

Carcinoma de células de Merkel

Presentación de un caso con localización atípica

Merkel cell carcinoma. Report of a case with an atypical location

M.^a José Añón Requena, M.^a Jesús Palomo González, José Pérez-Requena, Rosario Guerrero Cauqui

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel o carcinoma neuroendocrino cutáneo es un tumor infrecuente, que se caracteriza por su agresividad local y la tendencia a la afectación ganglionar y a las metástasis a distancia. Se origina a partir de células que pertenecen al sistema neuroendocrino, por lo que presentan expresión de determinados marcadores inmunohistoquímicos. Presentamos el caso de un varón con una lesión cutánea en una localización atípica (pretibial), donde la expresión de marcadores neuroendocrinos y la presencia de gránulos en el estudio ultraestructural facilitaron el diagnóstico diferencial con otras entidades. Un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son importantes para mejorar el pronóstico de estos enfermos.

Palabras clave: Merkel, carcinoma neuroendocrino cutáneo.

SUMMARY

Merkel cell carcinoma or neuroendocrine carcinoma of the skin is a highly malignant uncommon neoplasm, with early regional lymph node involvement and distant metastases. It arises from cells belonging to the neuroendocrine system, therefore presenting a distinct immunohistochemical profile. We report a case of a male with a cutaneous lesion located in an atypical anatomical site (pretibial). The diagnosis was confirmed by immunohistochemical staining and by the presence of dense core granules in electron microscopy. An early diagnosis and a correct treatment are important to improve the prognosis of these patients.

Key words: Merkel cell carcinoma, cutaneous neuroendocrine carcinoma.

Rev Esp Patología 2005; 38 (1): 34-37

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM), merkeloma o carcinoma neuroendocrino cutáneo es un tumor infrecuente, primario de la piel, aunque no exclusivo de ella, ya que puede aparecer sobre mucosas. Presenta un curso clínico extremadamente agresivo, con alta tendencia a la recidiva local y a la aparición de metástasis linfáticas y a distancia.

Las células de Merkel se encuentran en la piel y en algunas áreas de la mucosa derivada del ectodermo, estando localizadas en la capa basal epidérmica. Se encuentran en escaso número y no se visualizan con la tinción habitual de Hematoxilina-Eosina (HE), aunque debido a que el citoesqueleto de estas células está constituido por filamentos de citoqueratina y presentan gránulos neurosecretorios en su citoplasma, pueden ponerse de manifiesto mediante el uso de técnicas especiales. Pertenecen a estructuras mecanorreceptoras cuando se encuentran asociadas a fibras nerviosas y, cuando se

encuentran en la piel sin relación con terminaciones nerviosas, forman parte del sistema neuroendocrino difuso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO Y HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Varón de 78 años que presenta en región pretibial izquierda, una lesión cutánea sobreelevada de 5 cm de diámetro, con nódulos rosados en la superficie, de 6 meses de evolución. Se remitió un fragmento cuneiforme de 0,8 cm con el diagnóstico de presunción de dermatofibrosarcoma.

El examen microscópico mostró una epidermis sin alteraciones y una dermis extensamente infiltrada por una tumoración dispuesta en nidos sólidos y trabéculas, constituidos por células de aspecto indiferenciado, redondeadas y discohesivas, de escaso citoplasma basófilo y núcleos de cromatina laxa, con varios nucleolos pequeños y abundantes mitosis (fig. 1). El estudio inmunohistoquí-

Recibido el 5/11/2003. Aceptado el 8/3/2004.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario «Puerta del Mar» (Cádiz).
mjareg@hotmail.com

