

## Derrame pleural por carcinoma de células de Merkel



### Merkel Cell Carcinoma with Pleural Effusion

Estimado Director:

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor neuroendocrino primario de la piel<sup>1</sup>. Se trata de un tumor poco frecuente pero con un comportamiento altamente agresivo. Se caracteriza por su rápido crecimiento y tendencia a la invasión ganglionar y vascular, siendo frecuente la recurrencia locorregional y la metastatización<sup>2</sup>. Sin embargo, la afectación pleural resulta anecdótica y únicamente se han descrito tres casos en la literatura<sup>3-5</sup>. Para alcanzar su diagnóstico, una elevada sospecha clínica y el estudio inmunohistoquímico de las muestras histológicas resultan fundamentales<sup>3,4</sup>, puesto que, al tratarse de un tumor neuroendocrino de célula pequeña, podría confundirse con otras entidades.

Presentamos el caso de un hombre de 69 años que ingresó en nuestro departamento al presentar disnea y derrame pleural de cuantía moderada. Recibía tratamiento inmunosupresor tras haber recibido un trasplante renal hacía más de 10 años. Un año previo al ingreso se le reseccó una pápula de 8 mm a nivel frontal derecho con diagnóstico histológico de carcinoma de células de Merkel. Posteriormente, al presentar una recaída ganglionar cervical derecha, se le practicó una resección ampliada con vaciamiento ganglionar y recibió radioterapia adyuvante. Los estudios de extensión en el momento del diagnóstico no evidenciaron lesiones a distancia ni tampoco durante su seguimiento. A su ingreso presentaba numerosas lesiones cutáneas sobrelevadas e hipervascularizadas de hasta 2,5 cm de predominio en tronco (fig. 1A). La toracocentesis mostró un líquido muy hemático, con un pH 6,93, LDH 3.279 U/l, glucosa <30 mg/dl y PCR 9,5 mg/l. El recuento celular únicamente presentaba hematíes y agregados de células atípicas sospechosas de malignidad, sin identificarse otros componentes habituales del líquido pleural. Histológicamente se observó una población monomorfa de células pequeñas, redondas, azules, con escaso citoplasma y núcleo hiperromático con patrón cromatínico nuclear «en sal y pimienta» (fig. 1B). El estudio inmunohistoquímico presentó expresión de sinaptofisina y citoqueratina 20 (CK20) con un patrón «dot-like» en el 100% de las células neoplásicas, específico del CCM (fig. 1C,D). La tomografía computarizada mostró una gran masa mediastínica anterior con afectación pleural y pericárdica, grandes conglomerados adenopáticos retroperitoneales y mesentéricos e implantes perirrenales bilaterales.

El CCM se describe por primera vez en 1972 cuando Toker publicó una serie con 5 pacientes de edad avanzada que presentaban tumores cutáneos y una extensa afectación linfática. El autor resaltó como característica principal la formación trabecular o en cordones con escaso citoplasma del tumor<sup>1</sup>. Posteriormente, al ser estudiados con microscopía electrónica e inmunohistoquímica, se detectó la presencia de gránulos electrodensos y su positividad ante tinciones neuroendocrinas y epiteliales, características que comparten con las células de Merkel de la piel, por lo que comenzó a denominarse CCM<sup>3</sup>.

Se trata de un tumor poco frecuente pero uno de los más agresivos, puesto que hasta un tercio de los pacientes fallecen como consecuencia de la enfermedad<sup>6</sup>. El CCM afecta habitualmente a pacientes de edad avanzada y de raza blanca, pero también se ha relacionado con diferentes estados de inmunosupresión, como la infección por VIH, enfermedades linfoproliferativas y en pacientes trasplantados de órganos sólidos<sup>7</sup>. Aunque aparece predominantemente en zonas fotoexpuestas, como la cabeza y el cuello, estudios recientes establecen una relación con el poliomavirus de Merkel

en la carcinogénesis del tumor<sup>8</sup>. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia, probablemente debido a que existe un mayor conocimiento clínico, con métodos más precisos para el diagnóstico anatomopatológico, al envejecimiento de la población y a la exposición solar<sup>9</sup>. A pesar de su agresividad y su tendencia a la invasión locorregional y metastatización<sup>7,10</sup>, únicamente se han publicado 3 casos en la literatura con afectación pleural<sup>3-5</sup>.

