

Carcinoma de células de Merkel estadio III

Emilia Cohen Sabban¹, Jorgelina Lacassagne¹, Nélica Pietropaolo¹, Yanina Mohr¹,
Bettina Rigo¹, Dolores Wright¹, Daniel Debonis², Graciela Fernández Blanco³,
Leonardo Paz⁴ y Horacio Cabo⁵

RESUMEN: El carcinoma de células de Merkel es un tumor de origen neuroendócrino, de baja incidencia y evolución fatal. Su alto potencial de agresividad hace que su reconocimiento temprano sea un factor pronóstico importante.

Lamentablemente, muchas veces se lo confunde con metástasis cutáneas de carcinomas anaplásicos. Hoy en día, gracias a la inmunohistoquímica se ha avanzado mucho en este punto.

Alrededor de este tumor existe una amplia red de sinonimias, diversas teorías sobre su origen, e incluso dudas acerca de las células de Merkel propiamente dichas, que no hacen más que plasmar la confusión que circunda al mismo.

Presentamos un caso de un paciente de sexo masculino de 79 años de edad que fallece en nuestro servicio en su primera internación. Al examen físico cutáneo presentaba múltiples tumores, algunos de color eritematovioláceo y otros más azulados, de superficie lisa con telangiectasias y consistencia duropétreo, localizados en tronco, abdomen, cuello y miembros inferiores. Se le realiza autopsia, confirmando como diagnóstico de su muerte tumor de células de Merkel estadio III. Como antecedente el paciente tenía una cicatriz en muslo izquierdo por una extirpación de un carcinoma de células de Merkel 4 años antes, en otra institución.

Palabras clave: merkeloma - carcinoma de células de Merkel - tumor cutáneo neuroendócrino.

SUMMARY: Merkel cell carcinoma is a tumor of neuroendocrine origin, low incidence and fatal evolution. Its high metastatic potential makes early recognition an important prognostic factor. It is often confused with cutaneous metastases of anaplastic carcinomas. Immunohistochemistry has provided an advanced tool for diagnosis.

A wide network of synonyms exists around this lesion. There are diverse theories about its origin, and even doubts about the Merkel cells themselves. All these factors add to the confusion that surrounds this tumor.

A 79-year-old male patient presented multiple tumors, some with an erythematous-violaceous color and others with a bluish hue, with a smooth telangiectatic surface and rock-hard consistency, distributed on the inferior trunk, abdomen, neck and lower limbs. The diagnosis of Merkel cell carcinoma stage III was confirmed by autopsy. Four years prior to his consult in our dermatology department, a Merkel cell carcinoma has been excised from his left thigh in another institution.

Key words: merkeloma - Merkel cell carcinoma - neuroendocrine carcinoma of the skin.

Arch. Argent. Dermatol. 57:95-101, 2007

INTRODUCCION

El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un tumor cutáneo maligno de origen neuroendócrino, de baja incidencia y evolución fatal en un tercio de los casos aproximadamente.

Servicio de Dermatología. Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. Buenos Aires.

¹ Médicos de Planta.

² Jefe División Cirugía Hospital de Clínicas José de San Martín.

³ Jefa de Servicio Dermatología Hospital Tornú.

⁴ Médico de Planta Servicio Patología.

⁵ Jefe de Servicio.

Fue descrito por Toker en 1972 con el nombre de carcinoma trabecular, cuyo diagnóstico se confunde con metástasis cutáneas de carcinomas viscerales anaplásicos. La sospecha de su aparición primariamente en la dermis se basó, en aquel momento, en la formación de cavidades a través de mecanismos como el secuestro de fibras colágenas y su posterior degeneración¹.

La amplia variedad de sinonimias que fue recibiendo a largo del tiempo no hace más que plasmar la confusión que esta malignidad ha generado en cuanto a su origen; no podemos dejar de mencionar "neoplasma cutáneo de células de Merkel"; "carcinoma primitivo de la piel de células pequeñas"; "carcinoma neuroendócrino primario de la piel"; "carcinoma indiferenciado prima-

Recibido: 19-4-2007.

Aceptado para publicación: 24-4-2007.

rio de la piel"; "carcinoma cutáneo primitivo de células pequeñas con diferenciación neuroendócrina"; "carcinoma endócrino de la piel"; "apudoma cutáneo", etc. Los términos "carcinoma cutáneo primario de células pequeñas" y "carcinoma extrapulmonar de la piel" hacen referencia a su parecido con el carcinoma de células pequeñas de pulmón, uno de sus diagnósticos diferenciales².

