



Carcinoma a cellule di Merkel dopo trapianto cardiaco: metastasi linfonodali da sito primitivo sconosciuto

Valentina Nieswandt

U.O. Medicina Interna, Ospedale Civile, Voghera, Italia

Carcinoma a cellule di Merkel dopo trapianto cardiaco: metastasi linfonodali da sito primitivo sconosciuto

I pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono predisposti allo sviluppo di neoplasie, la maggior parte di queste sono costituite da tumori della pelle; più comunemente si tratta di carcinoma squamoso e carcinoma basocellulare, indicati come "non melanoma *skin cancer*". È noto come queste neoplasie dopo trapianto siano favorite da diversi fattori oncogenici quali l'esposizione a raggi UV, infezioni e l'immunosoppressione. Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è una rara e aggressiva neoplasia neuroendocrina della cute che generalmente colpisce maschi anziani in aree cutanee fotoesposte, ben caratterizzata sia da un punto di vista ultrastrutturale che immunohistochimico. Sebbene la causa di insorgenza del MCC non sia conosciuta l'immunosoppressione sembra essere un fattore predisponente. Riportiamo il caso clinico di un paziente maschio di 63 anni sottoposto a trapianto cardiaco ortotopico risultato affetto da metastasi linfonodali di MCC da sito primitivo sconosciuto.

Merkel cell carcinoma following heart transplantation: lymph nodes metastases of unknown primitive site

Patients with transplanted organs are particularly predisposed to neoplasms; the most frequent ones are skin cancers, namely "non melanoma skin cancers". Usually, they are identified as squamous cell and basal cell skin cancer. Oncogenic stimulation, as UV exposure, infections and immunosuppression are involved in promoting these cancers after organ transplantation. Merkel cell carcinoma (MCC), an uncommon aggressive neuroendocrine skin cancer, usually affects sun-exposed skin of elderly male; it is well characterized both in terms of ultrastructural and immunohistochemical features. Here, we describe the case of a 63 years-old male, who developed this neoplasia after heart transplantation, with lymphonodal metastases in absence of a primary cutaneous site.

Introduzione

I riceventi un trapianto d'organo sono predisposti allo sviluppo di neoplasie, la maggioranza delle quali sono costituite da tumori della pelle, come il carcinoma squamoso e quello basocellulare. Questi tipi di tumori sono definiti "non melanoma *skin cancer*" (NMSC) e lo sviluppo di queste neoplasie dopo trapianto è favorito da differenti fattori oncogenici, quali l'esposizione a raggi UV, le infezioni e l'immunosoppressione [1]. Il carcinoma cellulare di Merkel (MCC) è una rara neoplasia della pelle

descritta per la prima volta da Toker nel 1962 [2]. Attualmente viene classificato tra le neoplasie neuro-endocrine; è costituito da cellule che mostrano una duplice differenziazione epiteliale e neuroendocrina, ben caratterizzata sia da un punto di vista ultrastrutturale che immunohistochimico (Tabella1) [3]. Sebbene la causa di insorgenza di MCC non sia conosciuta, l'immunosoppressione sembra essere un fattore predisponente poiché diversi casi sono stati osservati durante stati di deficit immunitari indotti da HIV, leucemie e trapianto d'organo [4-6].

Nel riceventi un trapianto d'organo, il carcinoma a cellule di Merkel è caratterizzato da un decorso particolarmente aggressivo. Infatti, è riferito un tasso di mortalità del 25-30% nei pazienti in *follow-up* superiore a 24 mesi [7]. Questa neoplasia recidiva localmente e frequentemente invade i linfonodi regionali e organi a distanza, soprattutto fegato ed ossa. Sono stati riportati anche rari casi limitati ad un linfonodo senza un apparente sito primario di origine [8-12].

Descriviamo un caso di un paziente trapiantato di cuore che ha sviluppato un MCC a localizzazione linfonodale, senza un apparente sito primario di origine.

Caso clinico

Un paziente maschio di 63 anni giunge alla nostra osservazione nel giugno 2008 per persistenza di linfoadenomegalie in regione inguinale destra associata a calo ponderale. In anamnesi era riportato nel 1995 episodio di IMA con conseguente CMD post-IMA; il paziente nel marzo 2002 era stato sottoposto a trapianto di cuore ortotopico, da allora assumeva terapia immunosoppressiva (ciclosporina e micofenolato). Erano noti inoltre: grave AOCF agli arti inferiori bilateralmente, malattia diverticolare del colon con episodio di diverticolite nel 2006 e sindrome di Gilbert. All'esame obiettivo era evidente una massa tondeggiante, di consistenza dura, non dolente in sede inguinale destra.

