

Carcinoma de células de Merkel: presentación de un caso y revisión de la literatura

Susana Sánchez-García,* Carmen Manzanares-Campillo,** Pablo Menéndez-Sánchez,***
Virginia Muñoz-Atienza,**** Jesús Martín-Fernández*****

Resumen

Introducción: el carcinoma de células de Merkel (CCM), o merkeloma, es una neoplasia neuroendocrina infrecuente. Suele desarrollarse en la epidermis de individuos con edades superiores a los 60 años como una lesión violácea de rápido crecimiento en zonas fotoexpuestas. Su diagnóstico se basa en los estudios anatomopatológico e inmunohistoquímico.

Caso clínico: varón de 62 años con antecedentes de neumonectomía y radioterapia de dos meses de duración por carcinoma epidermoide de pulmón; es evaluado en consulta de Cirugía General por la autopalpación de tumoración axilar izquierda de semanas de evolución, no dolorosa, pétreo a la palpación y sin signos inflamatorios. En la tomografía computada (TC) se describe una lesión de probable origen ganglionar, de 8 cm de diámetro. Se realiza punción/aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión resultando positiva para células malignas; posterior exéresis quirúrgica del tumor con resultado inmunohistoquímico de carcinoma de células de Merkel.

Conclusiones: el carcinoma de células de Merkel es una entidad rara que se desarrolla en pacientes de edad avanzada, en zonas fotoexpuestas y como una lesión cutánea en la piel intacta. Su diagnóstico definitivo se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel, carcinoma neuroendocrino cutáneo.

Abstract

Background: Merkel cell carcinoma is an aggressive neuroendocrine cell carcinoma arising in the epidermis of patients aged >60 years. This lesion is found in sun-exposed areas and presents as a small violet raised nodule. It is usually painless and rapidly growing. Although its clinical presentation and characteristic histology are usually sufficient, immunohistochemical features are helpful in making an accurate diagnosis.

Clinical case: We present the case of a 62-year-old male with epidermoid carcinoma of the lung who was treated with surgery and local radiation for 2 months. He presented a painless 8-cm subcutaneous mass of some weeks of evolution, without inflammatory signs. Computerized tomography demonstrated a mass of probable lymph node origin. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) reported malignant cells and excisional surgery of the mass was performed, revealing a subcutaneous Merkel cell carcinoma.

Conclusions: Merkel cell carcinoma is a rare entity that develops in mature patients, often in sun-exposed areas, and presents cutaneous injury in intact skin. Definitive diagnosis is done using immunohistochemistry.

Key words: Merkel cell carcinoma, cutaneous neuroendocrine carcinoma.

* Residente segundo año.

** Médico adjunto.

*** Residente quinto año.

**** Residente tercer año.

***** Jefe de Servicio.

Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Correspondencia:

Dra. Susana Sánchez García

C/ Valencia N°6, 4ªA, 13002 Ciudad Real, España

Tel.: (926) 278000 (ext. 79183) Móvil: 661179720

Correo electrónico: susisg_83@hotmail.com

Recibido para publicación: 04-11-2010

Aceptado para publicación: 27-04-2011

Introducción

El carcinoma de las células de Merkel (CCM), o merkeloma, es una neoplasia neuroendocrina infrecuente que suele desarrollarse en la epidermis de individuos caucásicos de edades superiores a los 60 años. Clínicamente se manifiesta como una pápula o nódulo indurado, menor de 2 cm, violáceo e indoloro, habitualmente no ulcerado y de varios meses de evolución.¹⁻⁵ Presenta un curso clínico agresivo, con una destacada tendencia de recidiva local y aparición de metástasis linfáticas y a distancia.^{5,6} La presentación clínica y los estudios anatomopatológico e inmunohistoquímico son la base fundamental para su diagnóstico definitivo. La exéresis quirúrgica con márgenes amplios es el tratamiento de elección.^{1,5}

Presentamos el caso de un varón con un CCM en una localización inusual: tejido celular subcutáneo y revisamos la literatura relacionada.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 62 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus y tuberculosis en la infancia. Fue intervenido hace 9 años: neumonectomía izquierda y linfadenectomía hiliomediastínica por carcinoma epidermoide de pulmón (pT2N2M0). Recibió tratamiento adyuvante con radioterapia durante 2 meses y revisiones posteriores en su hospital de referencia sin presentar recidivas. Ocho años después es evaluado en la consulta de Cirugía General por autoexploración de tumoración axilar izquierda de unas semanas de evolución, no dolorosa y que a la exploración es pétreo, sin signos inflamatorios ni alteraciones cutáneas.