Clínica e histológicamente presenta diferentes patrones, pero con el avance de diferentes técnicas cada día su reconocimiento es más precoz.

Para su diagnóstico es de fundamental importancia tanto el estudio ultraestructural como la inmunohistoquímica. En el primero se demuestra la presencia de gránulos neurosecretorios dentro del citoplasma de las células tumorales, mientras que con la inmunohistoquímica se confirma el origen celular con la positividad de citoqueratina 20 (CK20), neurofilamentos (Nf) y cromogranina (CR).

Para el diagnóstico diferencial con melanoma, la proteína S100 es negativa; con respecto a las metástasis de carcinoma de células pequeñas de pulmón, el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1) es de gran ayuda.

La extirpación quirúrgica con amplio margen, aproximadamente 2-3 cm, es el tratamiento indicado para lesiones tempranas. En los últimos años se ha considerado la cirugía de Mohs como una alternativa para conservar tejido. Si hay agrandamiento ganglionar evidente, sitio más frecuente de metástasis, el vaciamiento es imperativo. Si clínicamente las adenopatías son negativas, la técnica del ganglio centinela es útil para evitar vaciamientos ganglionares profilácticos y sus complicaciones como el linfedema.

No se sabe si el vaciamiento ganglionar profiláctico y/o la terapia radiante o el tratamiento adyuvante con radioterapia o quimioterapia, aumentan o no la sobrevida, pero sin duda disminuyen la recurrencia local.

Aún es controvertida la utilidad de la quimioterapia³.

CASO CLINICO

La historia clínica de este paciente se desarrolló en varios hospitales, hasta llegar al Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari donde fallece.

Varón de 79 años, con antecedentes personales de tabaquismo severo, HTA, bloqueo aurículo ventricular de 1º grado, hipertrofia prostática benigna, colecistectomía, hernioplastia inguinal bilateral, by pass fémoro poplíteo derecho con VCI + simpatectomía (1990), by pass fémoro poplíteo izquierdo con prótesis de goretex (1991), cirugía de reemplazo de aneurisma de aorta abdominal con prótesis de goretex (1992



Fig. 1: Tumores múltiples eritematovioláceos en tronco.



Fig. 2: Lesión en región clavicular izquierda en la parte superior. En la parte inferior se observa la cicatriz de la cirugía previa y un tumor recidivado a nivel del MI izquierdo.



Fig. 3: Lesiones ulceradas en las extremidades.

- Hospital Italiano).

Antecedentes de enfermedad actual: resección de tumor de células de Merkel en pierna izquierda, con injerto cutáneo (2000 Hospital Tornú).

Primera internación en el Hospital de Clínicas José de San Martín (22/10/02 –30/10/02) por disnea; se interpreta el cuadro como insuficiencia cardíaca, mejora con balance negativo.

Al examen clínico presentaba tres adenopatías inguinales del lado izquierdo y en el borde inferior de la cicatriz del injerto un nódulo irregular de 3x4x4 cm de diámetro. Solicitan interconsulta con Servicio de Oncología, quienes realizan una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de ganglio y tumor, con sospecha de recidiva tumoral y metástasis. Con citología positiva de la PAAF de ambas muestras, tumor y ganglio, se procede a una segunda internación en Hospital de Clínicas José de San Martín (8/11/02 - 14/12/02), para resección quirúrgica y vaciamiento ganglionar con injerto cutáneo. Evoluciona con infección de la herida quirúrgica y rechazo parcial del injerto. Cumple 15 días de antibióticos con vancomicina e imipenem por aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) en cultivos, y ante la mejoría sintomática es dado de alta. En seguimiento por consultorios externos, donde periódicamente se sometía a toilettes quirúrgicas y curaciones, presenta recidiva de infección local por lo que cumple tratamiento con trimetoprima sulfametoxazol - amoxicilina por seis semanas sin mejoría.

Se decide su tercera internación (12/05/03 - 26/05/03) y se le indica tratamiento con vancomicina por 14 días con mejoría sintomática. Es seguido por consultorios externos hasta el 2/06/03. En septiembre del mismo año consultó por la aparición de múltiples tumoraciones en tronco y abdomen.

