

Carcinoma de Células de Merkel en Paciente con Esclerosis Múltiple en Tratamiento con Fingolimod

Merkel Cell Carcinoma In A Patient With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod

Alvaro Lambea-Gil, Berta Sebastián-Torres, Miguel Angel Trigo-Cebrián, Jesús Martín-Martínez, José Ramón Ara-Callizo

Resumen

El fingolimod es un tratamiento modificador de la enfermedad ampliamente utilizado en Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente. El fármaco bloquea la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos, con la consiguiente linfopenia secundaria. Esto aumenta el riesgo de infecciones y de tumores cutáneos no melanocíticos. Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con fingolimod que sufrió posteriormente de carcinoma de células de Merkel. Realizamos una revisión de la literatura para ayudar a entender esta relación entre inmunosupresión, infecciones oportunistas y cáncer.

Palabras clave: Cáncer, Carcinoma de células de Merkel, Fingolimod, Inmunosupresión, Efectos adversos, Esclerosis Múltiple

Abstract

Fingolimod is a disease-modifying therapy widely used in Relapsing-Remittent Multiple Sclerosis. It blocks the capacity of lymphocytes to leave the lymph nodes, causing lymphopenia. This increases the risk of infections, but also non-melanocytic skin tumours. We report a case of Merkel cell carcinoma in a patient treated with fingolimod and a review of the literature, which helps to understand the relation between immunosuppression, opportunistic infections and cancer.

Keywords: Cancer, Merkel Cell Carcinoma, Fingolimod, Immunosuppression, Adverse effect, Multiple Sclerosis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

Introducción

En la última década, y gracias al nuevo arsenal terapéutico, hemos observado un cambio significativo en el pronóstico de los pacientes con esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, la llegada de nuevos fármacos modificadores de la enfermedad se ha acompañado de un aumento de efectos adversos, destacando el compromiso del sistema inmunológico por la inmunosupresión prolongada. Esta inhibición del sistema adaptativo la observamos en el aumento de infecciones oportunistas, pero también en la asociación con enfermedad neoplásica, alguna de ella secundaria a determinadas infecciones.¹

Fingolimod es un antagonista funcional del receptor esfingosina-1-fosfato que compromete la inmunidad celular al producir un secuestro linfocitario en los ganglios linfáticos. El fármaco impide la salida de los linfocitos T vírgenes y de memoria central, con la consiguiente linfopenia en sangre periférica por redistribución linfoide. Esto se ha relacionado con un aumento del riesgo de infecciones, destacando los virus herpes y diversos casos de leucoencefalopa-tía multifocal progresiva por poliomavirus JC¹

Además, se ha registrado un repunte de tumores cutáneos en pacientes tratados con este fármaco. Su acción sobre los esfingolípidos parece tener un efecto sobre las células epi-dérmicas aún no bien conocido, que explicaría la mayor incidencia de tumores cutáneos no melanocíticos, principalmente carcinomas basocelulares. Su relación con el melanoma maligno es más cuestionada.²

Hasta la fecha, solo se han reportado tres casos previos de este efecto adverso.³⁻⁵ Con esta nota clínica, presentamos un nuevo reporte, revisando la bibliografía disponible y resumiendo los eventos previos, con el objetivo de ayudar a entender la relación entre el Fingolimod y este tipo de cáncer.

Hasta la fecha, solo se han reportado tres casos previos de este efecto adverso.³⁻⁵ Con esta nota clínica, presentamos un nuevo reporte, revisando la bibliografía disponible y resumiendo los eventos previos, con el objetivo de ayudar a entender la relación entre el Fingolimod y este tipo de cáncer.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 64 años con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente y un inicio de síntomas a los 39 años de edad, con diferentes tratamientos inmunosupresores desde su diagnóstico (Tabla 1, paciente A). Por ineficacia del esquema previo, comienza con fingolimod en pauta habitual, un comprimido oral diario de 0.5 mg, con un rango de linfopenia durante el tratamiento entre 500-800 células/ μ L. A los 7 meses de inicio del tratamiento, presenta molestias locales en región deltoidea de brazo derecho con aparición de una lesión nodular eritematosa de crecimiento progresivo, hasta su ulceración 3 meses después (Figura 1A), momento en el que solicita asistencia médica.