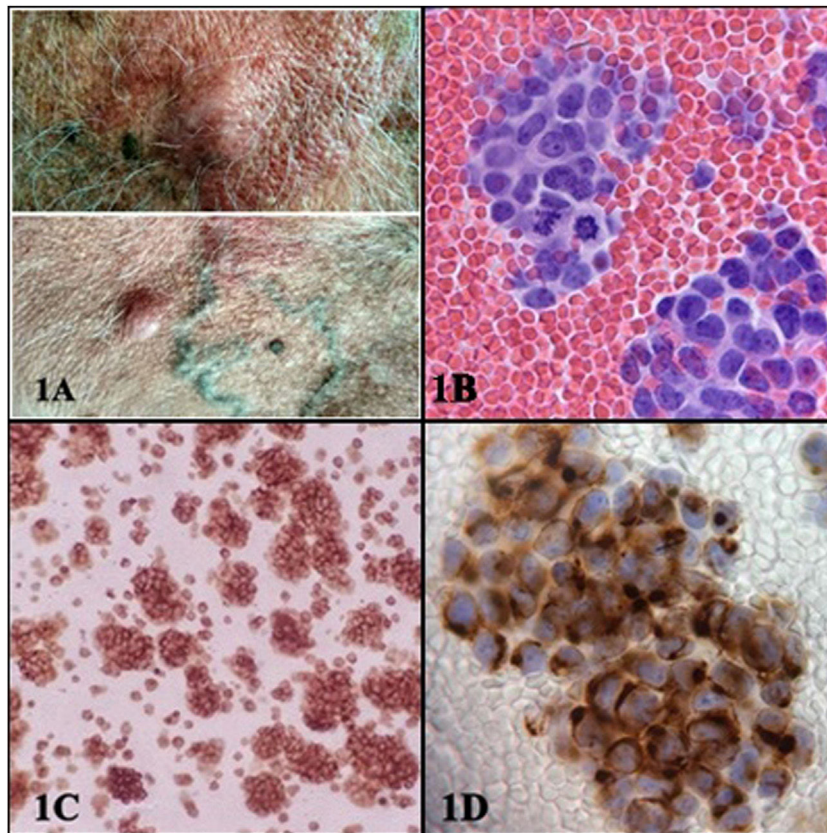
El primer caso, descrito por Watson en 1985, se trataba de una paciente que a los 20 años de la resección de un tumor cutáneo en su cadera izquierda presentó metástasis y derrame pleural derecho. En este caso tan solo se estableció el diagnóstico a través del estudio citológico del líquido pleural, ya que se asemejaba a las muestras histológicas obtenidas en el estudio necrópsico<sup>3</sup>. Años después, Payne et al.<sup>4</sup> publicaron el caso de una mujer de 77 años que presentó derrame pleural al año de la exéresis de una lesión cutánea debida a CCM. En esta ocasión los autores describieron únicamente las características macroscópicas del líquido pleural como hemático y emitieron el diagnóstico mediante el estudio citológico e inmunohistoquímico del bloque celular. El tercer caso presentó derrame pleural bilateral a los 2 años de la resección de la lesión cutánea primaria. En este caso, los estudios histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia pleural permitieron alcanzar el diagnóstico<sup>5</sup>.

Un aspecto que resulta novedoso en nuestro caso es la descripción, por primera vez en la literatura, de las características bioquímicas del líquido pleural y que ponen de manifiesto la enorme agresividad del tumor. A nivel pleural, valores descendidos de pH y glucosa se han relacionado con un peor pronóstico y una mayor extensión de las lesiones pleurales<sup>11</sup>. En nuestro caso, estos valores resultaron notablemente disminuidos en relación con la agresividad del tumor y la extensa afectación pleural que presentaba el paciente; en consecuencia, no se pudieron identificar otros componentes celulares habituales del líquido pleural, como leucocitos o células mesoteliales, al haber sido totalmente reemplazados por las células neoplásicas.

A diferencia de los casos publicados, nuestro paciente recibía inmunosupresión desde hacía años al tratarse de un paciente trasplantado renal, de manera que, si bien para el desarrollo de este tipo de tumor se han descrito como factores de riesgo tanto el tratamiento inmunosupresor como el trasplante de órganos sólidos<sup>7</sup>, en nuestro caso el tratamiento inmunosupresor también pudo favorecer la enorme agresividad y su rápida evolución.

A nivel pleural, el CCM representa un desafío diagnóstico debido en parte a su rareza y al hecho de tratarse de un tumor que puede ser confundido con metástasis de otros tumores como el linfoma, el carcinoma de células pequeñas, el melanoma, el sarcoma de Ewing o el neuroblastoma. Por tanto, en estos casos resulta fundamental mantener un elevado índice de sospecha que permita realizar las técnicas de inmunohistoquímica necesarias para establecer su diagnóstico. Debido a su origen neuroendocrino, es un tumor que suele expresar marcadores que incluyen el CD56, cromogranina o sinaptofisina. Sin embargo, para su diagnóstico la positividad para la citoqueratina 20 con un patrón perinuclear representa un marcador altamente sensible y específico<sup>12</sup>.