La siguiente consulta la realiza en el Instituto de Investigaciones Médicas el 30/03/04, donde se interna por síncope, con anemia e hiponatremia; alteración del ritmo evacuatorio con dolor anal y retención urinaria aguda por lo cual se le coloca una sonda vesical y se le indican bloqueantes α . Evoluciona con hipotensión y signos de deshidratación que luego mejoran mediante expansiones con cristaloides y transfusión de glóbulos rojos. Ante la buena evolución se suspenden los bloqueantes α y se rota a amiodarona. Es sometido a tomografías de tórax, abdomen y pelvis.

Al examen físico cutáneo presentaba múltiples tumores, algunos de color eritematovioláceo y otros más azulados, de superficie lisa con telangiectasias y consistencia duropétreas, localizados en tronco, abdomen, cuello y miembros inferiores (Figs. 1 y 2).

En algunas lesiones, como las de los miembros superiores e inferiores y una del tronco, la evolución fue claramente hacia la ulceración (Fig. 3).

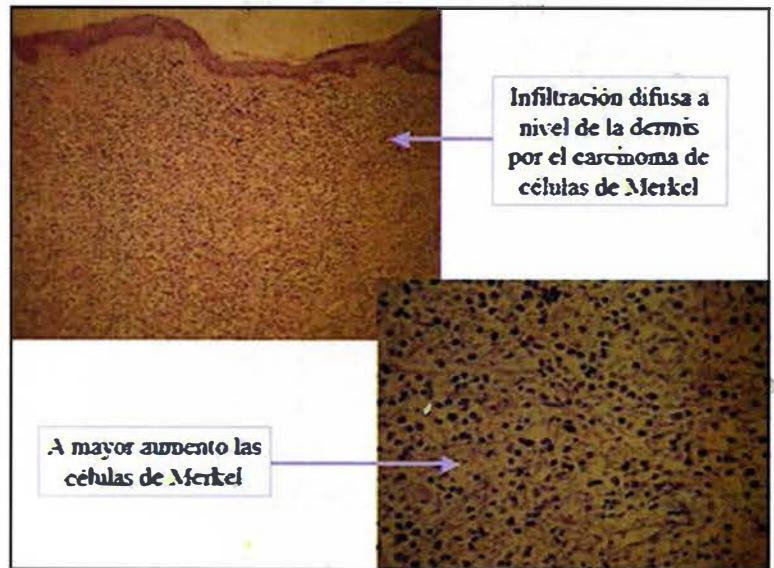


Fig. 4: A menor aumento infiltración difusa de la dermis. A mayor aumento las células de Merkel.

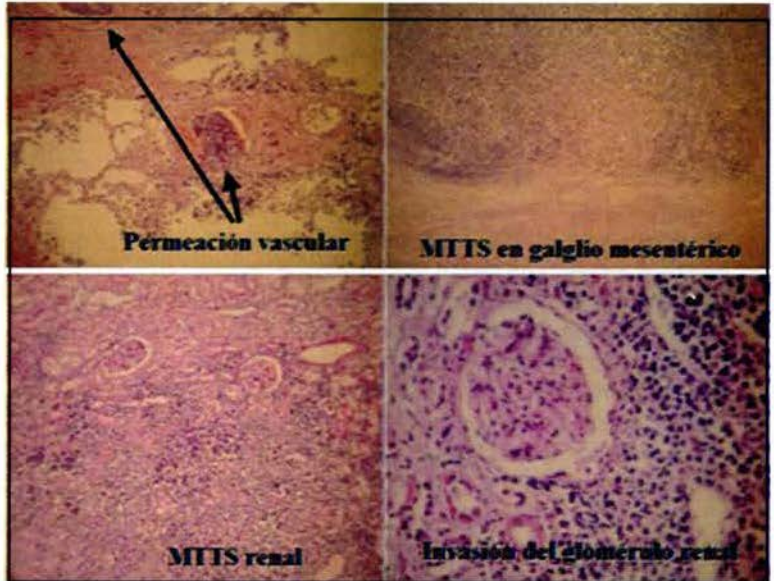


Fig. 5: Metástasis por permeación vascular. Invasión de ganglios mesentéricos y riñón.