En la tomografía computada (TC) torácica se descubrió una lesión axilar izquierda de 8 cm de diámetro y probable origen ganglionar. Se realizó una punción/aspiración con aguja fina (PAAF) que resultó positiva para células malignas. En el estudio inmunohistoquímico las células fueron positivas a citoqueratinas AE1/AE3, 20 y, focalmente, a cromogranina y a S-100. Dados los antecedentes oncológicos del paciente y la sospecha de recidiva tumoral, se intervino al paciente realizando una exéresis de la masa axilar izquierda. Las células analizadas no expresaron sinaptofisina, TTF-1, CD45, citoqueratina 7 o CD99 (figura 1). No se encontró tejido ganglionar (figura 2). El diagnóstico fue de CCM en tejido celular subcutáneo.

El tratamiento adyuvante consistió en radioterapia en el lecho quirúrgico (24 Gy durante 15 días debido a la negativa del paciente a continuar) y cuatro ciclos de quimioterapia (esquema cisplatino y etopósido). La última prueba de imagen realizada (TC toraco-abdomino-pélvica) mostró

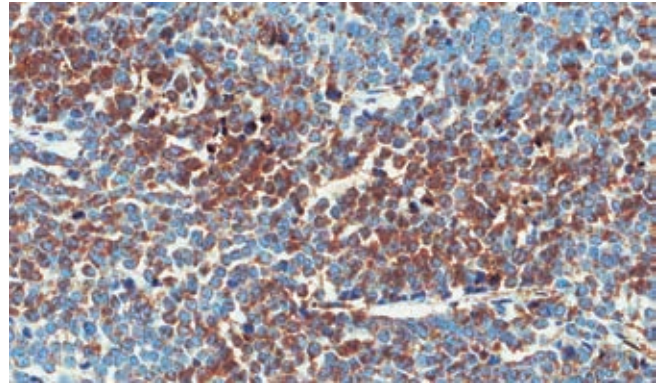


Figura 1. Foto de inmunohistoquímica con anticuerpo positivo frente a cromogranina A.

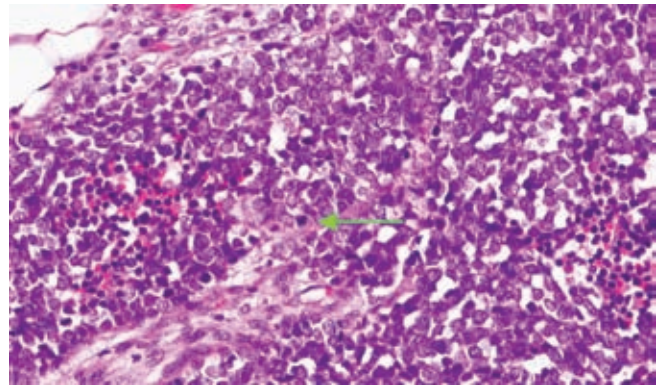


Figura 2. Tinción hematoxilina-eosina de la pieza con figuras de mitosis (flecha verde).

extensión esplénica de la enfermedad después de nueve meses desde la exéresis axilar.

Discusión

El patólogo alemán Friedrich Sigmund Merkel describió por primera vez, en 1875, la célula de Merkel: una célula clara y ovalada, localizada en la unión dermoepidérmica y próxima a las fibras nerviosas.¹ Las células de Merkel derivan de la cresta neural y se localizan a lo largo de la piel en zonas de alta sensibilidad como las puntas de los dedos, las palmas de las manos, los labios o la cara anterior de los brazos; funcionan como mecanorreceptores.¹⁻⁴

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia rara descrita por primera vez por Toker, en 1972, como carcinoma trabecular¹⁻¹⁰ tras observar una serie de casos con lesiones cutáneas indiferenciadas, que al microscopio electrónico mostraban diferenciación neuroendocrina. Este tumor ha recibido diversos nombres: neoplasma cutáneo de células de Merkel, apudoma cutáneo, carcinoma neuroendocrino de la piel, carcinoma primitivo de células pequeñas

de la piel, carcinoma indiferenciado primario de la piel, carcinoma cutáneo de células de origen oscuro (*murky cells*), carcinoma cutáneo primitivo de células pequeñas con diferenciación endocrina.¹

El origen del CCM es controvertido. Las posibles células originarias son las células del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*) o células madre epidérmicas residuales y, más probablemente, las células de Merkel.⁷ Hay estudios recientes que demuestran la presencia de alteraciones citogenéticas en distintos cromosomas.⁸ Van Gele et al.⁸ hallaron, en un gran número de casos, una mutación en el brazo corto del cromosoma 10 que produciría la inactivación del PTEN (gen supresor de tumor).

