

## METÁSTASIS PAROTÍDEA DE UN CARCINOMA NEUROENDOCRINO CUTÁNEO

J. DAMBORENEA TAJADA, R. IBÁÑEZ CARRERAS\*, L. CARMEN SAMPERIZ,  
MJ. NAYA GÁLVEZ, J. FRAILE RODRIGO, C. YUS GOTOR\*\*, R. ÁLVAREZ ALEGRET\*\*

SERVICIO DE ORL. \*SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA. \*\*SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.  
HOSPITAL MIGUEL SERVET. ZARAGOZA.

### RESUMEN

Presentamos un caso de carcinoma neuroendocrino cutáneo con metástasis cervicales y en glándula parótida izquierda. El carcinoma neuroendocrino cutáneo, también llamado carcinoma de células de Merkel (MCC), es un raro tumor de la piel que aparece en

edades avanzadas de la vida. Una vez revisada la literatura, discutimos sobre las características más importantes de estas lesiones, como son el diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Célula de Merkel. Carcinoma neuroendocrino cutáneo.

### ABSTRACT

#### PAROTIDEAL METASTASIS OF A CUTANEOUS NEUROENDOCRINE CARCINOMA

A case of metastatic Merkel-cell carcinoma to lymph nodes on the left side of the neck and left parotid is described. Neuroendocrine cutaneous carcinoma, also called Merkel cell carcinoma

(MCC), is an uncommon primary skin tumor most often seen in elderly. Literature is reviewed and comment about more important features of these lesions, like differential diagnosis, prognosis and treatment.

**KEY WORDS:** Merkel cell. Neuroendocrine cutaneous carcinoma.

Correspondencia: J. Damborenea, Avda. Clavé, 55, 6.º B. 50004 Zaragoza.

Fecha de recepción: 6-4-2000

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) o carcinoma neuroendocrino cutáneo es un tumor poco común, potencialmente agresivo, de pronóstico variable que asienta sobre lesiones actínicas, generalmente en cabeza y cuello. Son frecuentes las metástasis sistémicas y en ganglios linfáticos regionales. A causa de su escasa incidencia no se ha establecido una terapia por ensayos clínicos en un número significativo de pacientes.

Este tumor fue descrito por primera vez en 1972 por Toker<sup>1</sup>, como "carcinoma trabecular". En 1978 Tang y Toker<sup>2</sup> descubrieron la presencia de gránulos intracelulares neurosecretorios similares a los existentes en el sistema APUD. Al ser las células de Merkel las únicas dérmicas en poseer estas características neuroendocrinas, se pensó en ellas como origen de esta neoplasia. Posteriormente numerosos estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales han confirmado este extremo<sup>3,4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años de edad, con los antecedentes de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, artrosis, artritis reumatoide, EPOC y exéresis de un carcinoma neuroendocrino cutáneo primario en región frontal izquierda dos años atrás.

La paciente fue remitida a nuestro centro presentando una masa laterocervical izquierda a nivel parotideo, de 2-3 cm de diámetro de seis meses de evolución.

La exploración del territorio ORL reveló la presencia de una adenopatía yugulodigástrica dura y adherida a planos profundos, de unos 2 cm de diámetro.

Se realizó PAAF de la lesión, que fue informada de nódulo parotideo acorde con tumor maligno de alto grado citológico y probable origen linforeticular, sin permitir las características un diagnóstico citológico taxativo.

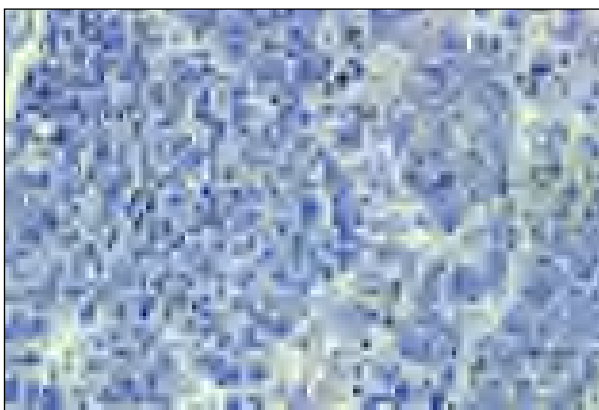


Figura 1. H. E. - 400X: Nidos sólidos de células atípicas, con núcleos hiper cromáticos, escaso citoplasma, elevado índice mitótico y tendencia a la agrupación rosetoide.

La paciente se remitió al servicio de Hematología, donde se realizó un estudio completo, incluyendo hemograma, coagulación y bioquímica sanguíneas que fueron normales, serologías que resultaron negativas para toxoplasma, brucela, VHB, VHC, VIH, y biopsia de médula ósea que fue normal.