El 2/04/04 se le realiza una rectoscopia, donde a partir de los 5 a 15 cm se observan varias profusiones de aparente origen extrarrectal con mucosa conservada. El 7/04/04 se le realiza una fibrocolonoscopia que evidencia a partir de los 5 cm del margen anal y hasta los 25 cm la mucosa edematosa, friable, con úlceras superficiales. Se arriba a la conclusión de que el paciente era portador de una lesión mucosa infiltrante rectosigmoidea.

El 12/04 /04 el paciente presenta un paro cardiorespiratorio y fallece. Se realiza autopsia.

El informe de la misma (Dr. Paz L. A 3294) reveló la presencia de estadio III de MCC con compromiso de piel, testículo y médula ósea. La lesión primitiva de miembro inferior izquierdo presentaba metástasis en ganglios linfáticos.

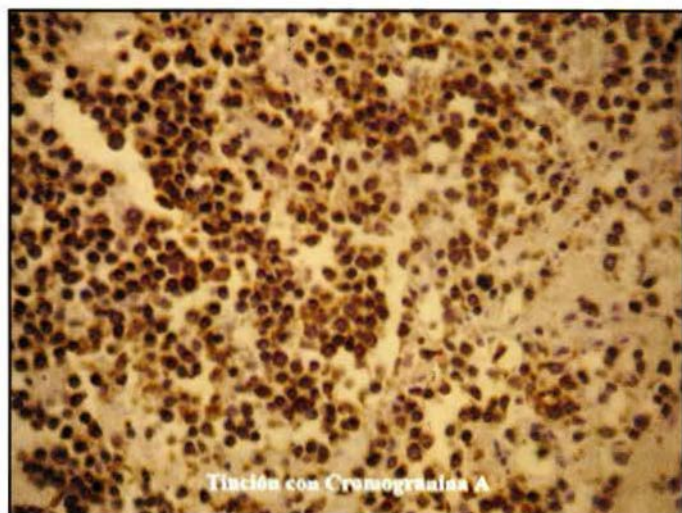


Fig. 6: Tinción con cromogranina A positiva.

cos abdomino-pelvianos, retroperitoneales, cervicales, torácicos paratraqueales (Figs. 4, 5 y 6). También se constató infiltración extrínseca de vejiga, colon, intestino delgado, estómago con úlcera gástrica y peritoneo.

DISCUSION

El carcinoma de células de Merkel es un tumor de origen neuroendócrino, de comportamiento muy agresivo.

Las células de Merkel se originan de la cresta neural, asientan en la capa basal epidérmica, alrededor del epitelio folicular y aquellas áreas de la mucosa que derivan del ectodermo, con una densidad de 5-100 cel/mm² y una disposición aislada o en agregados.

Posee un núcleo lobulado, mitocondrias y aparato de Golgi, de donde provienen sus densos gránulos intracitoplasmáticos que son fácilmente identificables tanto a nivel ultraestructural como por inmunohistoquímica⁴.

Son consideradas mecanorreceptores de adaptación lenta, transmiten información no sólo táctil sino también la relacionada con la motilidad del pelo⁵.

El origen del MCC fue cuestionado por 2 motivos:

- 1) ¿Por qué es un tumor dérmico si las células de donde provienen son epidérmicas?; recientemente esto ha quedado refutado por la publicación de casos de MCC sólo intraepiteliales sin componente dérmico, así como tumores dérmicos con diseminación intraepitelial.
- 2) Las células de Merkel no expresan neurofilamentos, mientras que las del MCC lo hacen en forma variable; sin embargo con la utilización de técnicas de inmunofluorescencia, también se han detectado en las células normales⁶.

En la revisión de 11 casos realizada por Acebo y cols. observaron que en su patogénesis participan la edad avanzada, la inmunosupresión y la exposición solar, por

lo que la localización tumoral más frecuente es en áreas expuestas al sol de cabeza y cuello y las extremidades. Mantiene una estrecha relación con otras lesiones asociadas a la exposición solar, ya sea premalignas como las queratosis actínicas, o malignas como el carcinoma basocelular y espinocelular³.

Sin embargo, en pacientes transplantados y pacientes HIV+, que constituyen una población de mayor riesgo, así como en aquellos inmunosuprimidos por la presencia de malignidades hematológicas, se presenta a edades más tempranas, tiene una conducta más agresiva aún y la localización del tumor puede estar sólo confinada a los ganglios linfáticos y clínicamente aparecer como linfadenopatías sin evidencia de tumor primario en piel⁷.

