

CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL CON METASTASIS CUTANEAS Y GANGLIONARES

D.E., H.C. 95 192: Sexo masculino, 79 años. Fecha de ingreso (última) 30/03/2004; Fecha de defunción: 12/04/2004. A. No. 3294.

En el año 2002 se realizó exéresis de tumoración en región inguinal izquierda con diagnóstico de melanoma, que meses más tarde recidivó localmente, realizándose nueva exéresis con injerto de piel y vaciamiento ganglionar inguinal, siendo el diagnóstico histológico el de carcinoma de Merkel. En septiembre del 2003 consultó por la aparición de múltiples tumoraciones subcutáneas en tronco y miembros (Fig. 1). En febrero del 2004 presentó alteración del ritmo evacuatorio, dolor anal y retención urinaria aguda por lo que se le colocó una sonda vesical y se medicó con bloqueantes alfa. Se realizan tomografías de tórax, abdomen y pelvis (12/03/2004), donde se observó el aumento de la glándula prostática, infiltración del recto, compresión de la ampolla rectal e hidronefrosis bilateral. El motivo de su internación fue episodio sincopal. Otros antecedentes: hipertensión arterial, ex tabaquista de 50 paquetes año, bloqueo aurículo-ventricular de 1^{er} grado, aneurisma de aorta abdominal, *by-pass* aorto-femoral con prótesis, colecistectomía y hernioplastia inguinal bilateral. Al ingreso se constata, PA 80/60, FR 16, FC 56 pm. Mucosas pálidas, líquido extra-celular disminuido. Tumoraciones durópétreas subcutáneas de tamaño variable, en abdomen, cuello, miembros inferiores. Ruidos cardíacos hipofónicos, silencios libres, pulsos disminuidos en miembros inferiores, soplo carotídeo izquierdo y femoral bilateral, buena perfusión periférica. Auscultación de tórax sin particularidades. Abdomen blando, depresible e indoloro con ruidos hidroaéreos. Orientado en tiempo y espacio, reflejos osteotendinosos disminuidos en miembros inferiores, sensibilidad profunda disminuida. Fondo de ojo: s/p. Tacto rectal: induración de pared posterior. Laboratorio de Ingreso: Hto. 21%, VCM 87, Plaquetas 181000, GB 3700, Glucemia 0.91 ionograma 115/5.3/88, Urea 1.05, Ca⁺⁺ 4.40, Fósforo 4.7, GOT 16, GPT 5, FAL 129, GGT 28, PO₂ 95, PCO₂ 28, pH 7.38, HCO₃ 16, FiO₂ 0.21, a/A 0.80, sat. 96%, láctico 0.8, GAP 11, Cr 2.82, proteínas totales 5.6, albúmina 3.3, LDH 900 PSA 11 ng/ml. Sedimento urinario: leucocitos 5/c, hematíes 1-3/c, células 3/c, líquido turbio, amarillo, densidad 1020, pH 6. ECG al ingreso que mostraba bloqueo incompleto de rama izquierda, bloqueo aurículo-ventricular de 1^{er} grado y extrasístoles ventriculares frecuentes (bigeminia). Evoluciona con hipotensión y signos de deshidratación, con buena respuesta a la expansión con cristaloides. Se realiza transfusión de glóbulos rojos. Evoluciona normotenso, afebril, con mejoría de la natermia. Se suspenden alfa bloqueantes y se comienza con amidarona. El 02/04/2004 se realiza rectoscopia que informa: a 5 cm y 15 cm se observan protrusiones de aparente compresión extrínseca. Mucosa con petequiado hemorrágico. Impresión diagnóstica: tumores múltiples de origen extrarrectal que podrían correspon-



Fig. 1.— Nódulo cutáneo.

der a adenopatías o cáncer de próstata. El día 07/04/2004 se realiza una fibrocolonoscopia que progresa hasta colon ascendente no logrando visualizar fondo cecal. A partir de los 5 cm del margen anal y hasta los 25 cm, mucosa edematosa, friable, con úlceras superficiales y poco distensible a la insuflación, que se franquea con dificultad. Se toman múltiples biopsias. En sigmoides presencia de *ostium* diverticulares aisladas. Presencia de hemorroides internas. Conclusión: lesión mucosa infiltrativa rectosigmoidea. El día 12/04/2004 presenta paro cardiorrespiratorio y fallece.