Se solicitó TAC cérvico torácico abdominal para el diagnóstico de extensión, informando de la presencia de un nódulo parotideo de 17 mm de extensión y de una masa ganglionar en espacio yugulocarotideo que se extendía desde fosa pterigomaxilar hasta espacio parafaríngeo izquierdo, con trombosis de la vena yugular. No se observan adenopatías mediastínicas, axilares ni abdominales.

Se realizó biopsia de la adenopatía cervical cuyo resultado fue de ganglio linfático metastatizado por un carcinoma indiferenciado neuroendocrino, muy sugestivo de origen en células de Merkel.

Con este diagnóstico se decide tratamiento quirúrgico, practicando parotidectomía radical y vaciamiento radical cervical izquierdo. El diagnóstico histológico definitivo de la pieza fue de carcinoma neuroendocrino cutáneo metastásico.

La paciente fue remitida al servicio de Oncología radioterápica donde recibió tratamiento mediante cobalto-terapia a dosis total de 60 Gy.

En la actualidad sigue controles periódicos encontrándose asintomática y sin signos de recidiva habiendo transcurrido tres años desde la intervención.

## DISCUSIÓN

En 1875, Merkel<sup>5</sup> descubrió unas particulares células en la capa basal de la epidermis. Al encontrarse junto a terminaciones nerviosas, dedujo que su función estaría en relación con la percepción de estímulos mecánicos. Desde su descubrimiento, otros investigadores las han identificado en piel y mucosa oral, y se les ha denominado células de Merkel.

El tumor de células de Merkel o carcinoma neuroendocrino cutáneo, aparece en personas de edad avanzada, sobre la 7.º década de la vida, como una lesión nodular de aspecto grisáceo. El hecho de que en el 85% de los casos aparezcan en áreas de exposición solar, como cabeza, cuello y extremidades, hace sospechar de la luz solar como factor etiológico primordial. Además parece existir una asociación entre el CCM y trastornos relacionados con la exposición solar, como la queratosis actínica y el carcinoma de células basales. También se ha relacionado con lesiones que producen irritación crónica de la piel, como la psoriasis, enfermedad de Bowen o las fístulas arteriovenosas<sup>6</sup>.

El CCM es un tumor poco frecuente que rara vez es diagnosticado clínicamente. Histológicamente tiene un

amplio diagnóstico diferencial que incluye el linfoma de célula pequeña, metástasis del carcinoma de célula pequeña de pulmón y el melanoma maligno. El diagnóstico histológico definitivo vendrá dado por técnicas inmunohistoquímicas y rasgos ultraestructurales. Se han identificado hasta doce líneas celulares de CCM, diferenciadas según los marcadores neuroendocrinos que expresan.

Debido a que las recidivas locales y las metástasis son frecuentes, se debe utilizar el examen físico inicial para valorar la implicación ganglionar, y para la diseminación sistémica la radiología de tórax y la tomografía computerizada o los ultrasonidos. Las nuevas técnicas utilizadas previamente para visualizar otros tumores neuroendocrinos como la escintilografía análoga a la somatostatina y las exploraciones con metaiodobenzilguanidina, se han utilizado recientemente para evaluar la diseminación del CCM.

Aunque en un principio fueron descritos como tumores de bajo potencial maligno, actualmente se considera una neoplasia muy agresiva<sup>7</sup>, con cerca de un 50% de afectación ganglionar regional al diagnóstico, gran tendencia a la recidiva local en los dos años siguientes a la resección<sup>8</sup>, y presencia de metástasis a distancia en un 25% de los casos<sup>9</sup>. Recientes estudios cifran la mortalidad de este tumor entre un 35 y un 38%<sup>10,11</sup>.

El caso presentado siguió esta evolución, con metástasis regionales en un período inferior a dos años. Las metástasis en glándula parótida son sumamente raras. En la revisión bibliográfica realizada únicamente hemos encontrado cuatro casos descritos<sup>12,13,14,15</sup>.

Parece existir un mejor pronóstico en el sexo femenino, aunque se desconocen las razones<sup>6,11</sup>.

Se han descrito varios síndromes paraneoplásicos asociados al CCM, como la secreción de ACTH y calcitonina y algún caso de anemia hemolítica autoinmune<sup>16</sup>. Nuestra paciente no presentó ninguna de estas anomalías.

En la actualidad el tratamiento de elección del CCM localizado es la resección quirúrgica amplia, con un margen de seguridad de 2-3 cm. Debido a que se ha observado un patrón de progresión en "cascada", con invasión de los ganglios linfáticos regionales, muchos centros propugnan la realización de linfadenectomía regional<sup>17,18</sup>.

Sin embargo, la cirugía por sí sola no representa una opción válida en el tratamiento de estos tumores.