Para algunos predomina ligeramente en hombres (1.5:1) y es más frecuente en los caucásicos, siendo extremadamente raro en la raza negra; mientras que para otros no tiene predilección por sexo o raza.

Clínicamente puede corresponder a un nódulo sobrelevado solitario o placa de consistencia duroelástica y color eritematovioláceo con telangiectasias; si la infiltración es en la dermis profunda e hipodermis adquiere el aspecto de placa indurada color piel, sugestiva más de una metástasis cutánea que de un tumor maligno primario de la piel^{3,6}.

Existen formas de presentación inusuales del tumor primario, ya sea por la clínica, la edad de presentación o por la localización, que incluyen una pequeña erosión cubierta de una costra sobre la nariz, un nódulo en la región inguinal, tejido de granulación en el pie de un adolescente, etc.⁹.

Microscópicamente es un tumor dérmico que infiltra hacia la hipodermis compuesto por un gran número de pequeñas células oscuras. La epidermis suprayacente es completamente normal o puede estar ulcerada por compresión.

Las características citológicas son escaso citoplasma, núcleo redondo con cromatina granular y múltiples nucleolos. Hay figuras mitóticas y núcleos fragmentados (cuerpos apoptóticos). En el estroma tumoral puede haber neoangiogénesis¹⁰.

Gould y cols. proponen 3 patrones arquitecturales: * células intermedias, es el más común, * células pequeñas y * trabecular, que a pesar de haberle acuñado el nombre a la neoplasia y corresponder al tipo descrito por Tocker, sólo se presenta en menos del 25% de los casos y describe la disposición en cordones y estructuras seudoglandulares de la células neoplásicas⁶.

Es interesante la diversidad histológica que puede presentar el MCC planteada por H. Hattori en su caso, donde observó la coexistencia de focos separados de células pequeñas e intermedias de morfología neuroendócrina así como también células escamosas y diferenciación a anexos cutáneos en una misma lesión. Su con-

clusión es que se debe tener cuidado en la interpretación de los resultados de las inmunomarcaciones debido a que cada tipo celular tiene su perfil propio¹¹.

A la microscopía electrónica se observan numerosos gránulos densos de 80-120 nm, periféricamente ubicados dentro del citoplasma y cuerpos fibrosos paranucleares, que no son más que un aglomerado de filamentos intermedios. El tamaño de los gránulos neuroendócrinos permite la diferenciación con tumores carcinoides que los tienen más grandes y con el carcinoma de células pequeñas de pulmón donde son menores. La localización paranuclear de bandas de filamentos lo distingue de otros tumores neuroendócrinos.

Con la inmunohistoquímica expresa tanto marcadores epiteliales como neuroendócrinos. Dentro de los primeros están las citoqueratinas, sobre todo las de bajo peso molecular (CK 8, 18 y 20), que alcanzan una sensibilidad de más del 90%, y el antígeno de membrana epitelial; dentro de los segundos, enolasa neuroespecífica (NSE) presente en el 60-100% de los MCC, cromogranina A (CGA 33-80%) y sinaptofisina (alrededor del 50%)⁸. Recientemente se han descrito 2 marcadores más: la cromogranina B y secretogranina II, también de la familia de las cromograninas, que sirve como segunda línea de inmunomarcación en el caso de que la cromogranina A haya dado negativa.

El MCC es negativo a la proteína S100 y el factor de transcripción tiroideo 1 que es una proteína nuclear que marca específicamente células pequeñas de tumores de origen pulmonar. Por otro lado, el carcinoma de células pequeñas de pulmón es negativo a la CK 20¹².

El marcador más sensible y específico del carcinoma de células de Merkel es la citoqueratina 20, cuya positividad se observa como puntos perinucleares.

Si bien las metástasis en ganglios linfáticos aumentados de tamaño son fácilmente detectables con hematoxilina y eosina (H y E), la CK 20 ha demostrado utilidad para la detección de células aisladas y pequeños agregados de micrometástasis de MCC que son difíciles de diferenciar del infiltrado linfocitario acompañante. Asimismo, para la detección de micrometástasis ganglionares en pacientes con adenopatías clínicamente negativas, se recurre con éxito a la técnica del ganglio centinela.

