosina, $\times 200$.)

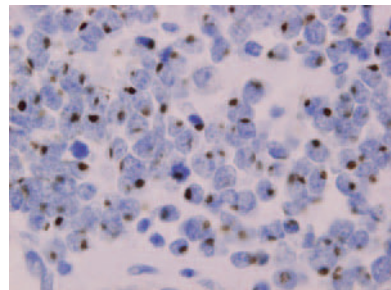


Fig. 3.—Positividad para citoqueratina 20. Cúmulos globulares paranucleares. ($\times 400$.)

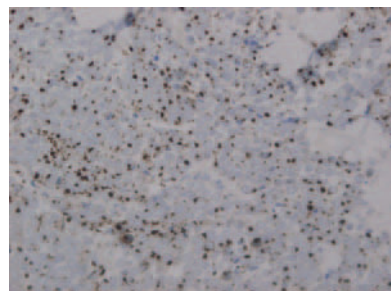


Fig. 4.—Neurofilamentos en cúmulos globulares paranucleares. ($\times 200$.)

ya) y la presencia de una segunda neoplasia³. La relación entre CCM y LLC se ha descrito en muy pocas ocasiones aunque, en nuestro caso, también habría que sumar el efecto inmunosupresor de la quimioterapia que recibió el paciente^{4,5}.

El sistema de estadije más aceptado fue propuesto por Yiengpruksawan⁶ en 1991. El estadio I corresponde a la enfermedad localizada (estadio IA: tumor < 2 cm; estadio IB: tumor > 2 cm), el estadio II a la afectación ganglionar regional, y el estadio III a la enfermedad metastásica. El pronóstico depende, fundamentalmente, del estadio tumoral, por lo que el diagnóstico precoz y el correcto estadije son las formas más eficaces de aumentar las tasas de supervivencia. Otros factores de mal pronóstico son la edad avanzada (> 65 años), el sexo masculino, la localización en el tronco, la inmunosupresión y la existencia de una segunda neoplasia³.

El diagnóstico del CCM es, en la mayor parte de las veces, histológico, ya que su aspecto clínico no permite diferenciarlo de otros tipos de tumores cutáneos⁷. El estudio inmunohistoquímico es fundamental para

realizar el diagnóstico diferencial con otros tumores cutáneos de células pequeñas, especialmente con la metástasis del carcinoma pulmonar *oat cell*.

El estudio de extensión debe incluir una exploración física detallada, una analítica básica y pruebas de imagen para descartar metástasis o carcinoma pulmonar de células pequeñas. Actualmente se prefiere la TC a la radiología convencional, ya que es mucho más sensible y específica. Hay estudios anecdóticos que avalan la utilidad de la PET, tanto en el estadije inicial, como en el seguimiento^{8,9} y, probablemente, en un futuro cercano, sustituya o complementa a la TC en el estudio de extensión del CCM y de otras neoplasias cutáneas. En nuestro paciente, la PET fue una prueba fundamental para poder diferenciar la afectación ganglionar por carcinoma neuroendocrino (intensa captación de radionucleido) de la afectación leucémica (escasa captación isotópica), permitiendo el abordaje quirúrgico locorregional más adecuado. De igual manera, la PET será fundamental en el seguimiento para diagnosticar de forma precoz las posibles recidivas ganglionares.

El protocolo terapéutico del CCM no está claramente definido ni consensuado, debido a la escasa incidencia de esta neoplasia, y a la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que comparen las distintas modalidades terapéuticas y establezcan el valor real de la cirugía micrográfica de Mohs¹⁰, la BGC¹¹, la radioterapia¹² y de los distintos regímenes de quimioterapia¹³. En la tabla 1 se resumen las opciones terapéuticas según el estadio de Yiengpruksawan⁶.

TABLA 1. ESQUEMA TERAPÉUTICO SEGÚN ESTADIO

Estadio I (enfermedad localizada)	Extirpación 2-3 cm margen/Mohs RT coadyuvante Ganglio centinela
Estadio II (afectación ganglionar)	Extirpación 2-3 cm margen/Mohs Linfadenectomía RT coadyuvante
Estadio III (metástasis a distancia)	QT RT

RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105:107-10.
2. Voog E, Blay JY. Le carcinoma à cellules de Merkel: diagnostic, traitement de la maladie locorégionale et de la maladie en phase métastatique. *Bull Cancer.* 1999;86:625-9.
3. Bertó J, Cuenca A, Díaz-Martínez B, Peña ML, Ruiz-Fernández P, Sánchez de Paz F. Carcinoma de células de Merkel. Estudio de cinco casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:106-10.
4. Ziprin P, Smith S, Salerno G, Rosin RD. Two cases of Merkel cell tumour arising in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* 2000;142:525-8.
5. Quaglino D, Di Leonardo G, Lalli G, et al. Association between chronic lymphocytic leukaemia and secondary tumours: Inusual occurrence of a neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1997;1:11-6.
6. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg.* 1991;126:1514-9.
7. Paradela S, Peña C, Fernández-Jorge B, et al. Carcinoma de células de Merkel. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:553-9.
8. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, Funk GF, Graham MM, Buatti JM. Merkel cell carcinoma: two case reports focusing on the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in staging and surveillance. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:205-10.
9. Wong CO, Pham AN, Dworkin HJ. F-18 FDG Accumulation in an Octreotide Negative Merkel Cell Tumor. *Clin Positron Imaging.* 2000;3:71-3.
10. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg.* 1997;23:929-33.
11. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Randall KR, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2002;28:113-7.
12. Wilson LD, Gruber SB. Merkel cell carcinoma and the controversial role of adjuvant radiation therapy: clinical choices in the absence of statistical evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:435-7.
13. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999;85:2589-95.