Agli esami ematochimici di routine eseguiti all'ingresso risultavano: lieve anemia normocitica (Hb 12.4 g/dl v.n. 13.5-17.5; MCV 88.3 fl v.n. 80-100; Hct 40.0% v.n. 41-53), lieve insufficienza renale (creatinina 1.37 mg/dl v.n. 0.5-1.2; urea 79 mg/dl v.n. 10-50; ac. urico 5.45 mg/dl v.n. 3.4-7.0); bilirubina totale 2.13 mg/dl (v.n. 0.1-1), bilirubina diretta 0.82 mg/dl, bilirubina indiretta 1.31 mg/dl, VES 28 (v.n. <10); PCR 0.29 mg/dl (v.n. <0.5); fibrinogeno 556 mg/dl (v.n. 150-450); elettroforesi siero-proteica nella norma.

Durante la degenza il paziente esegue ricerca virale CMV-DNA, EBV-DNA, Parvovirus B19-DNA e dosaggio *markers* HBV-HCV che risultano negativi. Al dosaggio dei marcatori neoplastici riscontro di significativo rialzo di NSE: 75.59 ng/ml (v.n. <15.3), CYFRA21.1: 5.2 ng/ml (v.n. 0.1-3.5) e Cromogranina A 126 U/l (v.n. <20); CEA, Alfa-fetoproteina, CA19.9, PSA totale e *free* nella norma.

Esegue ecografia addome e tessuti molli che mostra in regione inguinale destra “[...] Perifericamente ai vasi iliaci omolaterali, presenza di una grossolana massa ovalare, di circa 79x46 mm, a contorni lievemente irregolari, in prima ipotesi suggestivo per pacchetto linfonodale di natura patologica di n.d.d.; inoltre in sede più caudale, in corrispondenza della tumefazione clinicamente palpabile, presenza di ulteriore massa ovalare, di circa 66x41 mm, a contorni abbastanza netti, solida ipoecogena finemente disomogenea con ricca vascolarizzazione di tipo ilare, in prima ipotesi suggestiva per tumefazione linfonodale patologica di n.d.d.”; a livello addominale nulla di patologico ad eccezione di segni di iniziale nefropatia cronica. Viene sottoposto ad asportazione chirurgica radicale del pacchetto linfonodale da sottoporre ad esame istologico che mostra “[...] Carcinoma indifferenziato a piccole cellule di possibile primitività cutanea (carcinoma trabecolare o neuroendocrino, tumore a cellule di Merkel)”.

La popolazione neoplastica ha evidenziato il seguente profilo immunofenotipico: Citocheratine+; Citocheratina 20+; Cromogranina A+; CD56+; Citocheratina7-; S100-; LCA/CD45-; caratteristiche coerenti con la diagnosi morfologica di carcinoma indifferenziato a piccole cellule a possibile primitività cutanea. Viene inoltre sottoposto a biopsia osteo-midollare che non ha evidenziato localizzazione del carcinoma di cui in anamnesi.