El CCM representa menos de 1% de los tumores malignos de piel.⁷ La edad media de aparición es de 69 años, con igual incidencia en ambos sexos. Su aparición antes de los 50 años es extremadamente rara y el riesgo de padecerlo se incrementa con la edad debido a la acumulación de eventos oncogénicos. Así, podemos destacar algunos de los factores de riesgo del carcinoma de Merkel como la elevada exposición solar (la incidencia en la raza caucásica es mayor), estados de inmunodepresión (VIH, trasplantados con tratamientos inmunodepresores) con una incidencia cinco veces mayor en pacientes con trasplante de órgano sólido y algunos virus, como el poliomavirus, que ha sido relacionado con la aparición de este tumor pues se ha localizado ADN del virus en 8 de cada 10 casos de CCM.^{1,5}

Clínicamente se manifiesta como una lesión epidérmica, indurada (menor de 2 cm) violácea, de rápido crecimiento y poco o nada dolorosa.^{1,5} Se localiza en zonas expuestas al sol como la cabeza y el cuello, seguidos de las extremidades y el tronco.^{3,4,7,8}

Los estudios anatomopatológico e inmunohistoquímico resultan claves para su diagnóstico. Generalmente es posi-

vo para citoqueratina 20 (97%), enolasa neuronal específica (ENE) (60-100%), antígeno de membrana epitelial (EMA) (90%), neurofilamento L, CD 99 y es negativo para S-100 (positivo en melanoma maligno), citoqueratina 7 y TTF-1 (positivo en carcinoma pulmonar de células pequeñas).^{1,5,8} Asimismo, el CCM es positivo para marcadores neuroendocrinos como la cromogranina (figura 1) y la sinaptofisina.^{1,5} Al microscopio electrónico se observan haces filamentosos concéntricos y yuxt nucleares característicos, gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos y núcleo lobulado.^{5,11,12}

El diagnóstico clínico debe diferenciar, principalmente, de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma amelanótico, queratoacantoma, linfoma, micosis fungoide, metástasis cutáneas de carcinoma de células pequeñas de pulmón (*oat cell*), carcinoma de Ewing extraesquelético, neuroblastoma, plasmocitoma, linfoma, carcinoma de células ecrrinas e histiocitosis X.¹² Además, el diagnóstico diferencial histológico debe descartar al melanoma de células pequeñas, las metástasis cutáneas de *oat cell* pulmonar, el linfoma y el tumor neuroectodérmico primitivo² (cuadro I).

Aunque el CCM es una neoplasia localizada en la piel, concretamente en la epidermis, se han descrito algunos casos de CCM en el tejido celular subcutáneo con piel intacta.⁹ En nuestro caso, el paciente presentaba una lesión axilar palpable, nodular, sin signos inflamatorios ni alteraciones cutáneas. Por sus antecedentes oncológicos se sospechó una recidiva metastásica de tumor pulmonar como primera posibilidad. En el estudio histológico de la pieza (tumor axilar) se describe una infiltración del tejido celular subcutáneo por carcinoma indiferenciado de células pequeñas (figura 2), en ausencia de ganglios linfáticos reconocibles, siendo la inmunohistoquímica orientadora para el diagnóstico.

El tratamiento de elección se basa en la exéresis quirúrgica con márgenes amplios (2-3 cm) y linfadenectomía sólo

Cuadro I. Diagnóstico inmunohistoquímico diferencial

Marcador	Carcinoma de células Merkel	Otras neoplasias
Citoqueratina 20	Positiva en 97% (acumulación paranuclear)	Positivo en 3-5% en pulmón (<i>carcinoma de células pequeñas de pulmón</i>)
Citoqueratina 7	Negativo*	Positivo en pulmón (<i>oat cell</i>)
Cromogranina A y sinaptofisina	Positivo en 100%	
Enolasa neuroespecífica	Positivo en 60-100%	
TTF-1**	Negativo	Positivo casi en 100% en pulmón (<i>carcinoma de pulmón de células pequeñas</i>)
S-100	Negativo	Positivo en melanoma maligno

*En algunos casos se ha descrito positividad para citoqueratina-7 en ausencia de citoqueratina-20.4