Se realiza biopsia cutánea de la lesión (Figura 1B-D), con sospecha de carcinoma neuroendocrino, y se amplía el estudio con resección completa y vaciamiento axilar, llegando al diagnóstico definitivo de carcinoma de células de Merkel (CCM) con infiltración de hipodermis y metástasis a ganglios linfático. La inmunohistoquímica muestra un tumor de alto grado con Ki67 del 75%. Cromogranina, sinaptofisina y enolasa positivos. Positividad característica de CK20 patrón dot-like con CK7 y TTF-1 y S-100 negativas, lo que descarta otras opciones como metástasis de carcinoma de microcítico de pulmón y melanoma. Se estima un estadio inicial pT2N1b.

A pesar de tratamiento complementario con quimioterapia (carboplatino-etopósido) y radioterapia regional, sufre a los pocos meses una recidiva local, con metástasis a distancia en hueso, mama, estómago, páncreas y retroperitoneo. Durante el primer año, se decide retirar fingolimod,

sin cambiar a otra terapia modificadora de la esclerosis múltiple. La paciente finalmente falleció en el contexto de una hemorragia digestiva, a los 26 meses del diagnóstico.

Discusión

El CCM, también conocido como carcinoma neuroendocrino primario cutáneo, es un tumor poco frecuente pero muy agresivo. Su población de riesgo clásica son varones caucásicos de edad avanzada con marcada exposición solar. No obstante, se ha reportado una mayor

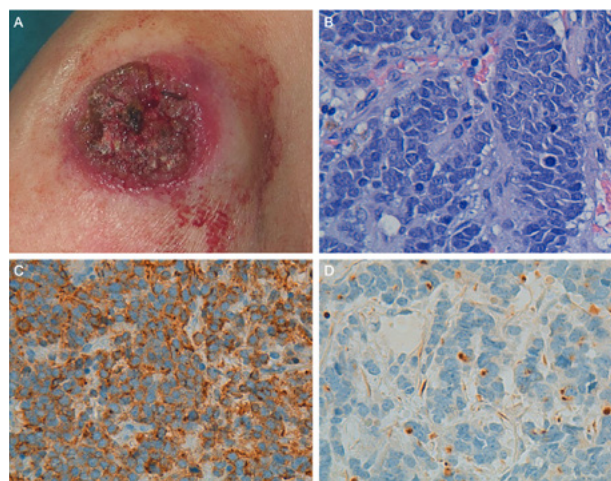


Figura 1. Examen macroscópico (A): Lesión nodular ulcerada con halo eritematoso peritumoral en región deltoidea de brazo derecho. Examen microscópico (B-D): La tinción con hematoxilina-eosina (B) muestra una proliferación en dermis de células pequeñas redondeadas de núcleo hiper cromático y aspecto neuroendocrino. La inmunohistoquímica evidencia una expresión citoplasmática granular para cromogranina (C), y un patrón "dot-like" paranuclear positivo para CK20 (D).

Tabla 1. Características de los pacientes con EM en tratamiento con fingolimod que desarrollaron CCM, incluyendo el caso actual (paciente A). "dot-like" paranuclear positivo para CK20 (D).