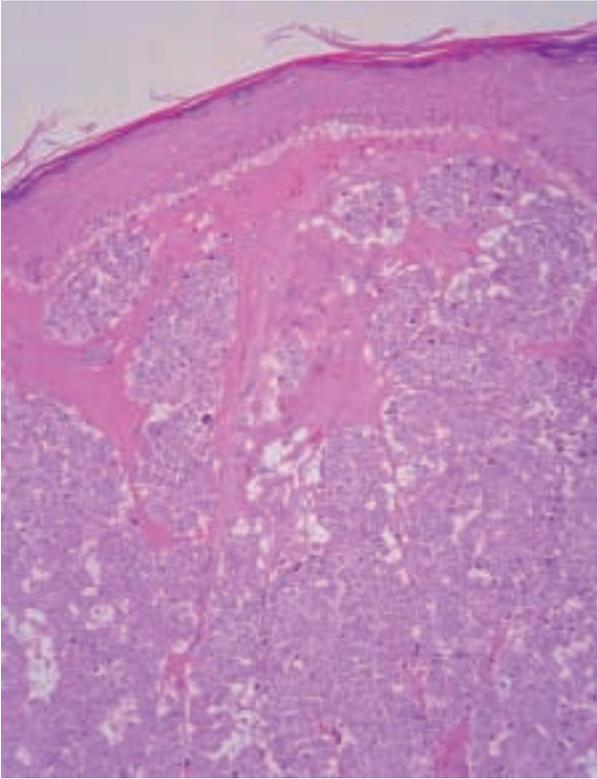


Fig. 1. Imagen microscópica de piel, infiltrada en la dermis por nidos de células tumorales de citoplasma basófilo y núcleo grande con varios nucleolos (HE, 40x).

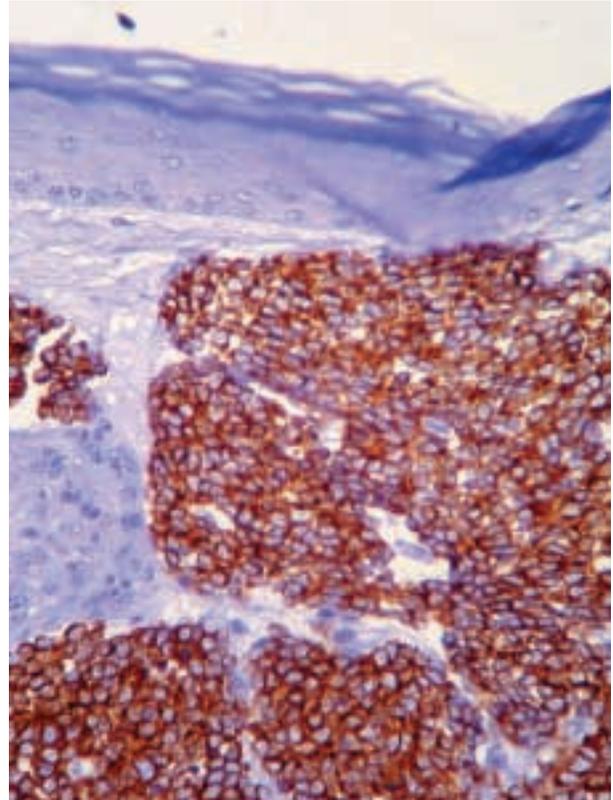


Fig. 2. La expresión de citoqueratina 20 es paranuclear, de forma característica (CK20, 100x).

mico mostró positividad débil de las células tumorales para sinaptofisina e intensa para citoqueratina 20 (CK20) (fig. 2), enolasa neuronal específica (fig. 3) y neurofilamentos, con característica tinción paranuclear a nivel de los cuerpos fibrosos (1,2). No expresaban proteína S-100, antígeno leucocitario común (ALC) ni cromogranina. El diagnóstico fue de Carcinoma de Células de Merkel.

Mediante el estudio con microscopía electrónica se pudieron observar células tumorales de núcleo irregular, que presentaban en el citoplasma algunos gránulos neurosecretorios, electrondensos, de 60 nm de diámetro y con un halo claro (fig. 4), así como cuerpos fibrosos paranucleares, que confirmaban el diagnóstico histopatológico.

Posteriormente, el paciente se sometió a una ampliación de márgenes quirúrgicos e inició tratamiento con quimioterapia, presentando, a los 5 meses del diagnóstico, varios nódulos cutáneos en la vecindad de la cicatriz de la lesión inicial, de características histopatológicas similares a las del tumor previo, que se catalogaron como satelitosis del carcinoma de células de Merkel.