Diagnóstico de sala: síncope, metástasis múltiples de tumor de Merkel

Discusión radiológica

Dra. Gabriela Di Paola: En la radiografía de tórax se observa relación cardiorrágica aumentada y aorta elongada y calcificada.

Dr. Ricardo Ré: TAC de 23 de septiembre 2003, presenta dilatación pieloureteral bilateral a predominio derecho. En pelvis se observa ampolla rectal distendida con aire en su interior. Las vesículas seminales impresionan aumentadas de tamaño al igual que la próstata, que presenta bordes ligeramente irregulares. La pared de la ampolla rectal posterior está libre. No tiene adenopatías

retroperitoneales pelvianas ni inguinales. Sin embargo, en la región subcutánea del lado izquierdo se observa imagen que puede corresponder a una adenopatía pequeña. En la TAC de tórax del año 2004, enfisema centrolobulillar y bullas subpleurales en ambos vértices. La silueta cardíaca está aumentada de tamaño en forma global, las estructuras vasculares del mediastino están normales y no se ven adenopatías mediastinales ni axilares. Hay escasa cantidad de líquido pleural bilateral. En TAC de abdomen no encuentro evidencia de lesiones, a excepción de una marcada dilatación proximal de ambos uréteres a predominio de la pelvis renal derecha, con signos de hidronefrosis y disminución de tamaño del parénquima renal. El riñón izquierdo tiene algunas imágenes de alta densidad. No observo adenopatías retroperitoneales. El hallazgo más importante está en la pelvis, donde existe malformación que ocupa la región inferior y posterior de la misma. La ampolla rectal que antes veíamos distendida, ahora se la observa comprimida por efecto de masa y paredes ligeramente engrosadas. Se observa formación de aproximadamente 8 o 9 cm que incluye parte de la próstata. Esta, sin embargo, no parece estar aumentada de tamaño y la grasa perirectal está respetada. La vejiga tiene la pared parcialmente engrosada, una capa de la pared infiltrada en la parte posterior de la vejiga. Estas imágenes se proyectan a través de toda la región posterior de la pelvis.

Discusión clínica

Dr. Roberto D. Freue: En septiembre de 2003 ingresó por un cuadro de abdomen agudo que, por la clínica y la ecografía, se consideró quirúrgico. Se operó y el diagnóstico histológico fue el de colecistitis crónica reagudizada. Además de los antecedentes cardiovasculares ya mencionados, tiene el diagnóstico de una neoplasia de piel en el año 2002 en la región inguinal izquierda, tratado con una resección amplia y con diagnóstico histológico de melanoma. Recidivó localmente a los 3 meses con la aparición de adenopatías inguinales. Se realiza un vaciamiento ganglionar inguinal con injerto de piel. La anatomía patológica de la segunda intervención informa carcinoma de células de Merkel. Consulta por la aparición de una masa inguinal y dolor sacro junto con cambio en el hábito evacuatorio de tres o cuatro meses de duración, asociado a pujos y tenesmo. También refirió síntomas urinarios irritativos y obstructivos, presentando retención urinaria aguda que obligó a la colocación de sonda vesical. Se planteó explorar la región inguinal y realizar cistoscopia. El día 30 de marzo tiene un episodio sincopal en la sala de espera del Instituto y se decide su internación en UTI. La anemia, la hiponatremia hipoosmolar, el deterioro de la función renal y el