Su y cols. detectaron en su revisión retrospectiva de pacientes con MCC que en biopsias de ganglio centinela libres de tumor con H y E, resultaron por el contrario positivos con la inmunomarcación en una proporción de 5 de 23 y 4 de 10 en las series estudiadas. A partir de esto los autores realizan, en la actualidad, en todos los MCC primarios, H y E y CK 20 y si ésta no es fuertemente positiva y si las dudas persisten, recurren a la batería panCK, Nf, CGA. Para las muestras obtenidas del mapeo de ganglio centinela negativas a la H y E también le realizan CK 20 en búsqueda de micrometástasis¹³.

En 1/3 de los pacientes se han descrito anomalías

cromosómicas, siendo algunas de las más frecuentes la pérdida total del Cr10 o parte de su brazo largo; pérdida del carácter heterocigota del Cr 1p; trisomía del Cr 6 y otras alteraciones de los cromosomas 11 y 12⁸.

En su carcinogénesis también se describieron aberraciones en oncogenes y genes oncosupresores, por ejemplo el MCC expresa el oncogen bcl-2 cuya función es antiapoptótica; mutaciones de la p53 supresora de tumores halladas en el 20% de los MCC aparentemente intervendrían en los estadios iniciales o en la progresión tumoral⁶.

Brady y cols. sugieren un algoritmo de estudio en pacientes con MCC. Aquellos que consultan con lesión clínica localizada y examen físico normal se les debe pedir una Rx tórax, hemograma y hepatograma. En el caso de encontrar anomalías a este nivel, profundizar con tomografía computada y RNM de cabeza, tórax, abdomen y pelvis. Si la fosfatasa alcalina (FAL) está aumentada hacer un rastreo óseo¹².

Son factores clínicos e histológicos de peor pronóstico:

1. Tamaño tumoral > 2 cm.
2. Sexo masculino, edad < 60 años.
3. Localización tumoral en cabeza y cuello.
4. Tamaño celular pequeño.
5. Alto índice mitótico.
6. Metástasis ganglionares y sistémicas (estadio avanzado).

La expresión del bcl-2 y la p53 no se correlacionan con la sobrevida.

Las recurrencias se presentan generalmente dentro de los 2 primeros años, por lo cual es deber del médico hacer un seguimiento periódico durante este lapso⁸.

Thai y cols. en el 2000 propusieron un sistema de estadificación:

- I tumor primario solamente
 - la tamaño < 2 cm
 - lb tamaño > 2 cm
- II ganglio regional
- III más allá del ganglio regional y/o enfermedad a distancia, siendo los sitios más frecuentes piel, hígado, pulmón, huesos y cerebro¹⁴.

Posteriormente, el "American Joint Committee on Cancer" clasificó a los pacientes portadores de MCC en 3 categorías: I tumor localizado; II locoregional y III metástasis a distancia¹⁵.

Por lo, tanto ante la sospecha de MCC el diagnóstico debería incluir:

1. Examen clínico corporal completo del tegumento en busca de MCC y otras neoplasias, palpación de ganglios linfáticos, hígado y bazo.
2. Laboratorio con hemograma completo, eritrosedimentación, función hepática y láctico deshidrogenasa (LDH).
3. Estudios por imágenes: Rx tórax, ecografía abdominal y de la región ganglionar. La tomografía compu-

tada sólo está indicada en caso de tumores de alto riesgo y/o sospecha clínica de metástasis¹⁶. Recientemente se ha descrito una técnica que capta el receptor de somatostatina mediante la inyección de un análogo de somatostatina EV radiosensible, para la detección de MCC y sus metástasis. Existen 5 subtipos de dichos receptores, de los cuales el 2 sería el que expresarían la mayoría de los tumores neuroendócrinos. La técnica de todos modos aún no resulta del todo confiable, ni reemplaza los métodos convencionales de diagnóstico¹⁷.

4. Técnica del ganglio centinela para diagnóstico y estadificación, tanto para biopsia como para la inmunohistoquímica con CK20. Gupta y cols. realizaron un meta-análisis para determinar la utilidad de la biopsia del ganglio centinela (BGC) y la tomografía computada en la evaluación inicial y tratamiento de pacientes con MCC. Los autores refieren que la BGC logró detectar diseminación del MCC en 1/3 de los pacientes que habían sido subestadificados clínica y radiológicamente y por lo tanto no habían recibido tratamiento del lecho ganglionar comprometido. Reconocen, de este modo, la importancia de esta técnica y sugieren su utilización de rutina tanto para el pronóstico como para el tratamiento¹⁸.