Por otro lado, pensamos que el CCM podría tratarse de una causa más frecuente, de lo que se reconoce en la actualidad, de derrame pleural maligno, y es posible que pudiera ser responsable de afectación pleural incluso sin evidencia de lesión cutánea, ya que existen descripciones en la literatura de casos de CCM con afectación retroperitoneal o mediastínica en los que no se evidenció el tumor primario<sup>13,14</sup>. Por tanto, al tratarse de un tumor de naturaleza tan agresiva y ampliamente metastásico podría no reconocerse a nivel pleural si no se realiza un estudio



**Figura 1.** A) Lesiones cutáneas sobrelevadas en la cara anterior de tronco. B) Estudio citológico del líquido pleural que muestra una población celular monomorfa de células redondas, azules, pequeñas, con escaso citoplasma y un patrón cromático en «sal y pimienta». Se identifican numerosas células en mitosis (bloque celular H-E,  $\times 40$ ). C) Estudio inmunohistoquímico con expresión de sinaptofisina (marcador neuroendocrino). Muestra una expresión de patrón punteado paranuclear granular fino (SYN,  $\times 20$ ). D) Estudio inmunohistoquímico que muestra positividad para citoqueratina 20 con patrón de tinción perinuclear «dot like» en el 100% de las células neoplásicas, específico del carcinoma de células de Merkel (CK-20,  $\times 40$ ).

inmunohistoquímico adecuado que permita alcanzar el diagnóstico definitivo.

En conclusión, el CCM es una entidad que debe incluirse en el diagnóstico diferencial del derrame pleural maligno, sobre todo si se trata de tumores de estirpe neuroendocrina de células pequeñas, incluso en ausencia de lesiones cutáneas. En estos casos, la determinación de marcadores inmunohistoquímicos adecuados permitirá alcanzar un diagnóstico definitivo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105:107–10.
2. Campillo R, Gil-Carcedo E, Alonso D, Vallejo LA, Oñate JM, Gil-Carcedo LM. Primary cutaneous neuroendocrine carcinoma, Merkel cell carcinoma. Case series 1991–2012. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64:396–402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2013.06.003>.
3. Watson CW, Friedman KJ. Cytology of metastatic neuroendocrine (Merkel-cell) carcinoma in pleural fluid. A case report. *Acta Cytol*. 1985;29:397–402.
4. Payne MM, Rader AE, McCarthy DM, Rodgers WH. Merkel cell carcinoma in a malignant pleural effusion: Case report. *Cytojournal*. 2004;18:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-6413-1-5>.
5. Rhee YY, Kim SH, Kim EK, Kim SH. Merkel cell carcinoma metastatic to pleural fluid: A case report. *J Pathol Transl Med*. 2018;52:206–9. <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2017.11.10>.
6. Uchi H. Merkel cell carcinoma: An update and immunotherapy. *Front Oncol*. 2018;8:48. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00048>.

7. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.022>.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096–100. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1152586>.
9. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg*. 2015;81:802–6. <http://dx.doi.org/10.1177/000313481508100819>.
10. Tetzlaff MT, Nagarajan P. Update on Merkel cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2018;12:31–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0898-2>.
11. Rodríguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest*. 1989;95:320–4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.95.2.320>.
12. Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguished Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:226–34. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199702000-00014>.
13. Quiroz-Sandoval OA, Cuellar-Hubbe M, Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, López-Basave HN, Padilla-Rosciano AE, et al. Primary retroperitoneal Merkel cell carcinoma: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;19:21–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.12.003>.
14. Kong FW, Zhang M, Wang H, Lu CT, Wu WB, Liu YY. A rare case of Merkel cell carcinoma presenting as a giant intra-thoracic mass: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8743. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008743>.

María J. Soler-Sempere<sup>a,\*</sup>, María O. Álvarez-Fernández<sup>b</sup>, Isabel Padilla-Navas<sup>a</sup>, María Cabezas-Macián<sup>b</sup>, Jose F. Sánchez-Hernández<sup>c</sup> y Eduardo García-Pachón<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neumología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>b</sup> Sección de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>c</sup> Servicio de Análisis clínicos, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [majosoler1@hotmail.com](mailto:majosoler1@hotmail.com) (M.J. Soler-Sempere).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.02.012>

0300-2896/ © 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Health Indicators in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia: A Comparison Between the First and Second Wave



### Indicadores sanitarios en pacientes hospitalizados por neumonía SARS-COV-2: comparación entre la primera y segunda ola

Dear Editor,

The first cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) were identified in Wuhan, China<sup>1</sup> a year ago. However, few studies have been published comparing the characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients with pneumonia secondary to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) of the first and second wave of the pandemic in Europe. Moreover, it has not been investigated whether patient management and health indicators improved during the second wave as a result of the experience acquired during the first. The objective of this study is to compare the characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 of the first and second wave of the pandemic.