uso de drogas hipotensoras son factores contribuyentes para explicar la pluricausalidad del síncope. De todos modos, no podemos descartar el síncope cardiogénico (arrítmico) por sus antecedentes. La anemia fue caracterizada como ferropénica. En base a los hallazgos clínicos, de laboratorio, tomográficos y de la rectoscopia se decide realizar fibrocolonoscopia para descartar lesiones de colon sincrónicas. Estas lesiones justificarían el desarrollo de anemia ferropénica. La hiponatremia se caracterizó como hipoosmolar con líquido extracelular disminuido. La presencia de insuficiencia renal le resta valor a los resultados de la osmolaridad urinaria. No cumple criterios diagnósticos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se la atribuyó a la diarrea que presentó antes y durante la internación y a la insuficiencia renal. Esta fue de difícil caracterización ya que tenía criterios para pensar en mecanismos prerrenales, por la deshidratación secundaria a la diarrea, de causa renal por los antecedentes cardiovasculares del paciente, y post-renal demostrada por la obstrucción de la vía urinaria bilateral. Se corrigió la natremia con aporte de sodio manteniéndose luego en valores normales. Evolucionó con función renal deteriorada pero estable. Fallece súbitamente durante su internación. La evolución del tumor de células de Merkel en este paciente coincide con lo descrito en la literatura. Fue diagnosticado en edad avanzada, inicialmente como melanoma, y su evolución fue desfavorable. Las células de Merkel son células que tienen diferenciación neuroendocrina y que se encuentran en la epidermis. Fueron descritas en 1875 por Friedrich Sigmund Merkel y se cree que son mecanoreceptores. En 1972, C. Toker describió un tumor de piel y lo llamó carcinoma de células trabeculares de piel. En 1978, con la microscopía electrónica se certificó la presencia de gránulos densos, similares a los de los tumores de estirpe neuroendocrina, y en 1980 se acuñó el nombre de carcinoma de células de Merkel. La recurrencia local se da en el 44% de los pacientes. Las lesiones características son placas induradas violáceas o rojizas. Casi en un 95% ocurre en áreas que tienen contacto con el sol, el 53% en la cabeza y en el cuello y el 35% en las extremidades, y son tumores que, además de la recidiva local y el compromiso ganglionar, desarrollan metástasis con frecuencia, siendo tumores altamente agresivos, sólo comparables con el melanoma o los carcinomas de pequeñas células de pulmón. Creo que el paciente tiene un estadio avanzado, un estadio III de un carcinoma de células de Merkel con compromiso subcutáneo, con el compromiso de los órganos pelvianos ya mencionados, y seguramente que en la anatomía patológica vamos a encontrar compromiso de otros órganos. No creo que hallemos otro tumor y que el compromiso del recto, sigma y de la próstata están relacionados con el comportamiento agresivo del tumor.

Dra. Jorgelina Lacasagne: Las zonas más frecuentemente comprometidas son cabeza, cuello y las extremidades. Si bien normalmente es único, están descriptos casos de presentación múltiple. Las metástasis cutáneas son raras. En general, las metástasis suelen ser de pulmón, cerebro, tubo digestivo y otros órganos. Siempre es un tumor sólido y no tiene una clínica característica, por lo que debe diferenciarse de otros tumores de cabeza y cuello como melanoma amelanótico, angiosarcomas, entre otros; en los miembros, también con los sarcomas. Los factores pronósticos son: el tamaño, la localización en cabeza y cuello, presencia o no de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico, compromiso vascular linfático e, histológicamente, el índice mitótico. El tratamiento de elección sigue siendo la cirugía. En estadios avanzados la quimioterapia.

Dr. Norberto R. Lafós: Se palpaba la próstata levemente aumentada de tamaño. Sobre la pared anterior del recto tocaba una masa que no involucraba a la glándula. Por ecografía el peso prostático fue estimado en 40-41 g, el PSA era de 11 ng/ml. En mi opinión no se trata de un cáncer de próstata y creo que la masa estaría relacionada a la enfermedad neoplásica ya diagnosticada.

Dr. Juan B. Palmitano: Se describen en los estudios endoscópicos alteraciones mucosas en sigma y recto como también una compresión extrínseca. Se puede descartar el origen de neoplasia de recto-sigmoides porque habitualmente una masa tan grande, si fuera primario, se vería fácilmente en la rectoscopia. No parece ser de la próstata. Creo que probablemente sean, o adenopatías relacionadas con la cadena linfática que drenan el miembro inferior izquierdo, o metástasis viscerales pero dentro de la pared rectal o del sigmoides y por eso no se ve una lesión endoluminal.