La historia natural de los MCC se caracteriza por un curso clínico agresivo con un alto índice de recurrencias locales que oscila entre el 12-50% (25%); las metástasis linfáticas regionales del 17-76% (52%), metástasis a distancia 12-50% (34%), índice de mortalidad 20-55% (34%).

La sobrevida a los 5 años para los MCC empeora con el estadio siendo del 88% para el estadio I, 48% para el II y 0% para el estadio III o enfermedad sistémica, considerada fatal y cuya sobrevida media se estima en 5 meses una vez diagnosticada la enfermedad a distancia¹².

En cuanto a la sobrevida estimada una vez hecho el diagnóstico, fue de 97 meses para el estadio I y 15 meses para el estadio II.

El tratamiento del MCC se basa en la excisión quirúrgica del tumor primario con amplio margen (2-3 cm), junto con la resección de los ganglios linfáticos regionales que fueran palpables.

Al ser un tumor radiosensible se ha considerado a la radioterapia una opción terapéutica como adyuvante a la cirugía del tumor primario, con 50-60 Gy, tanto en el área tumoral como de los ganglios linfáticos regionales⁸. En un meta-análisis realizado en el corriente año por Lewis y cols. concluyen que la combinación terapéutica de cirugía con radioterapia adyuvante demostró una significativa reducción de la recurrencia local y regional de MCC vs. la cirugía sola¹⁹.

Se ha recurrido también a la cirugía micrográfica de Mohs como una alternativa válida, en especial en sitios

anatómicos difíciles de aplicar un amplio margen quirúrgico como ser el rostro. En este mismo estudio de 45 casos de MCC con cirugía micrográfica de Mohs con y sin tratamiento adyuvante con radioterapia, no se pudo comprobar la utilidad de esta combinación²⁰.

En un estudio de cohorte realizado en Australia se logró descender el índice de recurrencia local con la radioterapia, inmediatamente después de la cirugía del 100% de 38 pacientes que no la habían recibido, al 30% de 34 pacientes que sí lo habían hecho. Más aún, se observó un aumento del tiempo medio de recurrencia de 5,5 meses para pacientes con cirugía sola a 16,5 meses para aquellos con cirugía más radioterapia.

Dos estudios posteriores, uno de Alemania y otro de EEUU, concluyeron que se puede alcanzar el completo control locoregional del carcinoma de células de Merkel cuando se indica radioterapia postoperatoria inmediata en el sitio de localización del tumor primario²¹. Aún con todos estos datos disponibles, su rol en el tratamiento del MCC no está sustentado debido a la carencia de ensayos clínicos prospectivos randomizados y controlados que evalúen sus riesgos y beneficios con significado estadístico²².

La utilidad de la quimioterapia es controvertida también y sólo está indicada como tratamiento paliativo en casos de enfermedad avanzada.

En los últimos años se publicaron algunos artículos que hablan del uso de un inhibidor competitivo del receptor de tirosin-quinasa de transmembrana, imatinib mesilato, en carcinomas de pulmón, gástrico y leucemia mieloide aguda vinculadas al receptor KIT que expresan el antígeno CD117 como el MCC, a partir de lo cual algunos autores lo considerarían una opción terapéutica²³.

Un fenómeno interesante es el recientemente publicado por Gass y cols. en Gran Bretaña en relación a la mayor incidencia de múltiples malignidades en pacientes con MCC. Ellos estudiaron 21 pacientes con MCC, de los cuales 14 presentaron un segundo tumor maligno primario y en 3 hallaron tres o más malignidades primarias. El diagnóstico fue anterior, simultáneo o posterior al de MCC y los tumores malignos fueron: cáncer de colon, de mama, neoplasias hematológicas, linfoma, melanoma, carcinoma basocelular y espinocelular. Los autores concluyen que el control de los pacientes con MCC no se debe ajustar solamente a este tumor sino orientarse también a la búsqueda de otras neoplasias²⁴.