A luglio 2008 il paziente esegue stadiazione di malattia; esegue nuova ecografia addome ed inguine-tessuti molli che mostra “[...] Non linfadenomegalie alle stazioni linfonodali periaortocavali; reni in sede, a contorni bozzuti, di dimensioni conservate con riduzione del normale rapporto cortico-midollare ed ecostruttura lievemente iperecogena a sinistra. In sede inguinale destra, al di sotto dello strato sottocutaneo, e per quanto visibile anche della fascia muscolare, perifericamente ai vasi iliaci omolaterali che appaiono dislocati, si evidenzia una grossolana massa ovalare, di circa 82x47 mm, a contorni lievemente irregolari, ad ecostruttura solida ipoecogena disomogenea con note di vascolarizzazione, sostanzialmente invariata per dimensioni e caratteristiche ecografiche rispetto al precedente esame di maggio 2008 riferibile in prima ipotesi a pacchetto linfonodale di n.d.d. non potendo escludere altra natura. Alla radice della coscia destra, al di sotto della strato sottocutaneo, si visualizza una ulteriore massa ovalare di circa 58x29 mm. In sede inguinale sinistra non linfadenopatie”. Eseguo TC *total-body* con mezzo di contrasto che mostra a livello encefalico e toracico nulla di patologico, a livello addominale “[...] Presenza di massa patologica, di 45x61 mm di diametro assiale, posta infero-medialmente al cieco, anteriormente allo psoas di destra, posteriormente ai piani muscolari della parete addominale inferiore destra ed antero-medialmente ai vasi iliaci esterni di destra. È possibile osservare clivaggio con i piani muscolari della parete addominale anteriore, non è possibile identificare un sicuro clivaggio con lo psoas e con i vasi iliaci, i vasi mostrano calibro regolare, senza segni di trombosi. Presenza di qualche linfonodo con diametro inferiore al cm in sede interaortocavale. A livello della radice della coscia destra, nella sede dell'asportazione della neoformazione nota in anamnesi, appena inferiormente alla biforcazione della vena femorale, è presente formazione di 45 mm di diametro assiale a densità liquida con pareti lievemente ispessite”.

Agli esami ematochimici permane anemia normocitica (Hb: 11.2 g/dl v.n. 13.5-17.5; MCV 87.3 fl v.n. 80-100; Ht 36.4% v.n. 41-53), rialzo degli indici di flogosi, creatinina 1.54 mg/dl (v.n. 0.5-1.2); urea 109 mg/dl (v.n. 10-50); ac. urico 5.27 mg/dl (v.n. 3.4-7.0); bilirubina totale 1.52 mg/dl (v.n. 0.1-1), bilirubina diretta 0.59 mg/dl.

Il paziente viene inviato presso U.O. di Chirurgia dove viene sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione di neoformazione retroperitoneale ed esame biptico della massa asportata che mostra a livello macroscopico “[...] Massa polilobata, apparentemente capsulata, di colore biancastro”, a livello microscopico “[...] Proliferazione di elementi rotondi/ovalari di medie dimensioni, con numerose figure mitotiche, con diffuse aree di emorragia e di necrosi, angioinvasivo, delimitato da una sottile pseudo-capsula costituita da sottilissima rima di tessuto connettivo/adiposo che appare infiltrata”. Il profilo immunofenotipico degli elementi neoplastici è il seguente: citocheratina 20+, CD56+, Cromogranina A+, sinaptofisina+, NSE+, S100-, citocheratina7-, TTF1-, LCA-, indice di proliferazione mediante Ab Mib1/Ki67 50-60% circa. I reperti istologici e immunoistochimici orientano per una “neoplasia epiteliale di origine neuroendocrina ad alto grado”.

A settembre 2008, in seguito al recupero post-intervento chirurgico, esegue TC addome completo di rivalutazione che mostra “[...] Rispetto al precedente esame di luglio riduzione di dimensioni della formazione nodulare, delimitata da pareti lievemente iperdense, sottili, localizzata alla radice della coscia destra, il cui diametro massimo misura 30 mm; ad essa strettamente adiacente, sul versante mediale, formazione nodulare con caratteristiche analoghe, del diametro di circa 12 mm tutte compatibili con linfadenopatie; permangono invariati i linfonodi in sede retroperitoneale, sia a livello interaortocavale che lungo la catena para-aortica sinistra, quello di dimensioni maggiori, con diametro di circa

12 mm, all'altezza dell'emergenza del tripode celiaco-arteria mesenterica superiore. Invariati i restanti reperti". All'ecografia della regione inguinale viene riferita presenza di numerose linfadenopatie suggestive per tumefazioni linfonodali di natura metastatica. Esegue inoltre PET *total-body* per ulteriore ricerca di eventuale primitività cutanea che mostra "piccola area di ipercaptazione in regione inguinale destra". Il paziente viene quindi valutato dal collega radioterapista che pone indicazione al trattamento radioterapico e trattamento chemioterapico. Inoltre viene sottoposto a visita dermatologica per valutazione di lesione cutanea in regione frontale che pone sospetto di epitelio-ma e pone indicazione all'asportazione chirurgica eseguita dopo poco tempo con diagnosi biop-tica di carcinoma basocellulare, completamente escisso.