Dr. Oscar Rivero: Creo que es la primera y última vez que vamos a charlar de este tema, puesto que el tumor es particularmente raro. En EE.UU. se dice que la incidencia es de 0.2 por cada 100 000 habitantes. Uno se plantea por qué se produce en determinada población este tumor, se dijo antes que es un tumor de los ancianos. También se observa en transplantados renales, en sida y en inmunocomprometidos en general. Se sabe que tiene lesión del cromosoma 1, y que tiene un anti-oncogen que es la p73 que parece jugar un rol importante en el desarrollo de este tumor. De modo que es un tumor que selecciona una población particular a una edad determinada y que tiene muchas características que lo hacen tan agresivo que se homologa al carcinoma de células pequeñas. Revisando el tema, me llamó la atención la enorme cantidad de protocolos de quimioterapia para el tratamiento, y éstos han seguido la evolución de

los tratamientos del tumor de células pequeñas de pulmón. La mayoría utilizan platino y etopósido. Se dice que hay un 60% de respuesta a la quimioterapia. En los estadios avanzados (estadio III) la respuesta y la sobrevida es muy baja.

Dr. Fernando Ingalina: Síncope y muerte súbita se vinculan estrechamente. La mayor proporción de los pacientes que sufren síncope, tienen causas cardiovasculares. La primera pregunta es si el paciente tiene cardiopatía estructural o no. El ECG muestra un ritmo sinusal con bloqueo auriculoventricular de 1^{er} grado y bloqueo completo de rama izquierda. Además, se observan extrasístoles ventriculares frecuentes con una morfología particular. Es un complejo extrasistólico bizarro que mide 200 mm/seg, con un eje que está a menos 90° y una morfología de bloqueo de rama izquierda, como se ve en algunas formas de miocardiopatías graves. También se observa colgajo de taquicardia ventricular no sostenida con una frecuencia llamativamente baja. Por sus antecedentes, asumimos que la cardiopatía de este paciente seguramente es isquémica y que es probable que encontremos enfermedad significativa de los tres vasos coronarios. Tenemos suficientes fundamentos para pensar que tuvo un síncope y una muerte súbita originada por una cardiopatía vinculada a una taquiarritmia.

Dra. Delma Verón: En el año 2003 tenía riñones de tamaño normal y una creatinina de 1.38 mg/dl. Si tenía nefroangioesclerosis por hipertensión era de grado moderado. La obstrucción urinaria, bien documentada en los estudios, probablemente sea secundaria a esta masa descrita en la tomografía, pero sin la cistoscopia no sabemos cuan involucrados estaban los uréteres o la unión ureterovesical. La insuficiencia renal aguda se agregó a la insuficiencia renal crónica, que junto con la hiponatremia, pueden explicarse por pérdidas hidrosalinas extrarrenales.

Dr. Daniel Rimoldi: La piel tiene un potencial endocrino enorme. En la piel se encontraron todos los neuro-transmisores que a ustedes se les ocurra: CRF, LHRH, liberador de prolactina y los ARN mensajeros de todas las hormonas. Ese potencial endocrino de la piel está regulado por las células neuroendocrinas que son las células de control y de homeostasis. Cuando se desarrolla un tumor, llámese tumor de Merkel o tumor neuroendocrino de cualquier otro tipo, éste es muy maligno.

Dr. Samuel Finkelman: En realidad, cuando uno se encuentra frente a un extraño tumor, se puede llegar a extrañas conclusiones. Una persona de 80 años que tuvo un aneurisma puede tener más de una enfermedad que explique todo. Esta es la primera vez que escucho que

hay metástasis en rectosigmoides de un tumor de cualquier lado, incluso de melanoma. Una de las causas de muerte a tener en cuenta es el tromboembolismo pulmonar.