DISCUSIÓN

Las células de Merkel son una subpoblación celular derivada de la cresta neural y que, asociadas a termina-

ciones nerviosas, actúan como mecanorreceptores donde, tras un estímulo mecánico, se produce la exocitosis de neurotransmisores (3). Las células de Merkel se consideraban como un elemento integrado dentro del Sistema APUD, en el que se incluían diferentes células con su hormona correspondiente. Se ha sugerido que las células con capacidad para captar y descarboxilar precursores de aminas (células APUD) pueden tener un origen embrionario común en la cresta neural, si bien el concepto de Sistema APUD se ha modificado recientemente y ha sido sustituido por el término de «sistema neuroendocrino» donde se incluye un conjunto de células, no todas ellas derivadas de la cresta neural. El sistema neuroendocrino engloba una gran variedad de células neuroendocrinas distribuidas por diferentes tejidos de origen tanto endodérmico como ectodérmico, que comparten con los nervios algunos marcadores inmunohistoquímicos, y se subdivide en sistema neuroendocrino difuso (intestino, páncreas, pulmón, células C del tiroides, piel y aparato urogenital) y glandular (médula suprarrenal, neurohipófisis y paraganglios).

El CCM aparece en personas de edad avanzada, con una edad media de 70 años, aunque se han descrito varios casos de CCM en los que la edad era inferior a la esperada, observándose que estos pacientes estaban sometidos a inmunosupresión tras el transplante de un órgano

sólido, recibiendo medicación para evitar el rechazo (tras un trasplante renal o cardíaco) o tratados por anemia aplásica, con globulina antitimocito y ciclosporina (4-6), por lo que es importante el estudio de las lesiones cutáneas en estos enfermos, por la frecuente aparición de tumores, de distinta agresividad, entre los cuales se encuentra el CCM.

Afecta por igual a ambos sexos y más a los caucásicos. Normalmente asienta sobre áreas expuestas al sol, con un predominio de la cabeza y el cuello, especialmente en la zona periocular, aunque también puede aparecer en otras localizaciones anatómicas, por lo que el interés de nuestro caso está en la existencia de un tumor cutáneo infrecuente asociado a una localización poco habitual, lo que dificulta el diagnóstico clínico inicial de la lesión.

Clínicamente, se manifiesta como una pápula indurada o un nódulo, violáceo e indoloro, habitualmente no ulcerado, que mide en torno a 1,5-2 cm y lleva varios meses de evolución. La mayoría de las ocasiones se extirpa con el diagnóstico de sospecha de carcinoma basocelular, aunque en el estudio microscópico muestra una imagen histológica y un perfil inmunohistoquímico característicos.

El CCM es un tumor infrecuente, con alta agresividad y gran tendencia a la recidiva local, que exige realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, ya que actualmente presenta un mal pronóstico.

Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras lesiones de morfología similar pero con distinta evolución clínica para la aplicación de tratamientos eficaces. Las técnicas inmunohistoquímicas facilitan este diagnóstico diferencial, siendo el principal, entre el CCM y el carcinoma de células pequeñas de pulmón, metastásico a piel. El CCM expresa citoqueratinas, especialmente la citoqueratina 20 (CK20) con una típica bola paranuclear y es negativo para la citoqueratina 7 (CK7), que se expresa en los carcinomas de células pequeñas de pulmón; la expresión de neurofilamentos, a modo de bola paranuclear en el CCM es a menudo negativa en los carcinomas microcíticos pulmonares, siendo positivos ambos tumores para enolasa neuronal específica y ocasionalmente para CD99 de expresión citoplasmática. Otras entidades a considerar son el linfoma (donde se observa negatividad para citoqueratinas y positividad para antígeno leucocitario común y los marcadores de linfocitos B o T correspondientes), el melanoma de células pequeñas (negatividad para citoqueratinas y positividad para la proteína S-100) y el tumor neuroectodérmico primitivo (con negatividad para citoqueratinas y positividad para enolasa neuronal específica y CD99 con tinción de membrana) (7).

En el CCM, considerando su agresividad local y su tendencia a la recidiva local, se propone como terapia inicial la exéresis amplia, mediante cirugía de Mohs. La