Il paziente viene quindi sottoposto a 3 cicli di chemioterapia secondo schema Carboplati-no+Etoposide e a 25 sedute di radioterapia per un totale di 60 Gy.

Durante il periodo di *follow-up* il paziente viene sottoposto a regolari esami obiettivi completi e strumentali che non hanno evidenziato recidive di carcinoma a cellule di Merkel o comparsa di lesioni cutanee primitive. In seguito il paziente è stato sottoposto a ulteriori ricoveri presso altre sedi per il peggioramento della grave AOCF nota in anamnesi; in seguito alla comparsa di stato settico il paziente è deceduto nel 2009.

Discussione

Il carcinoma a cellule di Merkel è un tumore altamente aggressivo della pelle e più di un terzo dei pazienti decede, rendendo questa neoplasia due volte più letale del melanoma. Infatti, considerato un periodo di quindici anni (1986-2001), l'incidenza di MCC, corretta per l'età, è aumentata con un significativo tasso di crescita annuale pari all'8%. Inoltre, il tasso di mortalità, secondario a MCC, è di circa 33%, percentuale che risulta più alta di quella del melanoma [13].

Il sito primario di insorgenza di MCC è il capo e la regione del collo e, successivamente, le estremità ed il tronco [14]. Di solito la lesione si presenta solitaria, dolente, teleangectasica come nodulo non ulcerato, di colore rosso o violaceo. Le metastasi compaiono nel 45% dei casi, localizzandosi ai linfonodi ma anche al fegato, cervello, osso, polmone e cute [15]. MCC si sviluppa soprattutto nella pelle, ma una diffusione epidermotrofica avviene nel 10-30% dei casi e solo in rari casi rimane confinato alla cute stessa [16]. Il reperto di MCC linfonodale con sito di primitività non reperibile è molto raro e difficile da interpretare [9, 17-18].

Eusubi riferisce otto casi localizzati ai linfonodi inguinali, ascellari o sottomandibolari. I pazienti sono stati sottoposti ad intervento di chirurgia radicale, senza reperire un sito primario di origine del tumore [8]. Localizzazioni linfonodali solitarie sono state descritte successivamente da altri autori [12, 17-20]. Il non reperire un sito primario di origine di MCC potrebbe essere riferito a due ipotesi: la prima contempla che la piccola lesione primitiva di origine regredisca prima della apparizioni delle metastasi, mentre la seconda ipotizza che cellule primitive staminali presenti nel linfonodo possano rappresentare le cellule progenitrici del tumore stesso. Quest'ultima teoria risulta meno ipotizzabile, in quanto non sono mai state dimostrate cellule precursorie di MCC nei linfonodi [12].

Infine, da un punto di vista prognostico, nonostante il numero dei casi segnalati non sia elevato, risulta che i pazienti che presentano l'interessamento di un singolo linfonodo, hanno una prognosi migliore rispetto a quelli nei quali sono coinvolti più linfonodi [8, 21].

L'incidenza di MCC risulta significativamente superiore nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo rispetto alla popolazione normale, differenziandosi anche per una maggiore aggressività ed interessando soprattutto i soggetti più anziani [22]. In modo simile ai soggetti non immunosoppressi, MCC dopo

trapianto insorge soprattutto nei maschi (69% dei casi), con una ulteriore maggiore incidenza dopo trapianto renale (93%), seguito da pazienti trapiantati di cuore o di fegato (4%) [23]. Quest'ultima differenza è imputabile al fatto che il numero dei trapianti di rene è complessivamente superiore a quelli degli altri organi.

Per quanto attiene la diagnosi di MCC dopo trapianto di rene, Koljonen ha osservato un SIR (*standardized incidence ratio*) del 66 (95% CI, 14-194), con una incidenza tra i 6 ed i 19 anni dal trapianto [3].

Trattandosi di un tumore raro, non esistono linee guida per il trattamento basate su studi controllati, specie dopo trapianto d'organo. In genere, esso consiste nell'opzione chirurgica, differenziata sulla base dello stadio clinico della neoplasia e dal periodo intercorso dalla diagnosi. Poiché MCC è un tumore biologicamente aggressivo si preferisce associare la radioterapia o la chemioterapia in modo singolo o combinato [24]. Nel caso di soggetti sottoposti a trapianto d'organo, tenendo conto della azione della terapia immunosoppressiva, vanno sospesi gli inibitori della calcineurina ed associati gli inibitori di m-TOR, ai quali è riconosciuta una azione anti-proliferativa ed anti-neoplastica [25].