**TTF-1 = factor de transcripción tiroideo-1.

cuando existe afectación clínica o histológica ganglionar. La utilización de radioterapia como tratamiento adyuvante sobre el lecho quirúrgico es recomendable pues este tipo de tumores son radiosensibles y parece disminuir el riesgo de recidivas locorregionales con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, aunque sin aumento de la supervivencia general. La experiencia con la quimioterapia adyuvante es más limitada pues no ha demostrado, hasta el momento, mejorar la supervivencia; su uso se reserva para los estadios avanzados.^{6,8}

El CCM es una neoplasia con un comportamiento muy agresivo y un índice de recurrencias de hasta 75% en los primeros 24 meses después del diagnóstico. De esas recurrencias entre 50 y 60% constituyen metástasis linfáticas regionales y de 40 a 50% son recurrencias a distancia en pulmón, hígado, hueso y cerebro. Se consideran factores de mal pronóstico: tumor mayor de 2 cm de diámetro, existencia de metástasis en el momento del diagnóstico, tumor ubicado en cabeza y cuello, variedad histológica de células pequeñas, existencia de más de 10 mitosis por campo, sexo masculino y edad de aparición temprana.^{5,6,13} La supervivencia es menor de 55% a los 3 años y es directamente proporcional al tratamiento agresivo del tumor primario. Así, se estima una supervivencia de 88% al primer año, de 72% al segundo y de 55% al tercero; con una mortalidad, a los 5 años, de 30%.^{13,14} Por todo ello es muy importante el diagnóstico precoz de este tumor y su tratamiento radical con un seguimiento estrecho los dos primeros años debido al elevado riesgo de recidivas.

Conclusiones

El CCM es una afección rara que se desarrolla en pacientes con edades superiores a los 60 años, expuestos a determinados factores de riesgo como la inmunodepresión. Su diagnóstico definitivo se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica, teniendo en cuenta el diagnóstico diferencial con una amplia variedad de neoplasias.

En este tumor no siempre existirá una afectación cutánea típica. Pueden encontrarse casos en los que la piel está intacta y se llega al diagnóstico mediante la extirpación de la lesión y su análisis histológico.

Es importante un diagnóstico y tratamiento precoces dada la elevada agresividad de la neoplasia y las frecuentes

recidivas observadas. El tratamiento de referencia es la radioterapia en el lecho quirúrgico para tumores localizados y la quimioterapia en los casos avanzados.

Agradecimientos

Al doctor Marcial García Rojo por su aportación fotográfica del caso y su ayuda en la resolución del mismo.

Referencias

1. Rockville Merkel Cell Carcinoma Group. Merkel cell carcinoma: recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol* 2009;27:4021-4026.
2. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388-392.
3. Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol* 2007;34:51-56.
4. Dancey AL, Rayatt SS, Soon C, Ilchshyn A, Brown I, Srivastava S. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:1294-1299.
5. Sarma DP, Heagley DE, Chalupa J, Cox M, Shehan JM. An unusual clinical presentation of Merkel Cell carcinoma: a case report. *Case Report Med* 2010. ID 905414. doi:10.1155/2010/905414.
6. Ruan JH, Reeves M. A Merkel cell carcinoma treatment algorithm. *Arch Surg* 2009;144:582-585.
7. Zucchi S. Merkel cell carcinoma: case report and literature review, from a remote region of France. *Rural Remote Health* 2009;9:1072.
8. Van Gele M, Leonard JH, Van Roy V. Frequent allelic loss at 10 q23: low incidence of PIEN mutations in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer* 2001;92:409-413.
9. Mogha A, Fautrel A, Mouchet N, Guo N, Corre S, Adamski H, et al. Merkel cell polyomavirus small T antigen mRNA level is increased following in vivo UV-radiation. *PLoS One* 2010;2:5.
10. Cires Benzanilla M, González CL, Jiménez FJ, Rubio T, Amat I. Merkel cell carcinoma. On one case. *An Sist Sanit Navar* 2008;31:193-196.
11. Huang GS, Chang WC, Lee HS, Taylor JA, Cheng TY, Chen CY. Merkel cell carcinoma arising from the subcutaneous fat of the arm with intact skin. *Dermatol Surg* 2005;31:717-719.
12. Lawenda BD, Thirenger K, Foss RD. Merkel cell carcinoma arising in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2001;24:35-42.
13. Gollard R, Weber R, Kosty M. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Am Cancer Soc* 2000;88:1842-1851.
14. Santos-Gorjón P, Morales-Martin AC, Blanco-Pérez P, Gómez-González JL, del Pozo-de Dios JC, Romo-Melgar A. Carcinoma de células de Merkel: presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011. doi:10.1016/j.otorri.2010.12.009.