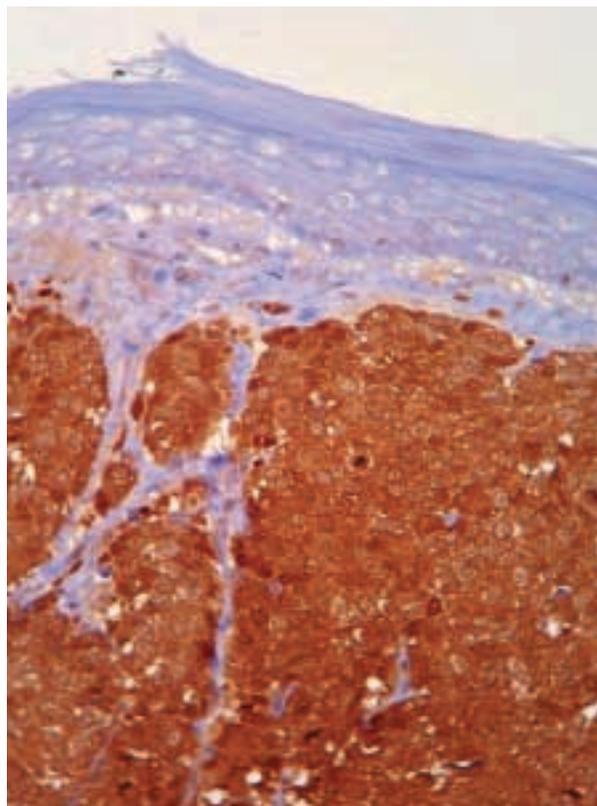


Fig. 3. Las células tumorales muestran inmunotinción positiva con enolasa neuronal específica (Enolasa, 100x).

linfadenectomía regional se realiza de forma sistemática en pacientes con ganglios afectados clínicamente, estando en discusión la utilidad de la exéresis ganglionar en ausencia de afectación clínica. Algunos autores recomiendan la linfadenectomía en tumores grandes, con más de 10 mitosis por campo de gran aumento, invasión vascular o linfática o en el subtipo de células pequeñas. No hay datos disponibles sobre la utilidad del estudio del

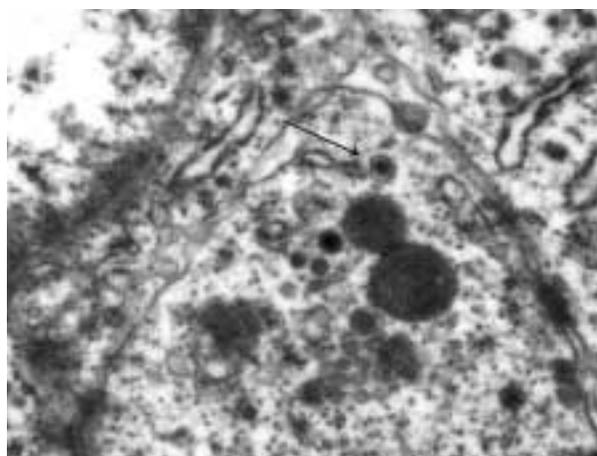


Fig. 4. Presencia de gránulos neurosecretorios, electrondensos y rodeados de un halo claro (Microscopía electrónica).

ganglio centinela en estos tumores. El papel de la radioterapia adyuvante también está en estudio: no parece necesaria en los casos donde la resección tumoral es completa, aunque se recomienda en los casos con márgenes afectos, extirpación incompleta o en casos en los que sea imposible la realización de cirugía, donde se aplicará sobre el tumor o el lecho quirúrgico y sobre los ganglios regionales. El empleo de la quimioterapia no está definido, aunque podría utilizarse en casos de enfermedad diseminada o en aquellos pacientes con recidivas locales que hayan superado la dosis de radiación máxima tolerada (8, 9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Moll R, Lowe A, Laufer J and Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 140: 427-47.
2. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 962-72.
3. Halata Z, Grim M, Bauman KL. Friedrich Sigmund Merkel and his «Merkel cell», morphology, development, and physiology: Review and new results. *Anat Rec* 2003 Mar; 271(A): 225-39.
4. Barón JM, Sánchez C, García P. Carcinoma de células de Merkel en un paciente con trasplante renal. *Rev Clin Esp* 2001 Apr; 201: 223.
5. Maksymiuk B, Wygoda A, Zakliczynski M, Palen P. Primary undifferentiated small cell carcinoma (Merkel cell carcinoma) in a patient after heart transplantation (case report). *Pol J Pathol* 2002; 53: 177-80.
6. Takabayashi M, Sakai R, Sakamoto H, Iemoto Y, Kanamori H, Inayama Y, Ishigatsubo Y. Merkel cell carcinoma developing after antithymocyte globulin and cyclosporine therapy for aplastic anemia. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 251-3.
7. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 588-98.
8. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 885-92.
9. Carpentier O, Carrote-Lefebvre I, Patenotre P, Mirabel X, Delaporte E, Piette F. Primitive cutaneous neuroendocrine carcinomas or Merkel's tumor. Clinical and therapeutic aspects in 22 patients. *Presse Med* 2002; 31:735-9.