Para finalizar, el caso clínico que hemos considerado nos muestra la agresividad del tumor que a poco tiempo de su resección tuvo recidiva local y adenopatías y luego prosiguió su diseminación tanto ganglionar como en múltiples órganos de la economía según la autopsia. También debemos considerar el daño que este tumor le ha producido al paciente por compromiso extrínseco de diferentes órganos, hecho no menos importante, dado que lo llevó a la descompensación irreversible y fatal.

BIBLIOGRAFIA

1. Toker, C.: Trabecular Carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 107-110.
2. Pietropaolo, N.; Cabrera, H.; Sánchez, G.; Lombardo, D.: Merkeloma: a propósito de una observación con estudio ultraestructural. *Arch Argent Dermatol* 1987; 37: 97-103.
3. Acebo, E.; Vidaurrazaga, N.; Varas, C. et al: Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Vener* 2005; 19: 546-551.
4. Saadi, M.E; Alarcón, B.; Abeldaño, A.; Brea, P.; Kien, M.C.; Chouela, E.: Carcinoma de células de Merkel. *Dermatol Argent* 2002; 8: 218-222.
5. Chouela, E.; Echeverría, C. ; González, P.; González, A.; Casas, G.; Stengel, F.M.: Tumor pre-esternal. Carcinoma de células de Merkel. *Arch Argent Dermatol* 2005; 55: 123-126.
6. Krasagakis, K.; Tosca, A.D.: Overview of Merkel cell carcinoma and recent advances in research. *Int J Dermatol* 2003; 42: 669-676.
7. Calza, L.; Beltrami, C.; Manfredi, R.; Colangeli, V.; Freo, E.; Chiodo, F.: Merkel cell carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002; 146: 895-898.
8. Akhtar, S.; Oza, K.K.; Wright, J.: Merkel cell carcinoma: Report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 755-767.
9. Chiarelli, T.G.; Grant-Kels, J.M.; Sporn, J.R.; Lezuke, W.N.; Whalen, J.D.: Unusual presentation of a Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 366-370.
10. Caserio, G.; Martín, C. ; Ingratta, S.M.: Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso. *Arch Argent Dermatol* 2000; 50: 259-263.
11. Hattori, H.: Merkel cell carcinoma composed of small, intermediate and squamous cell foci showing mutually exclusive expression of neuroendocrine markers and cytokeratin 20. *Br J Dermatol* 2003; 148: 183-185.
12. Brady, M.S.: Current management of patients with Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Surg* 2004; 30: 321-325.
13. Su, L.D.; Lowe, L.; Bradford, C.R.; Yahanda, A.I.; Johnson, T.M.; Sondak, V.K.: Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 661-666.
14. Tai, P.T.H.; Yu, E.; Tonita, J.; Gilchrist, J.: Merkel cell carcinoma of the skin. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 186-195.
15. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging manual*. New York, NY: Springer; 2002.
16. Ratner, D.; Nelson, B.R.; Brown, M.D.; Johnson, T.M.: Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 143-156.
17. Durani, B.K.; Klein, A.; Henze, M.; Haberkorn, U.; Hartschuh, W.: Somatostatin analogue scintigraphy in Merkel cell tumours. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1135-1140.
18. Gupta, S.G.; Wang, L.C.; Peñas, P.F.; Gellenthin, M.; Le, S.J.; Nghiem, P.: 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: 685-690.
19. Lewis, K.G.; Weinstock, M.A.; Weaver, A.L.; Otley, C.C.: Adjuvant Local Irradiation for Merkel Cell Carcinoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 693-700 .
20. Boyer, J.D.; Zitelli, J.A.; Brodland, D.J.; D'Angelo, G.: Local control of primary Merkel cell carcinoma: Review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 885-892.
21. Herbst, A.; Haynes, H.A.; Nghiem, P. : The Standard of care for Merkel Cell Carcinoma should include adjuvant radiation and lymph node surgery. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 640-642.
22. Wilson, L.D; Gruber, S.B.: 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: 435-437.
23. Strong, S.; Shalders, K.; Carr, R.; Snead, D.R.J.: KIT receptor (CD 117) expression in Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 384-385.
24. Gass, J.K.; Chan, S.K.; Rytina, E.; Burrows, N.P.: Multiple malignancies associated with Merkel cell tumours. *Br J Dermatol* 2006; 155 (supl 1): 14.

Dirección postal:
E. Cohen Sabban
Arenales 1424. 1º C
1061 Buenos Aires