Data were collected from the medical reports of patients diagnosed with Covid-19 and admitted to our hospital, from February 2020 (date of first Covid-19 diagnosis) to December 31 (first wave until June 30; second wave since July 1). The study was approved by the Institutional Review Board (#2020/194). A case of Covid-19 was confirmed in the presence of a positive result in the reverse transcription polymerase chain reaction test on samples obtained from nasal or throat swabs, or a positive antigen test performed in accordance with the Spanish Ministry of Health recommendations.<sup>2</sup> Only laboratory-confirmed cases were considered for analysis. All patients diagnosed with Covid-19 pneumonia<sup>3</sup> were hospitalized and included in the study. All data were recorded at admission (+1 day). Patient were eligible for intensive care unit (ICU) admission if required mechanical ventilation or had a fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) of at least 60% or more. Radiological anomalies were collected from reports of the Unit of Radiology.

We assumed missing data occurred at random depending on the clinical variables and performed multiple imputations using chained equations. Missing values were predicted from other outcome predictors. We created 100 datasets with identical known information but with differences in imputed values reflecting the uncertainty associated with imputations. In total <1% clinical data items were imputed (see Table 1). We used Chi-square test to compare proportions and Mann-Whitney *U* test for comparison of quantitative variables. Logistic regression analyses were performed to investigate the effects of the two waves on outcomes (risk of death, ICU admission and the risk for mechanical ventilation). For this purpose, regression models were tested using non-parametric techniques, adjusted for the predictors of the DALSH score (diabetes, age, lymphocytes, oxygen saturation, pH).<sup>4</sup> Results are presented as Odds Ratio (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). Statistical analyses were carried out in R using the mice and mgcv packages. These packages are freely available at <http://cran.r-project.org>.

Fig. 1 shows the number of hospitalized patients by month during the two waves. Table 1 shows the characteristics of patients at baseline. As compared to the first wave, during the second wave, patients were significantly older, had fever less frequently, received the same medications and had similar comorbidities as patients of the first wave. Of note, the prevalence of heart failure was higher. Laboratory data show a lower inflammatory component (lower levels of lactate dehydrogenase and interleukin-6 and similar C-reactive protein levels) and lower concentrations of lymphocyte and platelets. In addition, respiratory distress (lower SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios) and bilateral consolidations on chest X-ray were more frequent in the second wave, whereas interstitial abnormalities were less frequent. A higher use of corticosteroids and remdesivir was observed in the second wave, whereas hydroxychloroquine was hardly administered (5%) and Lopinavir/ritonavir were no longer used.

The median length of hospital stay was significantly higher during the first wave [10 (7, 19) vs 9 (6, 13) days; *P* < .001]. Health indicators were poorer in the first than in the second wave (admission to ICU, 13% vs 11%; mechanical ventilation, 11% vs 7%; deaths, 17% vs 15%).

After adjusting for diabetes, age, lymphocyte count, oxygen saturation and pH (DALSH score), the risk for mechanical ventilation (OR 0.45, 95%CI 0.26–0.79) and for death (OR 0.52, 95%CI 0.31–0.85) were significantly lower in the second wave than in the first wave. The risk of admission to ICU (0.65, 95%CI 0.40–1.05) was also lower but without reaching significantly statistical association.

According to the results obtained, the length of hospital stay, use of mechanical ventilation and mortality were lower in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia during the second wave, as compared to the first. All despite the fact that patients in the second wave were older and their characteristics were associated with a higher risk for developing severe COVID-19 (lower SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios).<sup>5</sup> These results persisted after adjustment for variables of severity (DALSH score).<sup>4</sup>

Previous studies with a different design also show that mortality decreased over time.<sup>6,7</sup> This cannot be attributed to demographic

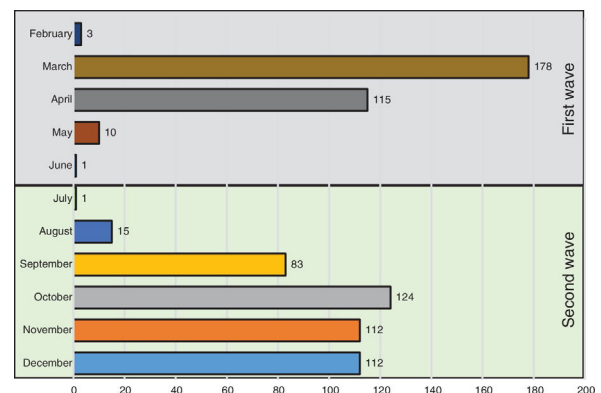


Fig. 1. Number of hospitalized patients by month during the two waves.