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche anatomico-patologiche del carcinoma a cellule di Merkel.

Carcinoma di Merkel: caratteristiche anatomico-patologiche
<p><u>Istologia</u></p> <p>Disposizione trabecolare con aspetto radiale Incapsulamento parziale Nuclei ovalari e grandi Cromatina di tipo vescicolare Nucleoli prominenti Citoplasma esiguo Limite cellulare indistinto</p>
<p><u>Ultrastruttura</u></p> <p>Granuli neurosecretori da 100-200 nm Fasci perinucleari di filamenti intermedi Complessi primitivi giunzionali</p>
<p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Enolasi specifica neuronale+ Antigene epiteliale di membrana+ Citocheratina+ Neurofilamenti+ Cromogranina A+</p>

Bibliografia

1. Euvard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:16819.
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972;105.
3. Koljonen V, Haglund C, Tukiainen E et al. Neuroendocrine differentiation in primary Merkel cell carcinoma – possible prognostic significance. *Anticancer Res* 2005;25(2):853-858.
4. An KP, Ramer D. Merckell carcinoma in the setting of HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2002;45:309.
5. Danese C, Colotto M. Merkel cell carcinoma associated with myelodysplastic syndrome. *Haema* 2005;8:133.
6. Vlad R, Woodlock T. Merkel cell carcinoma after chronic lymphatic leukaemia: case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 2003;26:531.
7. Al-Ghazal SK, Arora DS, Simpson RHW et al. Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Plast Surg* 1996;49:491-496.
8. Eusebi V, Capellar C, Cossu A et al. Neuroendocrine carcinoma within lymph nodes in the absence of a primary tumor, with special reference to Merkel cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:658-666.

9. Straka JA, Straka MB. A review of Merkel cell carcinoma with emphasis on lymph node disease in the absence of a primary site. *Am J Otolaryngol* 1997;18:55-65.
10. Ferrara G, Ianniello GP, Di Vizio D et al. Lymph node Merkel cell carcinoma with no evidence of cutaneous tumor - report of two cases. *Tumori* 1997;83:868-872.
11. Fotia G, Barni R, Bellan C et al. Lymph nodal Merkel cell carcinoma: primary or metastatic disease? A clinical case. *Tumori* 2002;88:424-426.
12. Silberstein E, Korets M, Cagnano E et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma in regional lymph nodes without primary site. *Isr Med Assoc J* 2003;5:450-451.
13. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005;89:1-4.
14. Youker SR. Merkel cell carcinoma. *Adv Dermatol* 2003;19:185.
15. William RH, Morgan MB, Mathieson IM et al. Merkel cell carcinoma in renal transplant patients: increased incidence?. *Transplantation* 1998;65:1396-1397.
16. Silvestris N, D'Elia F, Tarantino G et al. A Merkel cell carcinoma in a renal transplant patient. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:399.
17. De Cicco L, Vavassori A, Jerezek-Fossa B et al. Lymph node metastases of Merkel cell carcinoma from unknown primary sites: report of three cases. *Tumori* 2008;94:758-761.
18. Kim JE, Kim HS, Kim HO et al. Merkel carcinoma of the inguinal lymph node with an unknown primary site. *J Dermatol* 2009;36:170-173.
19. Warnick M, Singh S, Boisvert ME et al. Merkel cell carcinoma presenting as lymphadenopathy without a primary cutaneous lesion: a report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2008;144:1397-1398.
20. Kuwabara H, Mori H, Uda H, et al. Nodal neuroendocrine (Merkel Cell) carcinoma without an identifiable primary tumor. *Acata Cytol* 2003;47:515-516.
21. Giannone L, Johnson DH, Grosh WW et al. Serum neuron specific enolase in metastatic Merkel cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:357.
22. Penn I, Roy F.M. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999;68:1717-1721.
23. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ et al. *Transpl Proc* 2002;34:1780-1781.
24. Lawenda BD, Thiringer JK, Foss RD et al. Merkel cell carcinoma arising in the head and neck: optimizing therapy. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(1):35-42.
25. Law BK. Rapamycin: An anti-cancer immunosuppressant?. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1):47-60.