Caso	Tratamiento	Linfopenia	Inicio CCM	CM2B4	Supervivencia
A. Mujer 64 años EMRR desde 1998	Azatioprina (1991-95) IFN β -1b (1996-2008) AG (2008-2013) Fingolimod (2013-14)	500-800/ μ L	Octubre 2013	No realizado	26 meses
B. Mujer 45 años ³ EMRR desde 2000 DM2 desde 1992	IFN β -1b (previously) AG (previously) Fingolimod (2014-16)	390-850/ μ L	No registrado	Positivo en células tumorales	Desconocida
C. Hombre 61 años ⁴ EMRR desde 1996 Fumador	IFN β -1b (1996-97) AG (1997-2004) Azatioprina (2001-04) Natalizumab (2006-11) Fingolimod (2011-16)	280-930/ μ L	Noviembre 2015	Positivo en células tumorales	11 meses
D. Mujer 54 años ⁵ EMRR desde 1997 Fumadora	IFN β -1b (previously) Fingolimod (2011-16)	210-870/ μ L	Octubre 2015	Positivo en células tumorales	Desconocida

CCM: Carcinoma de células de Merkel; MCPyV: Merkel Cell Polyomavirus; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IFN β : Interferon β ; GA: Acetato de Glatirámico; CM2B4: MCPyV large T-antigen antibody.

frecuencia de aparición en personas inmunodeprimidas, bien en contexto del uso de tratamiento inmunosupresor o por el virus de la inmunodeficiencia humana. En estos casos, presenta una aparición más temprana y un curso más acelerado⁶

Aunque se desconoce su etiopatogenia con exactitud, hasta un 80% de los casos se han asociado al poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), de una forma similar a como el virus del papiloma humano se relaciona a cáncer cervical. Al igual que otros poliomavirus, como el JC, el MCPyV infecta a la mayoría de la población a edades tempranas, con una primoinfección asintomática y manteniéndose activo, pero inocuo, a lo largo de la vida del huésped. Dicha situación podría descompensarse en situaciones de inmunodepresión, siendo el único poliomavirus asociado claramente a cáncer⁷

En nuestro caso, de acuerdo al algoritmo de causalidad de Naranjo⁸, vemos probable que la inmunosupresión celular secundaria a fingolimod que presentaba nuestra paciente favoreciera el efecto oncogénico del poliomavirus y el desarrollo de CCM con un curso muy agresivo; y así se notificó a farmacovigilancia. Aunque no dispusimos de tinción inmunohistoquímica específica con CM2B4 para demostrar la integración de ADN de MCPyV en el genoma de las células tumorales, el contexto epidemiológico de nuestra paciente nos hace pensar en este desencadenante.

La Tabla 1 muestra los casos descritos hasta el momento de pacientes con EM y tratamiento con fingolimod que han desarrollado este tumor cutáneo³⁻⁵. Nos parece importante destacar el conjunto de estos casos dada la asociación de este fármaco, extendido en EM activa, a linfopenia mantenida y un tipo específico de tumor cutáneo. Esto ayudará a entender su correlación con inmunosupresión e infección latente de poliomavirus.

Estas descripciones, junto con el mayor reporte de casos de otras neoplasias cutáneas, apoyan la recomendación ya recogida en ficha técnica de revisión dermatológica cada 6-12 meses en estos pacientes tratados con Fingolimod⁹

Referencias

1. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419836571. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>
2. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2018;32(10):939-49. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0564-y>
3. Beadnall HN, Gill AJ, Riminton S, Barnett MH. Virus-related Merkel cell carcinoma complicating fingolimod treatment for multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(24):2595-97. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003434>
4. Mahajan KR, Ko JS, Tetzlaff MT, Hudgens CW, Billings SD, Cohen JA. Merkel cell carcinoma with fingolimod treatment for multiple sclerosis: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:12-14. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.004>
5. Calvi A, De Riz M, Lecchi E, Pietroboni A, Ghezzi L, Scarioni M, et al. Merkel cell carcinoma in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod. *J Neurol Sci*. 2017;381:296-97. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.003>
6. Llombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: Epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):108-19. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.022>
7. DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160276. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0276>
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
9. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002202 - II/0053 03/09/2019 Gilenya: EPAR - Product Information, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf, Diciembre 2019.