Discusión anatomopatológica

Dr. Leonardo A. Paz: Hay dos conceptos que importan y quisiera recordar antes de presentar los hallazgos anatomopatológicos: primero, que el tumor de células de Merkel, poco frecuente, es un tumor maligno, carcinoma de células de Merkel y, segundo, que es muy agresivo¹. En la autopsia, en la pelvis, encontramos una masa grande que costó mucho extraer porque tenía adenopatías inguinales pegadas, gran fibrosis y las consecuencias de la cirugía para colocar la prótesis, el *by-pass* aórtico-femoral. La masa pelviana estaba formada, toda, por ganglios con metástasis del tumor primitivo. Este tumor tuvo la particularidad de diseminarse, fundamentalmente, por vía linfática y en la pelvis y abdomen es donde predominan en la autopsia. La gran masa pelviana comprometía también los intestinos, como veremos; la vejiga estaba comprometida en forma extrínseca, la infiltración tumoral no llegaba a la superficie mucosa. La masa de ganglios metastásicos comprimió los uréteres y hay dilatación ureteral bilateral, pero sobre todo del lado derecho con gran dilatación del sistema pielocalicial, sobre todo en el riñón derecho. La aterosclerosis de las arterias renales era grave. El mesenterio tiene masas nodulares muy grandes, de hasta 8 cm de diámetro, todas metástasis ganglionares (Fig. 2); no se encontraron, sin embargo, en las imágenes. En el intestino grueso, el colon izquierdo era la zona más comprometida, pero desde afuera, por adenopatías pericolónicas, lo mismo ocurría en el intesti-

no delgado, por adenopatías mesentéricas. Esto ocurría en todo el tubo digestivo incluido el estómago pero aquí era el único sector donde estaba ulcerada la mucosa por infiltración de la pared, desde la serosa extrínseca. Un nódulo que encontramos en la tiroides, en un primer momento, al cortarla, lo interpretamos como propio de la tiroides pero resultó una adenopatía cervical, metástasis del carcinoma de Merkel. Uno de los testículos era de tamaño normal, 5 cm, con una metástasis nodular de 1 cm en zona hiliar, el otro estaba atrófico, medía 3 cm. El tumor, en un fragmento de piel de alguno de los nódulos que se obtuvieron en la autopsia, mostraba un gran compromiso de dermis profunda y estaba respetada siempre la epidermis, una fina área rosada de dermis la separaba del tumor (Fig. 3a). Estos tumores a veces puedan comprometer la epidermis y tener una distribución "pagetoide", que es lo que hace que muchas veces se confundan con melanomas, el tumor estaba compuesto por células pequeñas, con núcleos con anisocariosis, que tienen nucleolos visibles, cromatina granular y escaso citoplasma. El diagnóstico diferencial sólo por la morfología es difícil y necesitamos la ayuda de la inmunohistoquímica pero, de todos modos, hay elementos que pueden despertar la sospecha: cromatina granular, pérdida de cohesividad y canibalismo celular, capilares prominentes, elementos que nos hacen sospechar que se trata realmente de carcinoma y no de un linfoma que es otro diagnóstico diferencial (Fig. 3b). Como la inmunohistoquímica tuvo inicialmente el diagnóstico de melanoma, hicimos una marcación con el suero anti-HMB45 para descartarlo, con resultado negativo. La marcación con S100 fue positiva en células aisladas; los marcadores de la serie linfocítica: antígeno común leucocitario (ACL), CD20 (marcador de linfocitos B) y CD45RO (marcador de linfocitos T) fueron negativos. La pan-citoqueratina (citoqueratina AE1-AE3)



Fig. 2.— Ganglios mesentéricos metastásicos.

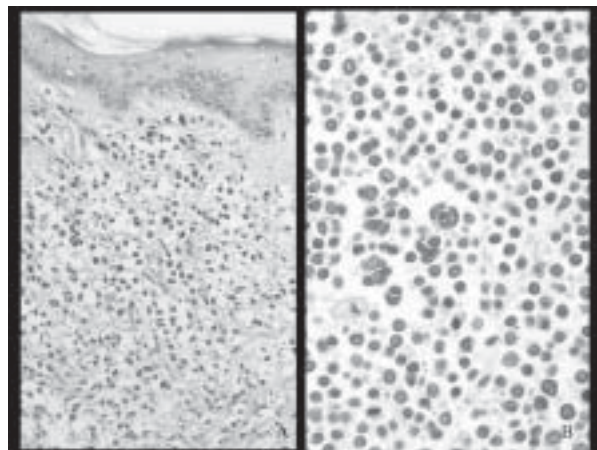


Fig. 3a-b.— a. Piel con tumor subepidérmico. H. y E. b. Detalle de 3a; se distinguen los caracteres celulares. H. y E.