El tratamiento adyuvante estándar para el CCM nunca se ha establecido por varias razones. Primero por el bajo número de casos registrados en cada centro, lo que hace imposible la realización de un ensayo clínico; segundo porque es difícil la comparación de resultados de varios regímenes terapéuticos en distintos pacientes, porque no hay un uso común de un sistema estandarizado de subclasificación del CCM basado en patrones histológicos. No existe en la actualidad una indicación clínica estandarizada para el empleo o no de tratamiento adyuvante.

Como el CCM tiene muchas similitudes morfológicas e inmunohistoquímicas con el carcinoma de célula pequeña (CSCP), estos tumores se han utilizado como modelos para la identificación de tratamientos prometedores con quimioterapia. Diversos esquemas poliquimioterápicos han obtenido una alta tasa de respuestas<sup>19,20</sup>. La combinación más utilizada ha sido la doxorrubicina y ciclofosfamida.

La radioterapia ha obtenido también buenos resultados. No obstante, sorprende observar cómo las remisiones obtenidas son de una duración media breve, no superior a los 6 meses, y con una rápida progresión.

En la actualidad se considera como tratamiento de elección la cirugía seguida de radioterapia.

En el caso que presentamos, se aplicó como tratamiento inicial únicamente la cirugía. El tratamiento de las metástasis regionales, basado en cirugía y radioterapia realizado *a posteriori* obtuvo una rápida respuesta que seguimos evaluando después de tres años. Dada la tendencia a la recidiva de estas lesiones y al riesgo de diseminación metastásica, consideramos indicado el tratamiento combinado de cirugía y radioterapia sobre lecho tumoral y cadenas ganglionares locorregionales.

Aunque se trata de tumores de estirpe cutánea, de interés primordial para los dermatólogos, el hecho de que se localicen principalmente en cabeza y cuello, con tendencia a las metástasis cervicales, hace que para los otorrinolaringólogos sea interesante su conocimiento.

El bajo número de casos descritos obliga a considerar la comunicación de todo nuevo caso para poder definir más correctamente sus características y sus posibilidades terapéuticas.

## 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: 2311-21.
- 3.- Warner TFCS, Uno H, Hafez GR, Burgess J, Bolles C, Lloyd RV, Oka M. Merkel cells and Merkel cell tumors. Ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. Cancer 1983; 52: 238-245.
- 4.- Wick M, Goellner J, Scheithauer B y cols. Primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell tumors). Am J Clin Pathol 1983; 79: 6-13.
- 5.- Merkel F. Tastzellen and Taskorprehen bei dem Hausthieren and beim Menschen. Arch Mikr Anat 1875; 11: 636-652.
- 6.- Pitale M, Sessions R, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. Laryngoscope 1992; 102 (3): 244-9.

- 7.- Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991; 126: 1514-1519.
- 8.- Hitchcock C, Bland KL, Laney RG, Franzini D, Harris B, Copeland EM. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1988; 207: 201-207.
- 9.- Meland NB, Jackson IT. Merkel cell tumor: Diagnosis, prognosis, and management. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 632-638.
- 10.- Shaw J, Rumball E. Merkel cell tumor: clinical behavior and treatment. *Br J Surg* 1991; 78: 138-142.
- 11.- Bielamowicz S, Smith D, Abemayor E. Merkel cell carcinoma: An aggressive skin neoplasm. *Laryngoscope* 1994; 104 (3): 528-532.
- 12.- Gupta RK, Teague CA. Aspiration citodiagnosis of metastatic Merkel-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1995; 12 (3): 259-62.
- 13.- De Mortillet S, Laurent B, et al. Cervicofacial involvement of primary cutaneous neuroendocrine carcinomas or Merkel-cell tumors: therapeutic considerations. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1995; 96 (1): 33-5.
- 14.- Batman C, Sav A, Manikoglu B, Uneri C. A case of Merkel cell carcinoma with parotid lymph node metastasis. *Ear Nose Throat J* 1994; 73 (6): 418-9.
- 15.- Gherardi G, Marveggio C, Stiglich F. Parotid metastasis of Merkel-cell carcinoma in a young patient with ectodermal dysplasia. Diagnosis by fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1990; 34: 831-836.
- 16.- Fain J, Frenkel EP. Autoimmune hemolytic anemia and hypereosinophilic syndrome preceding Merkel cell carcinoma (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, 1994; 13: A 1379.
- 17.- Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, et cols. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1863-1873.
- 18.- Goepfert H, Remmler D, Silva E, et cols. Merkel cell carcinoma (Endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol*, 1984; 110: 707-712.
- 19.- Feun LG, Savaraj N, Legha SS, Silva EG, Benjamin RS, Burgess MA. Chemotherapy for metastatic Merkel-cell carcinoma. *Cancer* 1988; 62: 683-685.
- 20.- Fenig E, Lurie H, Sulkes A. The use of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 54-57.