¹ Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, 9th Edition. Mosby; Edinburgh, 2004. Chapter 4. Dermatoses. Tumors and tumorlike conditions. p 177-9

es positiva en todas las células, esto lo define como un carcinoma y la positividad de la cromogramina y la sinaptofisina lo engloban dentro del grupo de los tumores neuroendocrinos. Es característico de los tumores de Merkel que tengan la citoqueratina 20 positiva, que hicimos con mucho entusiasmo pero sólo pudimos encontrar una célula marcada. La falta de positividad tal vez se deba a que los tejidos de autopsia han estado conservados en formol por tiempo prolongado. Eso es muy importante y puede ser la causa de que el resultado sea negativo. Los riñones tenían lesiones de nefroangioesclerosis y signos de necrosis tubular aguda; el riñón derecho tenía adenopatías metas-tásicas en el hilio y extensión por fuera de la cápsula renal, el riñón estaba respetado, no infiltrado por tumor. El hígado, el bazo y, fuera del abdomen, los pulmones, no tenían metástasis, pero sí los ganglios linfáticos de sus hilios, esto es llamativo. Los pulmones tienen enfisema, de aproximadamente 50 o 60% del volumen del parén-quima pulmonar, enfisema centrolobulillar y bullas subpleu-ales. El corazón pesaba 500 g, aumentado de tamaño por hipertrofia del ventrículo izquierdo con dilatación manifiesta de las cavidades y aplanamiento de los músculos papilares. Había zonas de fibrosis, sin secuelas de un infarto transmural. Tenía enfermedad coronaria con reducciones de las luces, la que estaba más alterada era la descendente anterior que tenía una reducción de un 80% de la luz, pero estaban permeables las tres coronarias e histológicamente, en el ventrículo izquier-

do se veían zonas de miocitolisis y núcleos aumentados de tamaño que se asocian a la hipertrofia.

Diagnóstico anatómico (A 3294)

Antecedentes de HTA y tabaquismo

1. *Carcinoma de células de Merkel de pierna derecha con metástasis en ganglios linfáticos abdómino-pelvianos, retroperitoneales, cervicales y torácicos (paratraqueales). Infiltración extrínseca en vejiga, colon, intestino delgado, estómago con úlcera gástrica y peritoneo. Metástasis en piel, testículo y médula ósea. Hidronefrosis bilateral.*

2. *Aterosclerosis grave y complicada de aorta y ramas. Aneurisma sacular de aorta infrarrenal con by pass aórtico femoral (prótesis endovascular). Arterioesclerosis hialina. Nefroangioesclerosis. Cerebro con estado lacunar.*

Cardiomegalia (500g). Hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo (16mm) y dilatación global. Aterosclerosis coronaria grave de los tres vasos. Miocardioclerosis leve. Infarto subendocárdico extenso. Necrosis tubular aguda. Hepatomegalia (2 200g), congestión y necrosis centrolobulillar. Esplenomegalia congestiva. (360 g).

3. *Enfisema centrolobulillar (50-60%). Bullas subpleu-ales. Atrofia testicular (unilateral). Diverticulosis colónica no complicada. Status post-colecistectomía.*

Prestigio de la oscuridad

[. . .]

Lo profundo es a menudo oscuro. Así, a causa de su profundidad, son oscuros problemas como el de Dios, la cuarta dimensión, el pecado, la esencia de la belleza. Por la misma causa suelen ser oscuros Platón, Aristóteles, Einstein o Heidegger. Pero la gente, con esa facultad que tiene de convertir un silogismo en un paralogismo, invierte la proposición y sale creyendo que todo lo oscuro es profundo. Que es una tontería, se prueba exhibiendo el examen de matemáticas de un mal alumno.

[. . .]

De una vez por todas, pues, distingamos entre la expresión de la oscuridad y la oscuridad de expresión. Es cierto que hay problemas oscuros, como el de la existencia de Dios; mayor razón para expresar nítidamente en qué son oscuros.

Ernesto Sábato

Heterodoxia (1953). Buenos Aires: Emecé, 1970, p 74-5